

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

ПРАКТИКА ВЕТЕРИНАРНОГО ВРАЧА

Р. Кирк • Д. Бонагура

**СОВРЕМЕННЫЙ
КУРС
ВЕТЕРИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ
КИРКА**

«АКВАРИУМ»

KIRK'S CURRENT VETERINARY THERAPY

Small animal practice

edited by
John D. Bonagura

W.B. SAUNDERS COMPANY

УДК 619
ББК 48
С56

С56 **СОВРЕМЕННЫЙ КУРС ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ КИРКА / Пер. с англ. – М.: ООО «Аквариум-Принт», 2005. – 1376 с.: ил.**

ISBN 5-98435-250-8

Настоящее издание посвящено широкому спектру болезней домашних животных. Редакторами-консультантами разделов книги и соответствующих приложений являются 20 самых известных ветеринаров мира, обладающих большим опытом клинической практики. Конкретные вопросы современной практики лечения мелких животных подробно описываются в 310 статьях, принадлежащих перу почти 400 авторов. В первых разделах «Современного курса ветеринарной медицины Кирка» изложены вопросы специальной терапии, неотложной помощи, токсикологии и инфекционных заболеваний. В следующих 9 разделах рассматриваются заболевания домашних животных с точки зрения систем органов. В последнем разделе описываются заболевания птиц и экзотических домашних животных. В заключении приводятся подробные приложения и дополненная таблица широко распространенных лекарственных средств. Авторы попытались придать статьям книги удобный для чтения формат, включающий описание характерных клинических симптомов болезней и функциональных расстройств, основ рациональной терапии, а также четких практических советов и рекомендаций для лечения. В большинстве статей речь идет о лечении конкретного заболевания или расстройства. В некоторых статьях основное внимание уделяется важным принципам терапии или общим подходам к лечению заболеваний мелких или экзотических домашних животных.

В оригинале эта популярная в США книга выдержала 13 изданий.

Для практикующих ветеринарных врачей и студентов, изучающих ветеринарию.

УДК 619
ББК 48

Охраняется Законом РФ об авторском праве. Воспроизведение всей книги или любой ее части запрещается без письменного разрешения издателя. Любые попытки нарушения Закона будут преследоваться в судебном порядке.

ISBN 0-7216-5523-8 (англ.)
ISBN 5-98435-250-8 (русск.)

© 2000, 1995, 1992, 1989, 1986, 1983,
1980, 1977, 1974, 1971, 1968, 1966,
1964 by W.B. Saunders Company
© ООО «Аквариум-Принт», 2005

СОДЕРЖАНИЕ

Список авторов	15
Предисловие к американскому изданию	31

Раздел 1

Специальная терапия

Карл А. Осборн, редактор-консультант

От литературы – к пациенту: научно обоснованные методы терапии	34
<i>Дэвид Дж. Ползин, Элизабет Ланд, Патриция Уолтер, Джеффри Клауснер</i>	
Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой (твердофазный иммуноферментный анализ): методы и интерпретация	39
<i>Майкл Р. Лэттин</i>	
Количественная оценка диуреза как вспомогательное средство диагностики и терапии	43
<i>Джоди П. Лулич, Карл А. Осборн</i>	
Альтернативы диагностической целиотомии: главный принцип – не навреди!	49
<i>Карл А. Осборн, Джоди П. Лулич</i>	
Повышение готовности клиента к соблюдению рекомендаций врача	54
<i>Сара З. Судо, Карл А. Осборн</i>	
Систематическая регистрация, учет и оценка побочных действий лекарственных препаратов	59
<i>Дон Мертон Бут</i>	
❖ Основные принципы антимикробной терапии	69
<i>Дон Мертон Бут</i>	
❖ Применение фторированных хинолонов	79
<i>Дон Мертон Бут</i>	
Антигистаминные препараты	88
<i>Марк Дж. Папич</i>	
Применение L-депренила для лечения расстройства когнитивной функции у собак	93
<i>Уильям У. Рул, Бенджамин Л. Харт, Тереза Л. Энтрикен, Дэвид С. Бруйетт</i>	
Купирование острой боли	98
<i>Паула К. Хендрикс, Берни Хансен</i>	
Способы введения растворов: показания, противопоказания, методы и осложнения	103
<i>Ли С. Фодскар, ХеЭлио Силва Аутран де Мораиш</i>	
Использование коллоидных растворов в медицине ..	108
<i>Марк Рэффи</i>	
Лечение анорексии	112
<i>Шерри Сандерсон, Джозеф У. Бартджес</i>	
Анализ информации, указанной на упаковках кормов для животных	118
<i>Ричард Д. Кили, Эйви Дешмукх</i>	
Препараты и питательные смеси для парентерального питания	125
<i>Черил К. Миллер, Джозеф У. Бартджес</i>	
Механические приспособления для чрескожного введения гастростомических трубок: использование аппликаторов Элда	128
<i>П. Джейн Армстронг, Линдсей К. Меркел</i>	
Синдром перекармливания	131
<i>Черил К. Миллер, Джозеф У. Бартджес</i>	
Самотравматизация и связанные с ней поведенческие проблемы	134
<i>Скотт У. Лайн</i>	
Электронные системы идентификации	138
<i>Уолт Ингверсен</i>	

Раздел 2

Интенсивная терапия и реанимация

Ниши Дхупа, Роберт Дж. Мэрто, редакторы-консультанты

Особенности интенсивной терапии и реанимации кошек	142
<i>Ребекка Кирби, Элки Радлофф, Ванда Вилсон</i>	
Дифференциальная диагностика отклонений от нормы при лечении критических состояний	149
<i>Кеннет Дж. Дробатс, Дебора К.Мэнделл</i>	
Лабораторные исследования в отделении интенсивной терапии	154
<i>Марк Р. Рэффи, Ли С. Фодскар</i>	
Измерение содержания лактата: значение для диагностики, терапии и прогнозирования	157
<i>Дез Хьюз</i>	
Коллоидная осмометрия	161
<i>Лесли Дж. Кинг</i>	
Методы оперативного доступа к сосудам	164
<i>Джеймс С. Уол</i>	
Методы внутривенной анестезии при оказании неотложной помощи и лечении критических состояний	167
<i>Томас К. Дэй</i>	
Эпидуральная анальгезия	172
<i>Берни Хансен</i>	
Коллоиды: рекомендации по применению	178
<i>Элки Радлофф, Ребекка Кирби</i>	

Микроэнтеральное питание 184 <i>Дженнифер Дж. Диви, Денис Т. Кроу</i>	Острая почечная недостаточность 227 <i>Денис Э. Эллиот, Лэрри Д. Каугилл</i>
Терапия шока 189 <i>Стив К. Хаскинс</i>	Черепно-мозговая травма 233 <i>Джастин А. Джонсон, Роберт Дж. Мэртаф</i>
Восстановление сердечной деятельности и дыхания с применением прямого массажа сердца .. 197 <i>Линда Бартон, Денис Т. Кроу</i>	Лечение острого повреждения спинного мозга 243 <i>Карл Х. Краус</i>
Дефибрилляция 200 <i>Уэйн Э. Уингфилд, Майкл Лагутчик</i>	Диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания 247 <i>Бернард Ф. Фелдман, Ребекка Кирби, Марко Калдин</i>
Инттоксикация альфа- и бета-агонистами 204 <i>Энн Мэри Мэннинг</i>	Нитропруссид натрия: способы применения и меры предосторожности 253 <i>Джеффри Прулкс, Ниши Дхупа</i>
Торакоскопия 208 <i>Роналд С. Уолтон, Тимоти Б. Хэкет</i>	Трансвенозная электрокардиостимуляция 256 <i>Ли Гэррод, Джон Э. Раш</i>
«Острый живот»: обследование и экстренная терапия 211 <i>Ф.А. Мэнн</i>	Распространение бактерий: клинические проявления и профилактика 260 <i>Дуглас К. Макинтайр</i>
Расширение-заворот желудка 216 <i>Кэрл Э. Мэтьюз</i>	
Неотложная помощь при открытых переломах 223 <i>Роберт Дж. Маккарти</i>	

Раздел 3

Токсикология*Майкл Мерфи, редактор-консультант*

Статистика отравлений домашних животных 266 <i>Карл С. Хорнфелдт, Майкл Дж. Мерфи</i>	Средства по уходу за газонами 281 <i>Роджер А. Йери</i>
Методы терапии при отравлениях домашних животных 267 <i>Эйва Ферф</i>	Вредные вещества в средствах бытовой химии 282 <i>Дэвид К. Дорман, Джейн Оуэнс Кларк</i>
Отравления родентицидами 270 <i>Майкл Д. Мерфи</i>	Отравления препаратами, отпускаемыми без рецепта 286 <i>Джейн Оуэнс Кларк, Дэвид К. Дорман</i>
Нефротоксины 272 <i>Вильсон К. Румбейя</i>	Токсичность средств против блох и клещей 290 <i>Патриция Талкотт</i>
Гепатотоксины 276 <i>Стивен Б. Хузер</i>	Безопасность промышленных кормов для домашних животных 295 <i>Е. Филипп Миллер</i>
Ядовитые и неядовитые растения 279 <i>А. Катрин Барр</i>	Побочные реакции на лекарственные препараты ... 298 <i>Уильям К. Келлер, Нил Баталлер</i>

Раздел 4

Инфекционные заболевания*Эдвард Б. Брейтшвердт, редактор-консультант*

Почему возникают инфекционные заболевания? ... 304 <i>Эдвард Б. Брейтшвердт, Стивен У. Доу</i>	Вакцинация против болезни Лайма 316 <i>Макс Д.Г. Аптел</i>
Молекулярная биология инфекционных заболеваний 305 <i>Николас Д. Шарп</i>	Использование дезинфицирующих и антисептических средств при уходе за домашними животными 318 <i>Бренда К. Лав, Дуайт К. Хири</i>
Вакцины и вакцинация: проблема XXI века 310 <i>Ричард Б. Форд, Рональд Д. Шульц</i>	Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам 323 <i>Марк Г. Патиш</i>
Вакцинация животных с иммунодефицитом 313 <i>Рэнс К. Селлон</i>	

Антибактериальная терапия собак и кошек с нейтропенией 328	Клещи как переносчики инфекций домашних животных 359
<i>Энтони К.Г. Абрамс-Огг, Стивен А. Крут</i>	<i>С.А. Эвинг</i>
Лечение сепсиса 333	Гранулоцитарный эрлихиоз 361
<i>Элизабет М. Харди</i>	<i>Барбара Грейг</i>
Поражения глаз при системных инфекционных заболеваниях 337	Инфекция <i>Bartonella vinsonii</i> у собак 363
<i>Брайан К. Джилджер</i>	<i>Брэнди Л. Пампалардо, Эдвард Б. Брейтшвердт</i>
Вирус лейкемии кошек 341	Инфекции, вызванные <i>Bartonella</i> , у домашних кошек 366
<i>Элис М. Вулф</i>	<i>Дорси Л. Кордик, Эдвард Б. Брейтшвердт</i>
Вирус иммунодефицита кошек 346	Лептоспироз 371
<i>Джулия К. Леви</i>	<i>Линда А. Росс, Вирджиния Рентко</i>
Поражения нервной системы при ретровирусных инфекциях 350	Гепатозооноз собак 374
<i>Элизабет Зенгер</i>	<i>Дуглас К. Макинтайр, Нэнси Винсент-Джонсон</i>
Диагностика и профилактика инфекционного перитонита кошек 354	Кожный питиоз собак 377
<i>Альфред М. Лиджендр</i>	<i>Гэри Д. Сподник</i>
Пандемия бешенства 357	Лечение аспергиллёза носовой полости 379
<i>Чери Л. Дрензек, Чарльз Э. Руптрехт</i>	<i>Оутумн П. Давидсон, Кайл Г. Мэтьюс</i>

Раздел 5

Эндокринные и метаболические нарушения

Марк Э. Петерсон, редактор-консультант

Интерпретация результатов эндокринных диагностических тестов при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы 382	Лечение инсулин-независимого сахарного диабета у кошек с помощью оральных гипогликемических препаратов 413
<i>Роберт Дж. Кемпгейнен, Эллен Н. Беренд</i>	<i>Дебора С. Греко</i>
Клиническое применение аналога вазопрессина DDAVP для диагностики и лечения несахарного диабета 386	Осложнения при инсулинотерапии сахарного диабета 417
<i>Ретт Николс</i>	<i>Ричард В. Нельсон, Эдуард К. Фелдман</i>
Осложнения и сопутствующие заболевания при гипотиреозе у собак 388	Лечение инсулиномы у собак, кошек и хорьков 421
<i>Дэвид Пансьера</i>	<i>Керел Э. Милио, Элейн Р. Каплан</i>
Применение эндогенного тиреотропина и свободных детерминаций тироксина при контроле за тиреоид-замещающим лечением собак с гипотиреозом 392	Влияние неадренальных заболеваний на тесты функции надпочечников у собак 425
<i>Дебора С. Греко</i>	<i>Эндрю Дж. Каплан, Марк Э. Петерсон</i>
Медикаментозное лечение гипертиреоза у кошек ... 395	Применение L-депренила при лечении гипофиз-зависимого гиперкортицизма у собак 428
<i>Кармел Т. Муни, Кейт Л. Тодей</i>	<i>Давид С. Бруетт, Уильям У. Рул</i>
Почки и гипертиреоз 399	Диагностика и лечение больших опухолей гипофиза у собак с гипофиз-зависимым гипернадпочечниковым синдромом 431
<i>Стивен П. ДиБартола, Скотт А. Браун</i>	<i>Мариэль Гуссенс, Ален Теон</i>
Лечение гипопаратиреоза 402	Бессимптомная адrenaльная опухоль 433
<i>Д. Дж. Чью, Ларри А. Нагоуд</i>	<i>Карлос Мелиан, Марк Э. Петерсон</i>
Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у собак 408	Гипернадпочечниковый синдром у хорьков 437
<i>Эдуард К. Фелдман, Ричард У. Нельсон</i>	<i>Карен Л. Розенталь, Марк Э. Петерсон</i>
Контроль за лечением сахарного диабета у собак и кошек 411	Дифференциальная диагностика гиперкалиемии и гипонатриемии у собак и кошек 439
<i>Кэти Л. Кренишоу</i>	<i>Питер П. Кинцер</i>
	Терапия гормоном роста у собак 441
	<i>Джон Ф. Рандолф, Марк Э. Петерсон</i>

Раздел 6

Гематология, онкология и иммунология*Брюс Р. Мейдвелл, редактор-консультант*

Интерпретация цитограмм и гистограмм эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов 444 <i>Гарольд Тведтен, Майкл Скотт, Дж. Даниел Бун</i>	Диетотерапия при онкологических заболеваниях .. 524 <i>Гленна Э. Молдин</i>
Гематологические приборы для лаборатории 453 <i>Барри Т. Митцнер</i>	Практическая методика введения лекарственных препаратов 529 <i>Эрик Р. Симонсон, Сьюзен А. Крейгел</i>
Определение группы крови и перекрестные пробы на совместимость для проведения переливаний крови 457 <i>Урс Джиджер</i>	Противоопухолевые препараты и условия применения традиционных средств 532 <i>Барбара Э. Китчел, Равендер С. Даливал</i>
Рекомендации по переливанию крови 461 <i>Бернард Ф. Фелдман</i>	Новые противоопухолевые препараты и их применение в ветеринарной медицине 542 <i>Анжела Э. Фримбергер</i>
Гемопоэтический цитокинез: факторы миелопоэза 465 <i>Черил Лондон</i>	Резистентность ко многим препаратам 547 <i>Филип Дж. Бергман</i>
Гемопоэтический цитокинез: совокупность интерлейкинов 470 <i>Стюарт С. Гельфанд</i>	Лучевая терапия: способы применения и выбор пациентов 551 <i>Маргарет С. МакЭнти</i>
Наследственные дефекты строения эритроцитов ... 477 <i>Урс Джиджер</i>	Гипертермия 555 <i>Марк У. Девирст</i>
Структурные изменения эритроцитов у кошек 483 <i>Мэри М. Кристофер</i>	Генная противораковая терапия 562 <i>Робин Э. Элмсли, Стивен В. Доу</i>
Практическое использование кровезаменителя 486 <i>Вирджиния Рентко</i>	Поствакцинальная фибросаркома у кошек 568 <i>Мэтти Дж. Хендрик</i>
Диагностика и лечение иммуноопосредованной гемолитической анемии 489 <i>Эллен Миллер</i>	Опухоли дыхательных путей 571 <i>Кевин А. Хан, Тэмми Э. Андерсон</i>
Болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии 497 <i>Энтони П. Карр, Дэвид Л. Пансьера</i>	Иммунофенотипирование у собак 576 <i>Питер Ф. Мур, Верена К. Афолтер, Уильям Вернау</i>
Инфекционная и иммуноопосредованная тромбоцитопения 501 <i>Кэрл Б. Гриндем</i>	Иммуносупрессивные препараты 581 <i>Клер Р. Грегори</i>
Нарушение функции тромбоцитов 506 <i>Марджери Брукс, Джеймс Л. Катальфамо</i>	Диагностика и лечение системной красной волчанки 586 <i>Стивен Л. Маркс, Каролин Дж. Генри</i>
Обзор дисфункций нейтрофилов собак и кошек ... 511 <i>Кеннет С. Латимер</i>	Наследственные и приобретенные заболевания, связанные с иммунодефицитом 588 <i>Питер Дж. Фельсбург</i>
Современные методы диагностики рака: основные указания для взятия проб 517 <i>Брюс Р. Мейдвелл, Стивен М. Гриффи</i>	Заболевания селезенки 593 <i>Доминик Дж. Марино</i>

Раздел 7

Дерматологические заболевания*Крейг Гриффин, Уэйн С. Розенкранц, редакторы-консультанты*

Практические лабораторные методы диагностики дерматологических заболеваний 598 <i>Чиа Ноли</i>	Незаменимые жирные кислоты 611 <i>Ричард Г. Харви</i>
Гипоаллергенные корма для собак и кошек 603 <i>Филип Рудебуш</i>	Лечение зуда у кошек 616 <i>Линда М. Мессинджер</i>
Нестероидная иммуносупрессивная терапия 609 <i>Стивен Д. Уайт</i>	Лечение мелатонином алопеции у собак 620 <i>Мэнон Парадис</i>

Пиотравматический дерматит 624 <i>Уэйн С. Розенкранц</i>	Дерматофития 655 <i>Линда А. Франк</i>
Акральный дерматит 626 <i>Джон М. МакДоналд, Дино Брэдли</i>	Демодекоз кошек 659 <i>Дэниэл О. Моррис, Карин М. Бил</i>
Лечение лекарственного дерматита 631 <i>Кеннет В. Мейсон</i>	Методика санации ушей и ее терапевтическая важность 662 <i>Дон Логас</i>
Анализы <i>in vitro</i> при диагностике и лечения атопии 635 <i>Мона Дж. Бурд</i>	Применение глюкокортикоидов при отите наружного слухового прохода 664 <i>Дон Логас</i>
Атопия у кошек 641 <i>Соня В. Беттеней</i>	Лечение отита, вызванного <i>Pseudomonas</i> 665 <i>Крейг Э. Гриффин</i>
Папилломавирусная инфекция собак 646 <i>Масахико Нагато</i>	Гистиоцитарные заболевания кожи у собак 668 <i>Верена К. Аффолтер, Питер Ф. Мур</i>
Лечение аденита слюнных желез 649 <i>Эдмунд Дж. Россер-мл.</i>	Заболевания анальных пазух 672 <i>Марк С. Томпсон</i>
Дерматит, вызванный <i>Malassezia</i> 651 <i>Рассел Мьюз</i>	

Раздел 8

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Дэвид К. Тведт, редактор-консультант

Эзофагеальные питательные трубки 676 <i>Чад М. Девитт, Говард Б. Сейм III</i>	Диетотерапия при заболеваниях, сопровождающихся диареей 736 <i>Стенли Л. Маркс, Андреа Дж. Фэсетти</i>
Стоматит и фарингит у кошек 679 <i>Линда Дж. ДеБоуэс</i>	Диагностика гепатобилиарных заболеваний 743 <i>Пол Р. Хесс, Сьюзан И. Банч</i>
Мегаэзофагус у собак 681 <i>Эрик А. Мирс, Роберт К. ДеНово</i>	Рентгенографическая диагностика портосистемных нарушений 749 <i>Филип Ф. Стейн</i>
Эзофагит 687 <i>Майкл Д. Уиллард, Элизабет А. Вейраух</i>	Влияние экстрагепатических заболеваний на функцию печени 753 <i>Денни Дж. Мейер, Дэвид К. Тведт</i>
Оценка желудочно-кишечной перистальтики 691 <i>Ф. Дж. Аллан, У.Г. Гилфорд</i>	Холангиогепатит у кошек 758 <i>Дуглас Дж. Уэйс, П. Дж. Армстронг, Джосан М. Ган</i>
Прокинетические препараты для желудка 694 <i>Джин А. Холл, Роберт Дж. Уошебо</i>	Нодулярная гиперплазия печени 761 <i>Лорен К. Проз, Дэвид К. Тведт</i>
Гастронома у собак 698 <i>Кеннет У. Симпсон</i>	Фиброз печени у собак 763 <i>Х. Каролин Рутгерс</i>
Неоплазия желудочно-кишечного тракта 702 <i>Майкл Л. Мэгни</i>	Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия 769 <i>Шарон А. Сентер, Томас Шермерхорн, Роналд Лимен, Лесли Филипс</i>
Неонатальная диарея у щенков и котят 706 <i>Джонни Д. Хоскинс</i>	Лечение липидоза печени 774 <i>Ларри М. Корнелиус, Джозеф У. Бартджейс, Черил К. Миллер</i>
Диагностика и лечение парвовирусной инфекции ... 710 <i>Дженнифер М. Руэртс, Ли Э. Кон</i>	Лечение урсodeоксихолевой кислотой 779 <i>Синтия Р. Левейль-Уэбстер</i>
Чувствительность к компонентам корма 713 <i>Эдвард Дж. Холл</i>	Диетотерапия при заболеваниях печени 782 <i>Дороти П. Лафлам</i>
Избыточный рост микрофлоры тонкого отдела кишечника 719 <i>Крис Л. Лудлоу, Дебора Дж. Дейвентпорт</i>	Панкреатит у собак 786 <i>Дэвид А. Уильямс, Йорг М. Штейнер</i>
Энтеропатии с потерей белка 724 <i>Лиза Эрин Мур</i>	Экзокринные заболевания поджелудочной железы у кошек 789 <i>Йорг М. Штейнер, Дэвид А. Уильямс</i>
Хронический колит у собак 726 <i>Майкл С. Лейб</i>	
Констипация и идиопатический мегаколон у кошек 732 <i>Роберт Дж. Уошебо, Дэвид Холт</i>	

Раздел 9

Кардиореспираторные заболевания*Брюс У. Кин и Линда Б. Лемкюль, редакторы-консультанты*

Использование компьютерной томографии при сердечно-легочных заболеваниях	796	Лечение заболеваний миокарда у кошек	854
<i>Эми С. Тидвелл</i>		<i>Филип Р. Фокс</i>	
Диетотерапия при заболеваниях сердца	798	Инфекционный эндокардит	860
<i>Филип Рудебуш, Лиза М. Фриман</i>		<i>Тереза С. Дефранческо</i>	
Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях щитовидной железы	804	Диагностика и лечение перикардальных выпотов	865
<i>Дэвид Л. Пансьера</i>		<i>Френсис В.К. Смит-мл., Джон Э. Раш</i>	
Брадиаритмия	807	Диагностика и профилактика дирофиляриоза у собак	870
<i>Марк Ришнив, Уильям П. Томас</i>		<i>Дэвид Г. Кнайт</i>	
Оценка и лечение суправентрикулярной тахикардии	815	Диагностика и профилактика дирофиляриоза у кошек	874
<i>Кэти Н. Райт</i>		<i>Кларк Э. Аткинс, Уильям Дж. Райан</i>	
Терапевтические подходы к лечению желудочковой аритмии	819	Применение и побочные эффекты меларсомина ...	879
<i>Дэвид Г. Кнайт</i>		<i>Кларенс А. Раулингс, Джон У. МакКолл</i>	
Желудочковая аритмия	823	Поддержание функции респираторного тракта	882
<i>Н. Сидни Мойс</i>		<i>Джоан К. Хендрикс, Лесли Дж. Кинг</i>	
Врожденный порок сердца у кошек	828	Полипы дыхательных путей у кошек	886
<i>Ребекка Л. Степъен, Элио Отран де Море</i>		<i>Эрик Р. Поуп, Георг М. Константинеску</i>	
Интервенционная кардиология: катетерная окклюзия открытого артериального протока у собак	832	Лечение коллапса трахеи	889
<i>Мэтью У. Миллер</i>		<i>Майкл Э. Гертидж, Ричард А.С. Уайт</i>	
Современные показания для кардиохирургического лечения	835	Хронический бронхит у собак	893
<i>Э. Кристофер Ортон</i>		<i>Линелл Джонсон</i>	
Амбулаторное лечение хронической сердечной недостаточности	839	Астма у кошек	897
<i>Венди А. Уэйр, Брюс У. Кин</i>		<i>Филип Пэдрид</i>	
Терапия рефрактерной застойной сердечной недостаточности у собак	844	Некардиогенный отек легких	902
<i>Дэвид Сиссон</i>		<i>Кеннет Дж. Дробатс, Г. Марк Саундерс</i>	
Скрытая кардиомиопатия у доберманов	848	Бактериальная пневмония	905
<i>Кизэй Э. Колверт, Катрин М. Мьюрс</i>		<i>Ричард Б. Форд</i>	
Дилатационная кардиомиопатия у американских кокер спаниелей, вызванная дефицитом таурина и карнитина	853	Диагностика и лечение грибковых заболеваний дыхательной системы	908
<i>Марк Д. Киттлсон</i>		<i>Альфред М. Лиджендр, Роберт Л. Тул</i>	
		Терапевтическое и хирургическое лечение плевральных выпотов	912
		<i>Элеанор К. Хаукинс, Тереза В. Фоссум</i>	
		Пневмоторакс у собак	918
		<i>Эми К. Валентайн, Даниэль Смик</i>	

Раздел 10

Заболевания мочевыводящих путей*Джинн А. Барзантти, редактор-консультант*

Диагностика полиурии и полидипсии	922	Основные рекомендации по диетотерапии при заболеваниях мочевыводящих путей	932
<i>Джинн А. Барзантти, Стивен П. ДиБартола, Делмар Р. Финко</i>		<i>Джозеф У. Бартджейс, Скотт А. Браун</i>	
Диагностика системной гипертензии у собак и кошек	926	Побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование уролитов у собак и кошек	936
<i>Скотт А. Браун, Розмари А. Хеник, Делмар Р. Финко</i>		<i>Карл А. Осборн, Джоди П. Лулич, Лиза К. Ульрих, Гленн В. Остин</i>	
Лечение системной гипертензии у собак и кошек	929	Экстренные ситуации в урологии	938
<i>Скотт А. Браун, Розмари А. Хеник</i>		<i>Доналд Р. Кравек</i>	

Гломерулонефрит собак 940 <i>Грегори Ф. Грауер</i>	Сложные уролиты: лечение и профилактика 963 <i>Джоди П. Лулич, Карл А. Осборн</i>
Кожные поражения при почечной гломерулопатии у грейхаундов 943 <i>Лейн А. Коуен, Донна М. Гертцке</i>	Инфекция мочевыводящих путей у собак, связанная с эндокринными нарушениями 966 <i>С. Дрю Форрестер, Грегори К. Трой</i>
Дифференциальная диагностика острой и хронической почечной недостаточности 945 <i>Шелли Л. Вейден</i>	Бактериальная инфекция мочевыводящих путей у кошек 969 <i>Джозеф У. Бартджес, Джинн А. Барзантти</i>
Перитонеальный диализ 948 <i>Лиза Энн Дзайбан, Мэри Анна Лабато, Линда А. Росс</i>	Лечение сложных случаев инфекции мочевыводящих путей 971 <i>Дэвид Ф. Сениор</i>
Последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности 950 <i>Делмар Р. Финко, Скотт А. Браун, Джинн А. Барзантти, Джозеф У. Бартджес</i>	Получение биопсийного материала из нижнего отдела мочевыводящих путей с помощью щипцов .. 975 <i>Джоди П. Лулич, Карл А. Осборн</i>
Желудочно-кишечные осложнения при уремии 953 <i>Ронда Л. Шульмен, Доналд Р. Кравек</i>	Необструктивное идиопатическое заболевание нижних мочевыводящих путей у кошек.
Показания для нефрэктомии и нефротомии 955 <i>Элизабет Арнольд Стоун, Джоди Гукин</i>	Правильные и неправильные методы лечения 977 <i>Джон М. Крюгер, Джоди П. Лулич, Карл А. Осборн</i>
Диагностика и лечение обструкции мочеточников ... 957 <i>Элизабет Арнольд Стоун, Эндрю Э. Кайлс</i>	Идиопатический (интерстициальный) цистит у кошек 982 <i>К. А. Тони Буффингтон, Д. Дж. Чью</i>
Отведение мочи при помощи цистостомической трубки 959 <i>Дон Р. Уолдрон</i>	Дисфункция уретрального сфинктера у кобелей ... 985 <i>Сьюзи Арнольд, Урс Вебер</i>
Уролиты аммония урата у собак с портосистемными шунтами 960 <i>Джозеф У. Бартджес, Ларри М. Корнелиус, Карл А. Осборн</i>	Использование антихолинергических препаратов при заболеваниях мочевыводящих путей 988 <i>Индия Ф. Лэйн</i>

Раздел 11

Заболевания репродуктивной системы*Викки Мейерс-Валлен, редактор-консультант*

Врожденные заболевания репродуктивной системы у собак и кошек 994 <i>Викки Мейерс-Валлен</i>	Бесплодие у сук 1015 <i>Дженис Л. Кейн</i>
ДНК-тестирование наследственных заболеваний собак 999 <i>Густаво Д. Агирре</i>	Бесплодие у кошек 1019 <i>Отумн П. Дэвидсон</i>
Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук 1004 <i>Маргарет В. Рут Кустритц, Ширли Д. Джонстон</i>	Современные терапевтические рекомендации в отношении беременных сук 1021 <i>Джони Л. Фрешман</i>
Искусственное осеменение сук 1006 <i>Маргарет В. Рут Кустритц, Ширли Д. Джонстон</i>	Медикаментозное лечение патологических родов и показания для кесарева сечения у сук 1023 <i>Кристин М. Швейцер, Викки Н. Мейерс-Валлен</i>
Диагностика беременности у сук 1008 <i>Карлос М. Гредил, Эми И. Ягер, Патрик В. Конкэннон</i>	Влияние гипотиреоза на бесплодие кобелей 1029 <i>Чери А. Джонсон</i>
Использование релаксина сыворотки крови для диагностики беременности у сук 1013 <i>Бернард Г. Стейнц, Лора Т. Голдсмит, Майкл К. Браун, Джордж Ласт</i>	Заболевания семенников у кобелей 1031 <i>Джеймс А. Фландерс, Дональд Г. Шлафер, Эми И. Ягер</i>
	Обзор методов прерывания беременности у сук 1036 <i>Джон Пол Л. Верстеген</i>

Раздел 12

Неврологические и скелетно-мышечные нарушения*Стивен К. Шредер, Кайл Г. Браунд, редакторы-консультанты*

Диагностика и лечение вегетативной дистонии у собак	1046	Миопатия стройной и полусухожильной мышц ...	1079
<i>Деннис П. О'Брайен, Ренделл К. Лонгшор</i>		<i>Дэниел Д. Льюис</i>	
Лечение судорог у собак	1048	Диагностика и лечение синдромов нестабильности-малформации шейного отдела позвоночника	1081
<i>Майкл Поделл</i>		<i>Говард Б. Сейм III</i>	
Судорожный синдром у кошек	1052	Неполная оссификация мышелка плечевой кости	1090
<i>Линда Г. Шелл</i>		<i>Дениз Дж. Марселлин-Литтл</i>	
Заболевания вестибулярного аппарата у собак и кошек	1055	Дисплазия локтевого сустава у собак	1094
<i>Родни С. Багли</i>		<i>Петер Д. Шварц</i>	
Глухота у собак и кошек	1061	Тендосиновиит сухожилия двуглавой мышцы у собак	1105
<i>Ким Ноулес</i>		<i>Дэниел Стоби</i>	
Неврологические проявления гипотиреоза у собак	1063	Использование хондромодулирующих препаратов для профилактики и лечения остеоартрита у собак	1109
<i>Андре Джегги</i>		<i>Стивен К. Бадсберг, Рори Дж. Тодхантер, Пол С. МакНамара-мл.</i>	
Болезнь Борна у кошек	1065	Переломы крестцовой кости и повреждения крестцовых и хвостовых позвонков у собак и кошек	1113
<i>Энн-Лина Берг</i>		<i>Чарлз А. Кунтс</i>	
Менингит-артериит у собак, реагирующий на лечение стероидами	1068	Диагностика и лечение переломов тазовых костей и вывихов крестцово-подвздошного сустава	1117
<i>Андреа Тайпольд</i>		<i>Стивен К. Шредер</i>	
Хроническая воспалительная димиелинизирующая полиневропатия у собак	1071	Рваные и скальпированные раны конечностей у собак и кошек	1123
<i>Кайл Г. Браунд</i>		<i>Стефани Л. Бердсли</i>	
Гипокалиемическая миопатия у кошек	1075		
<i>Бойд Р. Джонс</i>			
Врожденная миотония у кошек	1077		
<i>Фиона Г. Хикфорд, Бойд Р. Джонс</i>			

Раздел 13

Офтальмологические заболевания*Томас Дж. Керн, Марк П. Нэсисс, редакторы-консультанты*

Диагностика слепоты	1128	Заболевания роговицы, протекающие без изъязвления	1157
<i>Холли Л. Хэмилтон, Сьюзан Э. МакЛафлин</i>		<i>Виктория Л. Греван</i>	
Дифференциальный диагноз гиперемии глаз	1132	Язвенный кератит	1161
<i>Диана В. Г. Хендрикс</i>		<i>Рут М. Мэрион Маленда</i>	
Дифференциальный диагноз анизокории	1135	Глаукома у собак	1165
<i>Нэнси Б. Коттрилл</i>		<i>Джеймс Гардер</i>	
Заболевания век	1141	Гипертоническая ретинопатия	1172
<i>Эрин С. Чампан</i>		<i>Патриция Дж. Смит</i>	
Диагностика и лечение конъюнктивита у собак ...	1143	Экзофтальм	1176
<i>Брайан К. Джилджер</i>		<i>Дэвид Т. Ремси</i>	
Эпифора	1145	Критические офтальмологические ситуации	1180
<i>Шарлотта Б. Келлер</i>		<i>Тони Гловер</i>	
Поражения глаз при герпесвирусе-1 у кошек	1147	Неоплазия глаз	1185
<i>Марк П. Нэсисс</i>		<i>Ральф Э. Хэмор, Кэрин М. Хинкл</i>	
Сухой кератоконъюнктивит	1151		
<i>Сесил П. Мур</i>			

Раздел 14

Заболевания птиц и экзотических животных*Нэнси Л. Андерсон, Р. Эрик Миллер, редакторы-консультанты*

Уход за брошенными птенцами 1190 <i>Джанетт Аккерман</i>	Болезни шиншиллы 1242 <i>Пилар М. Хэйес</i>
Поведение и дрессировка попугаев 1193 <i>Барбара Л. Оуэбси</i>	Содержание сахарных летающих поссумов и ветеринарный уход за ними 1247 <i>Розмари Дж. Бут</i>
Диагностическое использование белкового электрофореза для птиц 1196 <i>Кэролайн Крей</i>	Диагностическая визуализация рептилий 1253 <i>Марк Д. Стеттер</i>
Проблемы с откладкой яиц у клеточных птиц 1199 <i>Брайан Л. Спир</i>	Антибиотикотерапия рептилий 1258 <i>Эллиот Джекобсон</i>
Зоонозы домашних птиц 1202 <i>Патрик Дж. Моррис</i>	Инфузионная терапия рептилий 1259 <i>Юрген Шумахер</i>
Микобактериоз птиц 1204 <i>Дэвид Н. Фален</i>	Вирусные заболевания рептилий 1264 <i>Юрген Шумахер</i>
Диагностика и лечение распространенных заболеваний выюров 1207 <i>Лэни А. Стейнорт</i>	Дисэкдис (патологическая линька) у рептилий ... 1267 <i>Ноха Эбоу-Мади</i>
Сальмонеллез птиц 1212 <i>Надин Ламберски</i>	Вторичный гиперпаратиреоз вследствие неправильного кормления зеленых игуан 1269 <i>Дуглас Р. Мейдер</i>
Анальгезия птиц 1215 <i>Виктория Л. Клайд, Джоанн Пол-Мерфи</i>	Проблемы с откладкой яиц у зеленых игуан <i>Iguana iguana</i> 1272 <i>Стивен Л. Бартен</i>
Содержание ежей и уход за ними 1217 <i>Энтони Дж. Смит</i>	Сальмонеллез рептилий 1276 <i>Ричард К. Кэмбри, Майкл У. МакГилл</i>
Болезни зубов у зайцеобразных и грызунов 1222 <i>Дэвид А. Кроссли</i>	Криптоспоридиоз рептилий 1279 <i>Майкл Р. Крэнфилд, Тадеуш К. Грачик</i>
Кастрация кроликов и грызунов 1226 <i>Сьюзан А. Браун</i>	Кормление декоративных рыб 1282 <i>Ричард Т. Ловелл</i>
Трихобезоары и желудочный стаз у кроликов 1229 <i>Джеймс В. Карпентер</i>	Лечение аквариумных рыб антибиотиками 1287 <i>Грегори А. Любарт</i>
Заболевания сердца у хорьков 1233 <i>Хейди Л. Хофер</i>	Методы некропсии аквариумных рыб 1289 <i>Рената Реймшувель</i>
Неоплазия у хорьков 1238 <i>Натали Антиноф</i>	

Приложение*Роберт М. Джекобс, Марк Г. Патиш, редакторы-консультанты*

Относительные значения основных лабораторных показателей у собак и кошек 1297 <i>Роберт М. Джекобс, Джон Г. Ламсен, Джудит А. Тейлор</i>	Средние значения гематологических показателей у собак разного возраста и пола – ручные и полуавтоматические методы 1300
Гематология. Основные показатели, полученные при использовании Coulter S Plus IV 1298	Гематологические показатели у собак различного возраста (средние значения +/- стандартное отклонение) 1300
Гематология. Показания, полученные при помощи гематологического анализатора Technicon H-1 .. 1298	Влияние беременности и лактации на гематологические показатели у собак (средние значения) .. 1300
Система Международных Единиц (СИ) в гематологии 1299	Относительное распределение типов клеток в костном мозге у собак 1301
Гематология. Ручные или полуавтоматические методы 1299	Средние значения гематологических показателей у кошек разного возраста и пола – ручные и полуавтоматические методы 1301
Средние значения гематологических показателей у собак разного возраста – ручные и полуавтоматические методы 1299	Гематологические показатели у кошек различного возраста (средние значения) 1302

Влияние беременности и лактации на гематологические показатели у кошек (средние значения)	1302	Биохимический анализ веществ, входящих в спинномозговую жидкость у здоровых кошек (согласно гистологии)	1315
Относительное распределение типов клеток в костном мозге у кошек	1302	Характеристики полостных жидкостей у здоровых собак и кошек	1316
Клиническая биохимия. Hitachi 911	1303	Результаты цитологических анализов синовиальной жидкости в норме и при патологии у собак	1316
Клиническая биохимия. Некоторые методы, проводимые вручную	1303	Сперма собак (средние значения $\pm$ стандартная ошибка)	1316
Система международных единиц (СИ) в клинической биохимии	1304	Жидкость предстательной железы у собак (третья фракция)	1317
Клиническая биохимия. Характеристики тестов для определения веществ на Hitachi 911	1305	Электрокардиография	1317
Отклонения от нормы показателей, определенных при помощи Hitachi 911, вызванные липидами, билирубином и гемоглобином	1305	Показатели питательных веществ, рекомендуемые AAFCO	1318
Фракции белков сыворотки	1310	<i>Дэвид Э. Дэйвис</i>	
Сывороточная концентрация железа и показатели железосвязывающей способности у здоровых собак и собак с дефицитом железа	1310	Краткое руководство по контролю бешенства у животных	1321
Сывороточная концентрация иммуноглобулинов (мг/мл, средние значения $\pm$ стандартные отклонения) у здоровых собак породы бигль в различном возрасте	1310	Вакцинация диких млекопитающих против часто встречающихся заболеваний	1326
Кислотно-основной баланс и содержание газов в крови (средние значения $\pm$ стандартные отклонения)	1310	<i>Р. Эрик Миллер, Нэнси Л. Андерсон</i>	
Скрининг свертывания крови	1311	Лечение паразитарных заболеваний	1329
Специальные тесты свертывания крови	1311	<i>Крейг Р. Рейнмейер</i>	
Количественные тесты функции желудочно-кишечного тракта	1312	Расчет веса тела (кг) на площадь поверхности тела (m^2) для собак	1331
Тесты эндокринной системы	1313	Преобразование химических единиц в международную систему единиц (СИ)	1331
Система международных единиц (СИ), используемая в гормональных анализах	1313	Соответствие мер веса, объема и давления	1332
Тесты функции почек и мочевыделительной системы	1314	Коэффициенты преобразования мер веса	1332
Типы клеток в бронхоальвеолярных смывах	1315	Коэффициенты преобразования	1332
Спинномозговая жидкость (СМЖ)	1315	Примерное соотношение градусов Фаренгейта ($^{\circ}F$) и градусов Цельсия ($^{\circ}C$)	1332
		Фармацевтические меры веса	1332
		Таблица доз часто применяемых препаратов	1333
		<i>Марк Дж. Патич</i>	
		Предметный указатель	1354

ПРИМЕЧАНИЕ

Практические подходы к лечению домашних животных постоянно меняются. Необходимо соблюдать стандартные меры предосторожности, однако по мере углубления наших знаний, благодаря новым исследованиям и накопленному клиническому опыту становятся необходимыми или целесообразными изменения в принципах лечения лекарственными препаратами. Рекомендуется читать информацию о продукте, предоставляемую производителем прописанного лекарственного средства, чтобы выяснить дозировку, способ и длительность применения, а также противопоказания. Лечащий ветеринарный врач обязан определить дозировку лекарственных препаратов и наиболее оптимальный курс лечения пациента, основываясь на своем опыте и знании особенностей состояния больного. Ни издатель, ни авторы этой книги не несут ответственности за легкомысленное применение данных, изложенных в ней, без учета конкретной клинической ситуации.

Список авторов

Ноха Эбоу-Мади, доктор ветеринарии, магистр

Ветеринарный колледж, Корнеллский университет, Итака, Нью-Йорк

Дисэкдис (патологическая линия) у рептилий

Энтони К. Г. Абрамс-Огг, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований, ветеринарный колледж Онтарио, университет Гуэлфа, Гуэлф, Онтарио, Канада

Антибактериальная терапия собак и кошек с нейтропенией

Джанетт Аккерман, доктор ветеринарии

Директор ветеринарной службы, Американский экологический фонд, Молалла, Орегон

Уход за брошенными птенцами

Варена К. Афолтер, доктор ветеринарии

Дерматопатолог, кафедра ветеринарной патологии, микробиологии и иммунологии, факультет ветеринарии, Калифорнийский университет, Дэвис, Калифорния

Иммунофенотипирование у собак; гистиоцитарные заболевания кожи у собак

Густаво Д. Агирре, доктор ветеринарии

Профессор офтальмологии, институт здоровья животных Джеймса А. Бейкера, ветеринарный колледж, Корнеллский университет, Итака, Нью-Йорк

ДНК-тестирование наследственных заболеваний собак

Ф. Дж. Аллан, бакалаар

Преподаватель Центра здоровья домашних животных, институт ветеринарии, медицины и биологии, университет Мэсси, Палмерстон-Норт, Новая Зеландия

Оценка желудочно-кишечной перистальтики

Нэнси Л. Андарсон, доктор ветеринарии

Преподаватель кафедры эволюции, экологии и биологии, ветеринарный колледж, университет штата Огайо, Колумбус, Огайо

Редактор-консультант 14-го раздела; приложения

Тэмми Э. Андерсон, доктор ветеринарии

Клиника для домашних животных, ветеринарный колледж, университет Теннесси, Ноксвилл, Техас

Опухоли дыхательных путей

Натали Антиноф, доктор ветеринарии

Общество охраны птиц и экзотических животных побережья Мексиканского залива, Ассоциация ветеринарных врачей побережья Мексиканского залива, Хьюстон, Техас

Неоплазия у хорьков

Макс Д. Г. Аппел, доктор ветеринарии

Профессор вирусологии, институт здоровья животных Джеймса А. Бейкера, ветеринарный колледж, Корнеллский университет, Итака, Нью-Йорк

Вакцинация против болезни Лайма

П. Джейн Армстронг, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, специалист по внутренним болезням / диетотерапии, ветеринарный колледж, университет Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Механические приспособления для чрескожного введения гастростомических трубок: использование аппликаторов Элда; холангиогепатит у кошек

Сьюзи Арнольд, доктор ветеринарии

Приват-доцент кафедры репродукции, ветеринарный факультет Цюрихского университета, Цюрих, Швейцария

Дисфункция уретрального сфинктера у кобелей

Кларк Е. Аткинс, доктор ветеринарии

Профессор медицины и кардиологии, ветеринарный колледж, университет Северной Каролины, Роли, Северная Каролина

Диагностика и профилактика дирофиляриоза у кошек

Гленн В. Остин

Президент «Луис К. Херринг и К°», Орландо, Флорида

Побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование уролитов у собак и кошек

Хелио Силва Аутран де Мораиш, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий кафедрой, отделение клинической ветеринарии; терапевт/кардиолог, ветеринарная клиника Лондринаского университета Лондрин, Парана, Бразилия

Способы введения растворов: показания, противопоказания, методы и осложнения; врожденный порок сердца у кошек

Родни С. Багли, доктор ветеринарии

Профессор неврологии и нейрохирургии, ветеринарный колледж, университет штата Вашингтон, Пулмен, Вашингтон

Заболевания вестибулярного аппарата у собак и кошек

А. Катрин Барр, доктор ветеринарии (токсикология)

Профессор кафедры ветеринарной анатомии, ветеринарный колледж, Техасский университет; заместитель главного токсиколога, Техасская ветеринарная диагностическая лаборатория, Колледж-Стейшен, Техас

Ядовитые и неядовитые растения

Джинн А. Барзанте, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры терапии домашних животных, ветеринарный колледж, университет штата Джорджия; главный терапевт отделения домашних животных, базовая ветеринарная лечебница университета штата Джорджия, Атэнс, Джорджия

Редактор-консультант 10-й части; диагностический подход к полиурии и полидипсии; последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности; бактериальная инфекция мочевыводящих путей у кошек

Стивен Л. Бартен, доктор ветеринарии

Ветеринарная клиника Вернон-Хиллс, Манделайн, Иллинойс

*Проблемы с откладкой яиц у зеленых игуан *Iguana iguana**

Джозеф У. Бартдженс, доктор ветеринарии

Профессор медицинских наук и диетологии, кафедра клинических исследований болезней домашних животных, ветеринарный колледж; терапевт и нутриционист, базовая ветеринарная клиника университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси

Лечение анорексии; препараты и питательные смеси для парентерального питания; синдром перекармливания; лечение липидоза печени; основные рекомендации по диетотерапии при заболеваниях мочевыводящих путей; последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности; уролиты аммония ураты у собак с портосистемными шунтами; бактериальная инфекция мочевыводящих путей у кошек

Линда Бартон, доктор ветеринарии

Отделение интенсивной терапии и реанимации, ветеринарный центр, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк

Восстановление сердечной деятельности и дыхания с применением прямого массажа сердца

Нил Баталлер, доктор ветеринарии

Координатор проекта по сбору сведений о побочных действиях лекарственных препаратов Федеральной администрации по медикаментам и продуктам питания, ветеринарный центр, Федеральная администрация по медикаментам и продуктам питания, Роквилл, Мэриленд

Побочные реакции на лекарственные препараты

Карин М. Бил, доктор ветеринарии

Старший дерматолог отделения дерматологии и аллергических заболеваний Ассоциации ветеринарных врачей побережья Мексиканского залива, Хьюстон, Техас

Стефани Л. Бердсли, доктор ветеринарии

Заместитель главного врача Центральной ветеринарной хирургической клиники Техаса, Остин, Техас

Рваные и скальпированные раны конечностей у собак и кошек

Эллен Н. Беренд, доктор ветеринарии, магистр

Аспирант эндокринологии кафедры анатомии, физиологии и фармакологии, ветеринарный колледж, университет Оберна, Оберн, Алабама

Интерпретация результатов диагностических тестов при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы

Энн-Лина Берг, доктор ветеринарии

Старший научный сотрудник кафедры патологии, Шведский институт сельскохозяйственных наук, Уппсала, Швеция

Болезнь Борна у кошек

Филип Дж. Бергман, доктор ветеринарии, магистр

Член Американского общества борьбы с раком, онкологический центр Андерсона, кафедра цитологии, Хьюстон, Техас

Резистентность ко многим препаратам

Соня В. Беттней, магистр

Австралийский колледж ветеринарии (дерматология), клиника дерматологических и аллергических болезней животных, Маунт-Уэйверли, Австралия

Атопия у кошек

Дж. Даниел Бун, доктор ветеринарии, магистр

Президент и главный патолог Объединенных ветеринарных лабораторий, Гарден-Гроув, Калифорния

Интерпретация цитогрaмм и гистогрaмм эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов

Мона Дж. Бурд, доктор ветеринарии

Врач-консультант по дерматологическим болезням животных, ветеринарная дерматологическая клиника, ассоциация специалистов по аллергическим заболеваниям, Сан-Диего, Калифорния

Анализы in vitro при диагностике и лечении атопии

Розмари Дж. Бут, бакалавр

Старший ветеринарный врач, заповедник Хилсвилл, Виктория, Австралия

Содержание сахарных летающих насекомых и ветеринарный уход за ними

Дон Мертон Бут, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры ветеринарной физиологии и фармакологии, ветеринарный колледж, Техасский университет; заведующий лабораторией клинической фармакологии; врач-консультант базовой ветеринарной клиники Техасского ветеринарного центра, Колледж-Стейшн, Техас

Систематическая регистрация, учет и оценка побочных действий лекарственных препаратов; основные принципы антибиотикотерапии; применение фторированных хинолонов

Дино Брэдли, доктор ветеринарии, магистр

Научный сотрудник исследовательского центра Скотта-Ритчи, ветеринарный колледж университета Оберна, Оберн, Алабама

Акральный дерматит

Кейл Г. Браунд, бакалавр, магистр

Профессор кафедры терапии хирургии ветеринарного колледжа университета Оберна; заведующий лабораторией невро-мышечной диагностики исследовательского центра Скотта-Ритчи, Оберн, Алабама

Редактор-консультант 12-й части; хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия у собак

Эдвард Б. Брейтшвердт, доктор ветеринарии, бакалавр

Профессор кафедры терапии инфекционных заболеваний ветеринарного колледжа университета Северной Каролины, Роли; адъюнкт медицины медицинского центра университета Дьюка, Дарем, Северная Каролина

Редактор-консультант 4-й части; почему возникают инфекционные заболевания; инфекции Bartonella vinsonii у собак; инфекции Bartonella vinsonii у домашних кошек

Марджери Брукс, доктор ветеринарии

Заведующая лабораторией сравнительной коагуляции кафедры терапии популяций и диагностики, ветеринарный колледж Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Нарушение функции тромбоцитов

Майкл К. Браун, доктор ветеринарии

Международная ассоциация по изучению генетики собак, Малверн, Пенсильвания

Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук

Скотт А. Браун, доктор ветеринарии

Профессор кафедры физиологии и фармакологии ветеринарного колледжа университета Джорджии; профессор кафедры терапии домашних животных базовой ветеринарной клиники университета Джорджии, Атэнс, Джорджия

Почки и гипертиреоз; диагностика системной гипертензии у собак и кошек; терапия системной гипертензии у собак и кошек; основные рекомендации по диетотерапии при заболеваниях мочевыводящих путей; последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности

Сьюзан А. Браун, доктор ветеринарии

Клиника для птиц и экзотических животных Среднего Запада, Уэстчестер, Иллинойс

Кастрация кроликов и грызунов

Дэвид С. Бруйетт, доктор ветеринарии

Директор по медицинским вопросам ветеринарной клиники Западного Лос-Анджелеса, Лос-Анджелес, Калифорния

Применение L-депренила при лечении расстройств когнитивной функции у собак; использование L-депренила при лечении гипопаратиреоза у собак

Стивен К. Бадсберг, доктор ветеринарии, магистр

Профессор хирургии, кафедра терапии домашних животных ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия

Использование хондромодулирующих препаратов для профилактики и лечения остеоартрита у собак

К. Э. Тони Буффингтон, доктор ветеринарии

Кафедра клинической ветеринарии ветеринарного колледжа университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Идиопатический (интерстициальный) цистит у кошек

Сьюзан И. Банч, доктор ветеринарии

Профессор медицины, терапевт, базовая клиника ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Диагностический подход к гепатобилиарным заболеваниям

Дженис Л. Кэйн, доктор ветеринарии

Терапевт, специализированная практика ветеринарного центра «Норрис каньон», Сан-Рамон, Калифорния

Бесплодие у сук

Марко Калдин, доктор ветеринарии

Старший преподаватель ветеринарной патологии ветеринарного факультета университета Падуи; директор по медицинским вопросам ветеринарной клиники Сан-Марко, Падуя, Италия

Диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Клэй Э. Колверт, доктор ветеринарии

Профессор кафедры терапии домашних животных ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия

Скрытая кардиомиопатия у доберманов

Ричард К. Кэмбри, бакалавр, доктор ветеринарии

Заведующий отделом охраны здоровья животных Национального зоологического парка института Смитсона, Вашингтон, округ Колумбия

Сальмонеллез у рептилий

Элейн Р. Кеплен, доктор ветеринарии

Преподаватель хирургии базовой ветеринарной клиники университета штата Айова, Эймс, Айова

Лечение инсулиномы у собак, кошек и хорьков

Джеймс В. Керпентер, магистр, доктор ветеринарии

Профессор, специалист по экзотическим, диким животным и животным, содержащимся в зоопарках, кафедра клинических наук ветеринарного колледжа университета штата Канзас. Манхэттен, Канзас

Трихобезоары и желудочный стаз у кроликов

Энтони П. Карр, доктор ветеринарии

Терапевт, клиника неотложной помощи животным, Мадисон, Висконсин

Болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии

Джеймс Л. Катальфамо, магистр

Заведующий лабораторией сравнительной коагуляции, кафедра медицины популяций и диагностики, ветеринарный колледж Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Нарушение функции тромбоцитов

Шарон А. Сентер, доктор ветеринарии

Профессор терапии ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия

Эрин С. Чемпейн, доктор ветеринарии

Приглашенный профессор кафедры ветеринарии и хирургии ветеринарного колледжа университета Миссури, Колумбия, Миссури

Заболевания век

Д. Дж. Чью, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа университета штата Огайо; ординатор базовой ветеринарной клиники университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Лечение гипопаратиреоза; идиопатический (интерстициальный) цистит у кошек

Мэри М. Кристофер, доктор ветеринарии

Кафедра патологии, микробиологии и иммунологии ветеринарного факультета; врач-консультант базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Структурные изменения эритроцитов у кошек

Джейн Оуэнс Кларк, доктор ветеринарии

Старший научный сотрудник центральной лаборатории фирмы «Пфайзер» по разработке здоровых кормов для животных, Гротон, Коннектикут

Вредные вещества в средствах бытовой химии; отравления препаратами, отпускаемыми без рецепта

Виктория Л. Клайд, доктор ветеринарии

Штатный ветеринарный врач зоопарка округа Милуоки, Милуоки, Висконсин

Анальгезия птиц

Ли Э. Кон, доктор ветеринарии

Ассистент профессора ветеринарии ветеринарного колледжа университета Миссури, Колумбия, Миссури

Диагностика и лечение парвовирусной инфекции

Патрик У. Конкэннон, магистр

Старший научный сотрудник кафедры биомедицины ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Диагностика беременности у сук

Георг М. Константинеску, доктор ветеринарии

Профессор ветеринарной анатомии ветеринарного колледжа университета Миссури, Колумбия, Миссури

Полпы дыхательных путей у кошек

Ларри М. Корнелиус, доктор ветеринарии

Профессор ветеринарного колледжа; врач-терапевт, специалист по домашним животным, базовая ветеринарная клиника университета Джорджии, Атэнс, Джорджия

Лечение липидоза печени; уролиты аммония ураты у собак с портосистемными шунтами

Нэнси Б. Коттрилл, доктор ветеринарии

Офтальмолог, офтальмологическая ветеринарная клиника, Метри, Луизиана

Дифференциальный диагноз анизокории

Лейн А. Коуен, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических наук ветеринарного колледжа университета штата Канзас, Манхэттен, Канзас

Кожные поражения при почечной гломерулопатии у грейхаундов

Лэрри Д. Каугилл, доктор ветеринарии

Профессор кафедры медицины и эпидемиологии ветеринарного факультета; заведующий отделением гемодиализа домашних животных базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Острая почечная недостаточность

Майкл Р. Крэнфилд, доктор ветеринарии

Отделение сравнительной медицины медицинского факультета университета Джона Гопкинса; главный ветеринарный врач Балтиморского зоопарка, Балтимор, Мэриленд

Криптоспориديоз рептилий

Кэролайн Крэй, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, ветеринарный колледж университета Майами, Майами, Флорида

Диагностическое использование белкового электрофореза для птиц

Кэти Л. Креншоу, доктор ветеринарии

Ветеринарный врач института The Rogosia Institute, Нью-Йорк, Нью-Йорк

Контроль за лечением сахарного диабета у собак и кошек

Дэвид А. Кроссли, бакалавр

Заведующий стоматологическим отделением ветеринарного центра, Манчестер, Великобритания

Болезни зубов у зайцеобразных и грызунов

Денис Т. Кроу, доктор ветеринарии

Заведующий отделением неотложной медицинской помощи, интенсивной терапии и реанимации и главный хирург клиники Ассоциации ветеринарных специалистов Джорджии, Альфаретта, Джорджия; главный хирург, специалист по неотложной медицинской помощи, интенсивной терапии и реанимации ветеринарной клиники Carson Tahoe, Карсон-Сити, Невада

Микроэнтеральное питание; восстановление сердечной деятельности и дыхания с применением прямого массажа сердца

Дэбора Дж. Дейвенпорт, доктор ветеринарии

Заведующая отделением экстрамуральных исследований Научно-технологического центра Хиллса; специалист по диетотерапии Института Марка Морриса; адъюнкт кафедры клинических наук ветеринарного колледжа университета штата Канзас, Манхэттен, Канзас

Избыточный рост микрофлоры тонкого отдела кишечника

Отумн П. Дэвидсон, бакалавр, доктор ветеринарии

Профессор ветеринарного факультета; специалист клиники для домашних животных базовой ветеринарной лечебницы Калифорнийского университета, Дейвис; главный терапевт ветеринарной клиники Epsipa, Уолнат-Крик; специалист центра по подготовке собак-поводырей для слепых, Сан-Рафел, Калифорния

Лечение аспергиллёза носовой полости; бесплодие у кошек

Томас К. Дэй, доктор ветеринарии, магистр

Реаниматолог службы интенсивной терапии Объединения ветеринарных специалистов Кентукки, Луисвилл, Кентукки

Методы внутривенной анестезии при оказании неотложной помощи и лечении критических состояний

Линда Дж. ДеБоусс, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических наук ветеринарного колледжа университета штата Канзас, Манхэттен, Канзас

Стоматит и фарингит у кошек

Тереза С. Дефранческо, доктор ветеринарии

Ассистент профессора кафедры болезней домашних и экзотических животных, ветеринарный колледж университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Инфекционный эндокардит

Роберт К. ДеНово, доктор ветеринарии, магистр

Профессор медицины ветеринарного колледжа университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси
Мегазоофагус у собак

Эйви Дешмук, бакалавр

«Ролстон Пьюрина Кампани», Сент-Луис, Миссури
Анализ информации, указанной на упаковках кормов для животных

Дженнифер Дж. Диви, доктор ветеринарии

Заведующая отделением интенсивной терапии и реанимации специализированного ветеринарного центра «Саут-Пос», Спрингфилд, Вирджиния
Микроэнтэральное питание

Чад М. Девитт, доктор ветеринарии

Базовая ветеринарная клиника университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо
Эзофагеальные питательные трубки

Марк У. Девирст, доктор ветеринарии

Профессор кафедры радиационной онкологии медицинского центра университета Дьюка, Дарем; адъюнкт ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Гипертермия

Рвандер С. Даливал, доктор ветеринарии, магистр

Специалист по онкологии, ветеринарный колледж Иллинойского университета, Эрбана, Иллинойс; главный онколог специализированного ветеринарного центра, Фаунтин-Вэлли, Калифорния
Противоопухолевые препараты и условия применения традиционных средств

Ниши Дхупв, бакалавр

Ассистент профессора, ветеринарный факультет университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс
Редактор-консультант 2-й части; Нитропруссид натрия: способы применения и меры предосторожности

Стивен П. ДиБартола, доктор ветеринарии

Профессор медицины, кафедра ветеринарных клинических наук ветеринарного колледжа; врач-консультант по болезням домашних животных базовой ветеринарной клиники университета штата Огайо, Колумбус, Огайо
Почки и гипертиреоз; диагностический подход к полиурии и полидипсии

Дэвид К. Дорман, доктор ветеринарии

Специалист по нейротоксикологии, Институт токсикологии химической промышленности, Рисерч-Трайэнгл-Парк, Северная Каролина
Вредные вещества в средствах бытовой химии; отравления препаратами, отпускаемыми без рецепта

Стивен У. Доу, доктор ветеринарии

Преподаватель Национального еврейского медицинского научно-исследовательского центра; преподаватель кафедры дерматологии медицинского центра университета Колорадо, Денвер, Колорадо
Почему возникают инфекционные заболевания; генная противораковая терапия

Чери Л. Дрензек, магистр, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, кафедра медицинской микробиологии и паразитологии ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия
Пандемия бешенства

Кеннет Дж. Дробатс, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований; заведующий отделением неотложной медицинской помощи клиники ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Дифференциальная диагностика отклонений от нормы при лечении критических состояний; некардиогенный отек легких

Дэвид Э. Дэйнис, доктор ветеринарии

«Дэйнис консалтинг энд коллаборейншс», Санта-Кларита, Калифорния
Приложения

Лиза Энн Дэйбан, доктор ветеринарии, бакалавр

Клиника для домашних животных, Сан-Карлос, Калифорния
Перитонеальный диализ

Денис Э. Эллиотт, бакалавр

Кафедра молекулярной биологии ветеринарного факультета; отделение искусственного питания базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Острая почечная недостаточность

Робин Э. Элмсли, доктор ветеринарии

Специалист по клинической онкологии, специализированный ветеринарный центр, Денавер, Колорадо
Генная противораковая терапия

Тереза Л. Энтрикен, доктор ветеринарии

Координатор клинических исследований, «Депренил занимал хелс инкорпорейтид», Оверленд-Парк, Канзас
Применение L-депренила для лечения расстройства когнитивной функции у собак

Эвинг С.А., доктор ветеринарии, магистр

Профессор ветеринарной паразитологии ветеринарного колледжа университета штата Оклахома, Стиллуотер, Оклахома
Ключи как переносчики инфекций домашних животных

Андрев Дж. Фэсетти, доктор ветеринарии

Аспирант, специалист по диетотерапии ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Диетотерапия при заболеваниях, сопровождающихся диареей

Ли С. Фодскар, бакалавр, доктор ветеринарии

Главный ветеринар отделения неотложной ветеринарной помощи, Голден-Вэлли, Миннесота
Способы введения растворов: показания, противопоказания, методы и осложнения; лабораторные исследования в отделении интенсивной терапии

Бернард Ф. Фелдман, доктор ветеринарии

Профессор ветеринарной клинической гематологии и биохимии, заведующий отделения лабораторной диагностики, региональный ветеринарный колледж Виргинии-Мэриленда, базовая ветеринарная клиника Политехнического института и университета штата Вирджиния, Блэксбург, Вирджиния
Диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания; рекомендации по переливанию крови

Эдуард К. Фелдман, доктор ветеринарии

Профессор терапии домашних животных кафедры терапии и эпидемиологии ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у собак; осложнения при инсулинотерапии сахарного диабета; диагностика и лечение больших опухолей гипофиза у собак с гипопиз-зависимым гиперандренокортицизмом

Питер Дж. Фельсбург, доктор ветеринарии

Профессор клинической иммунологии, заведующий кафедрой клинических исследований ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания
Наследственные и приобретенные заболевания, связанные с иммунодефицитом

Делмар Р. Финко, доктор ветеринарии

Профессор кафедры физиологии и фармакологии ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия
Диагностический подход к полиурии и полидипсии; диагностика системной гипертензии у собак и кошек; последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности

Эйва Ферф, доктор ветеринарии

Кафедра клинических исследований болезней домашних животных, базовая ветеринарная клиника университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота
Методы терапии при отравлениях домашних животных

Джеймс А. Фландерс, бакалавр, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк
Заболевания семенников у кобелей

Ричард Б. Форд, доктор ветеринарии, магистр

Профессор медицины ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Вакцины и вакцинация: проблемы XXI века; бактериальная пневмония

С. Дрю Форрестер, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры клинических исследований болезней домашних животных, региональный ветеринарный колледж Вирджинии-Мэриленда; врач-терапевт, специалист по домашним животным базовой ветеринарной клиники Политехнического института и университета штата Вирджиния, Блэксбург, Вирджиния
Инфекция мочевыводящих путей у собак, связанная с эндокринными нарушениями

Тереза В. Фоссум, доктор ветеринарии

Профессор кафедры терапии и хирургии домашних животных ветеринарного колледжа Техасского университета, Колледж-Стейшн, Техас
Терапевтическое и хирургическое лечение плевральных выпотов

Филип Р. Фокс, доктор ветеринарии, магистр

Кардиолог, клиника «Бобст хоспитал» ветеринарного центра; директор научно-исследовательского института «Каспари рисерч институт», Нью-Йорк, штат Нью-Йорк
Лечение заболеваний миокарда у кошек

Линда А. Франк, магистр, доктор ветеринарии

Профессор дерматологии ветеринарного колледжа университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси
Дерматомикоз

Лиза М. Фриман, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, ветеринарный факультет университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон; научный сотрудник геронтологического центра изучения проблем питания университета «Тафтс юниверсити», Бостон, Массачусетс
Диетотерапия при заболеваниях сердца

Джони Л. Фрешман, доктор ветеринарии, магистр

Главный терапевт, ветеринарная клиника «Ист-Спрингс», Колорадо-Спрингс, Колорадо
Современные терапевтические рекомендации а отношении беременных сук

Анжела Э. Фримбергер, доктор ветеринарии

Научный сотрудник Мемориального онкологического центра университета Массачусетса, Вустер, Массачусетс
Новые противоопухолевые препараты и их применение в ветеринарной медицине

Джеймс Гаардер, доктор ветеринарии

Офтальмолог, базовая ветеринарная клиника ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк
Глаукома у собак

Джосан М. Ган, доктор ветеринарии

Ветеринарная клиника «Инвер-Гроув-Хайтс», Инвер-Гроув-Хайтс, Миннесота
Холангиогепатит у кошек

Ли Гэррод, доктор ветеринарии

Врач-консультант, Ассоциация ветеринаров Нью-Ингланда, Брентвуд, Нью-Гэмпшир
Трансвенозная элвктрокардиостимуляция

Урс Джиджер, доктор ветеринарии, магистр

Профессор медицины, заведующий отделением медицинской генетики ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания
Определение группы крови и перекрестные пробы на совместимость для проведения переливания крови; наследственные дефекты строения эритроцитов

Брайан К. Джилджер, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры офтальмологии ветеринарного колледжа; заведующий отделением офтальмологии базовой ветеринарной клиники университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Поражения глаз при системных инфекционных заболеваниях; диагностика и лечение конъюнктивита у собак

Тони Гловер, магистр, доктор ветеринарии

Клиницист-офтальмолог, специалист по офтальмологическим болезням животных, Ассоциация ветеринаров Каролины, Шарлотт, Северная Каролина
Критические офтальмологические ситуации

Лора Т. Голдсмит, доктор ветеринарии

Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского университета Нью-Джерси, Ньюарк, Нью-Джерси
Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук

Джоди Гукин, доктор ветеринарии

Аспирант кафедры анатомии, физиологии и рентгенологии ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Показания для нефрэктомии и нефротомии

Маризель Гуссманс, доктор ветеринарии

Ветеринарная клиника «Энсина», Уолнат-Крик, Калифорния
диагностика и лечение больших опухолей гипофиза у собак с гипофиз-зависимым гиперандренокортицизмом

Тадеуш К. Грачик, магистр

Научный сотрудник, преподаватель, руководитель курса, кафедры молекулярной микробиологии и иммунологии факультета гигиены и здравоохранения, университет Джона Гопкинса, Балтимор, Мэриленд
Криптоспородииз рептилий

Карлос М. Грейдил, магистр

Отделение териогенологии базовой ветеринарной клиники ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк
Диагностика беременности у сук

Грегори Ф. Грауар, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, заведующий отделением терапии домашних животных кафедры клинических исследований; главный терапевт базовой ветеринарной клиники колледжа ветеринарии и биомедицинских наук, Форт-Коллинс, Колорадо
Гломерулонефрит у собак

Дебора С. Греко, доктор ветеринарии

Профессор, специалист по болезням домашних животных, базовая ветеринарная клиника университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо
Применение эндогенного тиреотропина и свободных детерминаций тироксина при контроле за тиреоид-замещающим лечением собак с гипотиреозом; лечение инсулин-независимого сахарного диабета у кошек с помощью оральных гипогликемических препаратов

Клер Р. Грегори, доктор ветеринарии

Профессор кафедры хирургии и рентгенологии; заведующий лабораторией сравнительной трансплантации, ветеринарный факультет Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Иммуносупрессивные препараты

Барбара Грейг, бакалаар, доктор ветеринарии
Ветеринар-патолог, специализированная ветеринарная клиника
«Клин пас», Иден-Прэри, Миннесота
Гранулоцитарный эрлихиоз

Виктория Л. Греван, доктор ветеринарии, магистр
Ветеринар-офтальмолог, специализированная ветеринарная
офтальмологическая клиника, Уэст-Палм-Бич, Флорида
Заболевания роговицы, протекающие без изъязвления

Стивен М. Гриффи, доктор ветеринарии
Главный ветеринарный врач и заведующий лабораторией срав-
нительных методов исследования патологий, ветеринарный фа-
культет Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
*Современные методы диагностики рака: основные указания
для взятия проб*

Крейг Э. Гриффин, доктор ветеринарии
Врач-консультант, совладелец ветеринарной дерматологичес-
кой клиники, Сан-Диего и Гарден-Гроув, Калифорния
*Редактор-консультант 7-й части; лечение отита, вызванного
Pseudomonas*

Кэрл Б. Гриндем, доктор ветеринарии
Профессор клинической патологической анатомии кафедры
микробиологии, патологической анатомии и паразитологии, ве-
теринарный колледж университета штата Северная Каролина,
Роли, Северная Каролина
Инфекционная и иммуноопосредованная тромбоцитопения

У. Г. Гилфорд, бакалавр
Профессор, директор института ветеринарии и биомедицины
университета Мэсси, Палмерстон-Норт, Новая Зеландия
Оценка желудочно-кишечной перистальтики

Тимоти Б. Хэкет, доктор ветеринарии, магистр
Ассистент профессора, отделение интенсивной терапии и реа-
нимации базовой ветеринарной клиники университета штата
Колорадо, Форт-Коллинс,
Колорадо
Торакоскопия

Кевин Э. Хан, доктор ветеринарии
Профессор онкологии, заведующий лабораторией биологичес-
ких исследований опухолей, кафедра сравнительной медицины
ветеринарного колледжа университета Теннесси, Ноксвилл,
Теннесси
Опухоли дыхательных путей

Эдвард Дж. Холл, магистр
Преподаватель, специалист по внутренним болезням кафедры
клинической ветеринарии, отделение заболеваний домашних жи-
вотных Бристольского университета, Бристоль, Великобритания
Чувствительность к компонентам корма

Джин А. Холл, доктор ветеринарии, магистр
Ассистент профессора кафедры биомедицины ветеринарного
колледжа университета штата Орегон, Корваллис, Орегон
Прокинетики препараты для желудка

Холли Л. Хэмилтон, доктор ветеринарии, магистр
Ассистент профессора клинической ветеринарии университета
штата Луизиана, Батон-Руж, Луизиана
Диагностика слепоты

Ральф Э. Хэмор, доктор ветеринарии, магистр
Ассистент профессора отделения сравнительной офтальмоло-
гии кафедры клинической ветеринарии, ветеринарный колледж
университета Иллинойса, Эрбана-Шэмпейн, Иллинойс
Неоплазия глаз

Берни Хансен, доктор ветеринарии, магистр
Ассистент профессора ветеринарного колледжа университета
штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Кулирование острой боли; эпидуральная анестезия

Элизабет М. Харди, доктор ветеринарии
Профессор ветеринарного колледжа университета штата Се-
верная Каролина, Роли, Северная Каролина
Лечение сепсиса

Бенджамин Л. Харт, доктор ветеринарии
Профессор, заведующий отделением поведенческих проблем
базовой ветеринарной клиники ветеринарного факультета Ка-
лифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
*Применение L-допремина при лечении расстройства когни-
тивной функции у собак*

Ричард Г. Хараи, бакалавр
Совладелец специализированного центра «Годива реферралс»,
Ковентри, Великобритания
Незаменимые жирные кислоты

Стив К. Хаскинс, доктор ветеринарии, магистр
Профессор кафедры хирургии и рентгенологии; заведующий
отделением интенсивной терапии домашних животных базовой
ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис,
Калифорния
Терапия шока

Элеанор К. Хаукис, доктор ветеринарии
Профессор, специалист по внутренним болезням, кафедра за-
болеваний домашних и экзотических животных ветеринарного
колледжа; врач-терапевт базовой ветеринарной клиники уни-
верситета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Терапевтическое и хирургическое лечение плевральных выпотов

Пилар М. Хэйес, доктор ветеринарии
Городской зоопарк Оклахомы и университет штата Оклахома,
Оклахома-Сити, Оклахома
Болезни шиншиллы

Стюарт С. Гельфанд, доктор ветеринарии
Профессор онкологии и терапии кафедры медицинских наук
ветеринарного факультета университета Висконсина-Мадисона;
ведущий специалист онкологического центра университета Ви-
сконсина, Мадисон, Висконсин
Гемопозитический цитокинез: совокупность интерлейкинов

Мэтти Дж. Хендрик, доктор ветеринарии
Профессор, заведующий лабораторией патологической анато-
мии и токсикологии кафедры патологии, ветеринарный факуль-
тет Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания
Поствакцинальная фибросаркома у кошек

Диана В. Г. Хендрикс, доктор ветеринарии
Ассистент профессора ветеринарной офтальмологии кафедры
терапии домашних животных, ветеринарный колледж универси-
тета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси
Дифференциальный диагноз гиперемии глаз

Паула К. Хендрикс, доктор ветеринарии
Кафедра терапии домашних животных ветеринарного коллед-
жа университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота
Кулирование острой боли

Джоан К. Хендрикс, доктор ветеринарии
Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного
факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пен-
сильвания
Поддержание функции респираторного тракта

Розмари А. Хеник, доктор ветеринарии, магистр
Профессор, специалист по болезням домашних животных, ка-
федра медицинских наук ветеринарного факультета универси-
тета Висконсина-Мадисона, Мадисон, Висконсин
*Диагностика системной гипертензии у собак и кошек; терапия
системной гипертензии у собак и кошек*

Каролин Дж. Генри, доктор ветеринарии, магистр
Ассистент профессора онкологии кафедры ветеринарии и хи-
рургии ветеринарного колледжа университета Миссури-Колум-
бии, Колумбия, Миссури
Диагностика и лечение системной красной волчанки

Майкл Э. Хэртидж, магистр
Преподаватель, специалист по болезням домашних животных,
клиника Королевского ветеринарного института, кафедра кли-
нической ветеринарии Кембриджского университета, Кемб-
ридж, Великобритания
Лечение коллапса трахеи

Донна М. Гертцке, доктор ветеринарии

Патолог ветеринарного отделения лаборатории Маршфилда, Маршфилд, Висконсин

Кожные поражения при почечной гломерулопатии у грейхаундов

Пол Р. Хесс, доктор ветеринарии

Аспирант центра генетической и клеточной терапии, медицинского центра университета Дьюка, Дарем; ветеринарный колледж университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Диагностика гепатобилиарных заболеваний

Фиона Г. Хикфорд, бакалавр

Преподаватель кафедры клинической ветеринарии института ветеринарии и биомедицины университета Мэсси, Палмерстон-Норт, Новая Зеландия

Врожденная миотония у кошек

Кэрин М. Хинкл, доктор ветеринарии

Врач-интерн кафедры клинической ветеринарии ветеринарного колледжа университета Иллинойса, Эрбана, Иллинойс

Неоплазия глаз

Дуайт К. Хирш, доктор ветеринарии

Профессор микробиологии, кафедра патологической анатомии, микробиологии и иммунологии ветеринарного факультета; заведующий отделением микробиологии базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Использование дезинфицирующих и антисептических препаратов при лечении домашних животных

Хейди Л. Хоффер, доктор ветеринарии

Главный ветеринарный врач ветеринарного центра, Нью-Йорк; консультант по экзотическим животным Ассоциации ветеринаров Лонг-Айленда, Плейнвью, Нью-Йорк

Заболевания сердца у хорьков

Дэвид Холт, бакалавр

Ассистент профессора хирургии кафедры клинической ветеринарии, ветеринарный факультет Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Констипация и идиопатический мегаколон у кошек

Стивен Б. Хузер, доктор ветеринарии

Ассистент профессора кафедры ветеринарной патологии ветеринарного факультета; заведующий отделением токсикологии ветеринарной лаборатории университета Пурдью, Уэст-Лафейетт, Индиана

Гепатотоксины

Карл С. Хорнфелдт, магистр

Ассистент профессора, фармацевтический колледж университета Миннесоты; координатор ветеринарной службы, региональный центр дезинтоксикации округа Хеннепин, Миннеаполис, Миннесота

Статистика отравлений домашних животных

Джонни Д. Хоскинс, доктор ветеринарии

Заслуженный профессор кафедры клинической ветеринарии ветеринарного факультета штата Луизиана, Батон-Руж, Луизиана

Неонатальная диарея у щенков и котят

Дез Хьюз, бакалавр

Старший преподаватель отделения интенсивной терапии и реанимации кафедры клинических исследований ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Измерение содержания лактата: значение для диагностики, терапии и прогнозирования

Уолт Ингверсен, доктор ветеринарии

Заведующий ветеринарной клиникой МакКея, Уитби, Онтарио, Канада

Электронные системы идентификации

Роберт М. Джекобс, доктор ветеринарии

Профессор кафедры патологии ветеринарного колледжа Онтарио, университет Гуэлфа, Гуэлф, Онтарио, Канада

Редактор-консультант, раздел «Приложения»

Эллиот Джекобсон, доктор ветеринарии

Отделение живой природы и зоологии кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа; заведующий отделением живой природы и зоологии базовой ветеринарной клиники университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида

Антибиотикотерапия рептилий

Андре Джетти, доктор ветеринарии, магистр

Профессор института ветеринарной неврологии Бернского университета, Берн, Швейцария

Влияние гипотиреоза на нервную систему собак

Чери А. Джонсон, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета штата Мичиган, Ист-Лансинг, Мичиган

Влияние гипотиреоза на бесплодие кобелей

Джастин А. Джонсон, доктор ветеринарии

Ветеринарная клиника Уорика, Уорик, Род-Айленд

Черепно-мозговая травма

Линелл Джонсон, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора, университет Миссури, Колумбия, Миссури

Хронический бронхит у собак

Ширли Д. Джонстон, доктор ветеринарии

Декан ветеринарного колледжа Западного университета, Помона, Калифорния

Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук; искусственное осеменение сук

Бойд Р. Джонс, бакалавр

Кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного факультета колледжа Дублинского университета, Дублин, Ирландия

Гипокалиемическая миопатия у кошек; врожденная миотония у кошек

Эндрю Дж. Каплан, доктор ветеринарии

Ветеринарный врач клиники Гринбри, Гринбри, Калифорния

Влияние неадренальных заболеваний на тесты функции надпочечников у собак

Ричард Д. Кили, доктор ветеринарии

«Ролстон пьюрина кампани», Сент-Луис, Миссури

Анализ информации, указанной на упаковках кормов для животных

Брюс У. Кин, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Редактор-консультант 9-й части; амбулаторное лечение хронической сердечной недостаточности

Шарлотта Б. Келлер, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, кафедра клинических исследований ветеринарного колледжа Онтарио, университет Гуэлфа, Гуэлф, Онтарио, Канада

Эпифора

Уильям К. Келлер, доктор ветеринарии, магистр

Заведующий отделением эпидемиологии и эпидемиологического контроля ветеринарного центра Администрации США по продуктам питания и лекарственным препаратам, Роквилл, Мэриленд

Побочные реакции на лекарственные препараты

Роберт Дж. Кемпейнен, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий эндокринной диагностической лабораторией кафедры анатомии, физиологии и фармакологии, ветеринарный колледж университета Оберна, Алабама

Интерпретация результатов эндокринных диагностических тестов при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы

Томас Дж. Керн, доктор ветеринарии

Профессор офтальмологии ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк
Редактор-консультант 13-й части

Лесли Дж. Кинг, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, отделение интенсивной терапии и реанимации кафедры клинических исследований ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания
Коллоидная осмометрия, поддержание функции респираторного тракта

Питер П. Кинцер, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, кафедра клинических исследований ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон; главный терапевт ветеринарной клиники Бостон-Роуд, Спрингфилд, Массачусетс
Дифференциальная диагностика гиперкалиемии и гипонатриемии у собак и кошек

Ребекка Кирби, доктор ветеринарии

Главный врач специализированного ветеринарного центра интенсивной терапии, Милуоки, Висконсин
Особенности интенсивной терапии и реанимации кошек; коллоиды: рекомендации по применению; диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Барбара Э. Китчел, доктор ветеринарии

Ассистент профессора медицины, ветеринарный колледж университета Иллинойса, Эрбана, Иллинойс
Противоопухолевые препараты и условия применения традиционных средств

Марк Д. Киттлсон, доктор ветеринарии

Профессор кафедры медицины и эпидемиологии ветеринарного факультета; директор и главный кардиолог базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дэйвис, Калифорния
Дилатационная кардиомиопатия у американских кокер спаниелей, вызванная дефицитом таурина и карнитина

Джеффри Клауснер, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, заведующий кафедрой клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота
От литературы к пациенту: научно обоснованные методы терапии

Дэвид Г. Кнайт, доктор ветеринарии

Профессор кардиологии ветеринарного факультета; заведующий отделением кардиологии ветеринарной клиники Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания
Терапевтические подходы к лечению желудочковой аритмии; диагностика и профилактика дирофиляриоза у собак

Ким Ноулес, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора медицины, клиницист-невропатолог ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс
Глухота у собак и кошек

Дорси Л. Кордик, доктор ветеринарии

Кафедра болезней домашних и экзотических животных ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина
Инфекции у домашних кошек, вызванные Bartonella

Сьюзен А. Крейгель, доктор ветеринарии

Преподаватель, специалист по хирургии и рентгенологии, базовая ветеринарная клиника Калифорнийского университета, Дэйвис, Калифорния
Практическая методика введения лекарственных препаратов

Карл Х. Краус, доктор ветеринарии, магистр

Кафедра клинических наук ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон; преподаватель,

специалист по анестезии медицинского факультета Гарвардского университета, Бостон, Массачусетс
Лечение острого повреждения спинного мозга

Доналд Р. Кравек, доктор ветеринарии

Специализированная ветеринарная клиника «Норт каунти», Сан-Маркос, Калифорния
Экстренные ситуации в урологии; желудочно-кишечные осложнения при уремии

Джон М. Крюгер, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета штата Мичиган, Ист-Лансинг, Мичиган
Необструктивное идиопатическое заболевание нижних мочевыводящих путей у кошек. Правильные и неправильные методы лечения

Стивен А. Крут, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа Онтарио, университет Гуэлфа, Гуэлф, Онтарио, Канада
Антимикробная терапия при нейтропении у собак и кошек

Чарльз Э. Кунтс, доктор ветеринарии

Аспирант, специалист по хирургической онкологии, кафедра клинических исследований колледжа ветеринарии и биомедицины университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо
Переломы крестцовой кости и повреждения крестцовых и хвостовых позвонков у собак и кошек

Эндрю Э. Кайлс, бакалавр

Ассистент профессора, кафедра хирургии и радиологии ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дэйвис, Калифорния
Диагностика и лечение обструкции мочеточников

Мэри Анна Лабато, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических дисциплин ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити»; главный ветеринарный врач ветеринарной клиники Фостера, Норт-Графтон, Массачусетс
Перитонеальный диализ

Дороти П. Лафлам, магистр, доктор ветеринарии

Научный сотрудник отдела научных исследований и разработок компании «Ролстон пьюрина кампани», Сент-Луис, Миссури
Диетотерапия при болезнях печени

Майкл Лагутчик, доктор ветеринарии

Отделение неотложной помощи, интенсивной терапии и реанимации базовой ветеринарной клиники колледжа ветеринарии и биомедицины университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо
Дефибрилляция

Надин Ламберски, доктор ветеринарии

Главный ветеринарный врач зоопарка и ботанического сада Ривербанкса, Колумбия, Южная Каролина
Сальмонеллез у птиц

Индия Ф. Лэйн, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси
Использование антихолинергических препаратов при заболеваниях мочевыводящих путей

Майкл Р. Лэппин, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических дисциплин колледжа ветеринарии и биомедицины университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо
Иммунсорбентный анализ с ферментной меткой (твердофазный иммуноферментный анализ): методы и интерпретация

Кеннет С. Латимер, доктор ветеринарии

Профессор кафедры патологической анатомии ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия
Обзор дисфункций нейтрофилов собак и кошек

Альфред М. Лиджендр, доктор ветеринарии, магистр

Профессор медицины, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси

Диагностика и профилактика инфекционного перитонита у кошек; диагностика и лечение грибковых заболеваний дыхательной системы

Линда Б. Лемкюль, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора, кафедра клинической ветеринарии; кардиолог, базовая ветеринарная клиника университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Редактор-консультант 9-й части

Майкл С. Лайб, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, специалист по домашним животным, региональный ветеринарный колледж Виргинии-Мэриленда; главный терапевт базовой ветеринарной клиники Политехнического института и университета штата Виргиния, Блэксбург, Виргиния

Хронический колит у собак

Синтия Р. Левейль-Уэбстер, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, ветеринарный факультет университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс

Лечение урсодеохсихолевой кислотой

Джули К. Леви, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, специалист по домашним животным, ветеринарный колледж университета Флориды, Гейнсаилл, Флорида

Вирус иммунодефицита кошек

Грегори А. Любарт, магистр, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, ветеринарный колледж университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина; ассистент профессора, ветеринарный факультет Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Антибиотикотерапия аквариумных рыб

Даниел Дин Льюис, доктор ветеринарии

Профессор, специалист по хирургии домашних животных, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных; директор центра спортивной ветеринарии, ветеринарный колледж университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида

Миопатия тонкой и полусухожильной мышц

Скотт У. Лайн, доктор ветеринарии

Врач-консультант, ветеринарный колледж университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Самотравматизация и связанные с ней поведенческие проблемы

Дон Логас, доктор ветеринарии

Владелец и главный дерматолог ветеринарного дерматологического центра, Уинтер-Парк, Флорида

Методика санации ушей и ее терапевтическая важность; применение глюкокортикоидов при отите наружного слухового прохода

Черил Лондон, доктор ветеринарии

Научный сотрудник клиники Brigham and Women's Hospital, отделение иммунологии, кафедра патологической анатомии медицинского факультета Гарвардского университета, Бостон, Массачусетс

Гемопозитический цитокинез: миелопозитические факторы

Рендалл К. Лонгшор, доктор ветеринарии

Ветеринар-невропатолог, ветеринарный центр, Финикс, Аризона

Диагностика и лечение вегетативной дистонии у собак

Бренда К. Лаа, доктор ветеринарии

Преподаватель ветеринарного факультета университета штата Огайо, Колумбус; специалист по ветеринарной микробиологии, диагностическая ветеринарная лаборатория, министерство сельского хозяйства штата Огайо, Рейнольдсбург, Огайо

Использование дезинфицирующих и антисептических средств при уходе за домашними животными

Ричард Т. Ловелл, магистр

Заслуженный профессор университета, ветеринарный колледж университета Оберна, Оберн, Алабама

Кормление аквариумных рыб

Крис Л. Лудлоу, доктор ветеринарии

Главный ветеринар, Ассоциация ветеринарных врачей Канзас-Сити, Оверленд-Парк, Канзас

Избыточный рост микрофлоры тонкого отдела кишечника

Джоди П. Лулич, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Количественная оценка диуреза как вспомогательное средство диагностики и терапии; альтернативы диагностической целиотомии: главный принцип — не навреди; побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование уролитов у собак и кошек; сложные уролиты: лечение и профилактика; получение биопсийного материала из нижнего отдела мочевыводящих путей с помощью ципцов; необструктивное идиопатическое заболевание нижних мочевыводящих путей у кошек. Правильные и неправильные методы лечения

Джон Г. Ламсдан, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры патологии ветеринарного колледжа Онтарио, университет Гуэлфа, Гуэлф, Канада

Приложения

Элизабет Ланд, доктор ветеринарии

Президент и исполнительный директор «Ипи сентер инкорпорейтед», Лейк-Элмо, Миннесота

От литературы к пациенту: научно обоснованные методы терапии

Джордж Ласт, доктор ветеринарии

Профессор физиологической химии, институт охраны здоровья животных Джеймса Э. Бейкера, ветеринарный колледж Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Использование релаксина сыворотки крови для диагностики беременности у свиней

Роналд Лимен, доктор ветеринарии

Президент специализированного ветеринарного центра, Форт-Пирс, Флорида

Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия

Джон М. Макдоналд, доктор ветеринарии

Профессор кафедры хирургии и терапии ветеринарного колледжа, университет Оберна, Оберн, Алабама

Акральный дерматит

Дуглас К. Макинтайр, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры хирургии терапии ветеринарного колледжа, университет Оберна, Оберн, Алабама

Распространение бактерий: клинические проявления и профилактика; гепатозооноз у собак

Дуглас Р. Мейдер, доктор ветеринарии

Сотрудник ветеринарной клиники и клиники для морских черепах Маратона; сотрудник аквапарка Ки-Уэста, Ки-Уэст, Флорида

Вторичный гиперпаратиреоз вследствие неправильного кормления зеленых игуан

Брюс Р. Мейдвелл, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры хирургии и рентгенологии; заведующий онкологическим отделением базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Редактор-консультант 6-й части; современные методы диагностики рака: основные указания для взятия проб

Майкл Л. Мэгни, доктор ветеринарии, магистр

Главный терапевт ветеринарного центра, Ронерт-Парк, Калифорния

Неоплазия желудочно-кишечного тракта

Дэбора К. Мэнделл, доктор ветеринарии

Преподаватель, специалист по экстренной медицинской помощи, отделение интенсивной терапии и реанимации кафедры клинических исследований, ветеринарный факультет Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Дифференциальная диагностика отклонений от нормы при лечении критических состояний

Ф. А. Мэнн, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, базовая ветеринарная клиника университета Миссури-Колумбии, Колумбия, Миссури

«Острый живот»: обследование и экстренная терапия

Энн Мэри Мэннинг, доктор ветеринарии

Главный ветеринар, отделение интенсивной терапии и реанимации ветеринарной клиники «Энджел мемориал хоспитал», Бостон, Массачусетс

Интоксикация альфа- и бета-агонистами

Дениз Дж. Марселлин-Литл, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, специалист по хирургической ортопедии ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Неполная оксификация мышечка плечевой кости

Доминик Дж. Марино, доктор ветеринарии

Заведующий хирургическим отделением Ассоциации ветеринарных врачей Лонг-Айленда, Плейнвью, Нью-Йорк

Заболевания селезенки

Стэнли Л. Маркс, бакалавр

Ассистент профессора кафедры терапии и эпидемиологии; заведующий отделением искусственного кормления ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Диетотерапия при заболеваниях, сопровождающихся диареей

Стивен Л. Маркс, магистр

Ассистент профессора кафедры ветеринарных клинических исследований ветеринарного факультета университета штата Луизиана, Батон-Руж, Луизиана

Диагностика и лечение системной красной волчанки

Рут М. Мэрион Маленда, доктор ветеринарии

Главный офтальмолог, Ассоциация ветеринарных врачей округа Эссекс, Норт-Андовер, Массачусетс

Язвенный кератит

Кеннет В. Мейсон, магистр

Дерматолог, ветеринарная клиника «Алберт энимал хоспитал», Спрингвуд, Квинсленд, Австралия

Лечение лекарственного дерматита

Кэрол Э. Мэтьюз, доктор ветеринарии

Главный ветеринарный врач, заведующий отделением интенсивной терапии и реанимации ветеринарного колледжа Онтарио, университет Гуэлфа, Гуэлф, Онтарио, Канада

Расширение-заворот желудка

Кайл Г. Мэтьюз, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора, кафедра болезней домашних и экзотических животных ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Лечение аспергиллёза носовой полости

Гланна Э. Молдин, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора ветеринарной онкологии и внутренних болезней домашних животных, ветеринарный факультет университета штата Луизиана, Батон-Руж, Луизиана

Диетотерапия при онкологических заболеваниях

Джон У. МакКолл, магистр

Профессор паразитологии, кафедра медицинской микробиологии и паразитологии ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия

Применение и побочные эффекты меларсомина

Роберт Дж. Меккарти, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», ветеринарная клиника Фостера для домашних животных, Норт-Графтон, Массачусетс

Неотложная помощь при открытых переломах

Маргарет К. МакЭнти, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, специалист по лучевой терапии, ветеринарный колледж Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Лучевая терапия: способы применения и выбор пациентов

Майкл У. МакГилл, доктор ветеринарии

Ветеринарный центр ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон; главный ветеринарный врач министерства здравоохранения штата Массачусетс, Бостон, Массачусетс

Сальмонеллез рептилий

Сьюзан Э. МакЛафлин, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры хирургии и внутренних заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Оберна, Оберн, Алабама

Диагностика слепоты

Пол С. МакНамара-мл., доктор ветеринарии

Ассоциация ветеринарных врачей столичного округа, Паттерсонвилл, Нью-Йорк

Использование хондромодулирующих средств и препаратов для профилактики и лечения остеоартрита у собак

Эрик Э. Мирс, доктор ветеринарии

Главный терапевт, Ассоциация ветеринарных врачей Флориды, Тампа, Флорида

Мегаэзофагус у собак

Карел Э. Милио, доктор ветеринарии

Старший онколог, Онкологический ветеринарный центр, Редмонд, Вашингтон

Терапия инсулиномы у собак, кошек и хорьков

Карлос Мелиан, доктор ветеринарии

Директор Атлантической ветеринарной клиники, Лас-Пальмас-де-Гран-Канария, Испания

Бессимптомная адренальная опухоль

Линдсей К. Меркел, доктор ветеринарии

Врач-консультант, базовая ветеринарная клиника ветеринарного колледжа университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Механические приспособления для чрескожного введения гастростомических трубок: использование аппликатора Элда

Линда М. Мессинджер, доктор ветеринарии

Главный дерматолог, Ассоциация ветеринарных специалистов по кожным и аллергическим заболеваниям, специализированный ветеринарный центр Колорадо, Денвер, Колорадо

Терапия зуда у кошек

Катрин М. Мьюрс, доктор ветеринарии

Ассистент профессора кафедры ветеринарных клинических исследований ветеринарного колледжа университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Скрытая кардиомиопатия у доберманов

Денни Дж. Мейер, доктор ветеринарии

Патологоанатом, научный сотрудник, «Некстар фармасьюткалз», Боулдер, Колорадо; адъюнкт-профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида

Влияние экстрагепатических заболеваний на функцию печени

Викки Н. Мейерс-Валлан, бакалавр, доктор ветеринарии

Профессор института проблем здоровья животных Джеймса А. Бейкера, ветеринарный колледж; заведующий отделением фертильности и бесплодия домашних животных Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Редактор-консультант 11-й части; врожденные заболевания репродуктивной системы у собак и кошек; медикаментозное лечение патологических родов и показания для кесарева сечения у сук

Черил К. Миллер, доктор ветеринарии, магистр
Кафедра физиологии и фармакологии ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атэнс, Джорджия

Препараты и питательные смеси для парентерального питания; синдром перекармливания; лечение липидоза печени

Эллен Миллер, доктор ветеринарии, магистр
Специализированный ветеринарный центр, Форт-Коллинз, Колорадо

Диагностика и терапия иммуноопосредованной гемолитической анемии

Е. Филлип Миллер, доктор ветеринарии, магистр
Директор по безопасности и качеству продукции, «Хиллс пет ньютришен инкорпорейтид», Толика, Канзас
Безопасность промышленных кормов для домашних животных

Мэтью У. Миллер, доктор ветеринарии, магистр
Профессор кафедры терапии и хирургии домашних животных ветеринарного колледжа; главный кардиолог базовой ветеринарной клиники Техасского ветеринарного центра, Техасский университет, Колледж-Стейшен, Техас
Интервенционная кардиология: катетерная окклюзия открытого артериального протока у собак

Р. Эрик Миллер, бакалавр, доктор ветеринарии
Ассистент профессора терапии и хирургии ветеринарного колледжа университета Миссури, Колумбия; заместитель директора зоопарка Сент-Луиса, Сент-Луис, Миссури
Редактор-консультант 14-й части; приложения

Барри Т. Митцнер, доктор ветеринарии
Юго-Восточная ветеринарная лаборатория, Майами, Флорида
Гематологические приборы для лаборатории

Н. Сидни Мойс, доктор ветеринарии, магистр
Профессор медицины ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк
Желудочковая аритмия

Кармел Т. Муни, магистр
Преподаватель, специалист по заболеваниям домашних животных, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный факультет университета Дублина, Дублин, Ирландия
Медикаментозное лечение гипертиреоза у кошек

Сесил П. Мур, доктор ветеринарии, магистр
Профессор ветеринарной офтальмологии кафедры терапии и хирургии ветеринарного колледжа; директор базовой ветеринарной клиники университета Миссури, Колумбия, Миссури
Сухой кератоконъюнктивит

Лиза Эрин Мур, доктор ветеринарии
Ассистент профессора кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа университета штата Канзас, Манхэттен, Канзас
Энтеропатии с потерей белка

Питер Ф. Мур, бакалавр
Профессор ветеринарной патологической анатомии, микробиологии и иммунологии ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Иммунофенотипирование у собак; кожные гистиоцитарные заболевания у собак

Дэнисл О. Моррис, доктор ветеринарии
Ассистент профессора, заведующий дерматологической ветеринарной клиникой Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания
Демодекоз кошек

Патрик Дж. Моррис, доктор ветеринарии
Главный ветеринарный врач ветеринарного отделения зоопарка Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния
Зоонозы домашних птиц

Майкл Дж. Мерфи, доктор ветеринарии
Ветеринарная диагностическая лаборатория, Сент-Пол, Миннесота

Редактор-консультант 3-й части; статистика отравлений домашних животных; отравления родентицидами

Роберт Дж. Мэртеф, доктор ветеринарии, магистр
Заведующий отделением интенсивной терапии и реанимации ветеринарной клиники «Доув Льюис», Портленд, Орегон
Редактор-консультант 2-й части; черепно-мозговая травма

Рессел Мьюз, доктор ветеринарии
Врач-консультант и соадаптер ветеринарной дерматологической клиники, Гарден Гроув, Калифорния
Дерматит, вызванный *Malassezia*

Масахико Негето, доктор ветеринарии, магистр
Дерматолог, ветеринарный дерматологический центр, Токио, Япония
Папилломавирусная инфекция собак

Лерри Э. Нагоуд, доктор ветеринарии, магистр
Профессор ветеринарной патологической анатомии, кафедра ветеринарной биологии ветеринарного колледжа университета штата Огайо, Колумбус, Огайо
Лечение гипопаратиреоза

Мерк П. Нэсисс, доктор ветеринарии
Ассоциация ветеринарных врачей, Гринсборо, Северная Каролина
Редактор-консультант 13-й части; поражения глаз при герпесвирусе-1 у кошек

Ричард У. Нельсон, доктор ветеринарии
Профессор кафедры медицины и эпидемиологии ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у собак; осложнения при инсулинотерапии сахарного диабета

Ретт Николс, доктор ветеринарии
Консультант по внутренним болезням, «Антекс диагностикс», Фармингдейл, Нью-Йорк
Клиническое применение анлога вазопрессина DDAVP для диагностики и лечения несахарного диабета

Чиере Ноли, доктор ветеринарии
Ветеринарная дерматологическая консультация, Милан, Италия
Практические лабораторные методы диагностики дерматологических заболеваний

Деннис П. О'Брайен, доктор ветеринарии
Профессор ветеринарной неврологии ветеринарного колледжа университета Миссури, Колумбия, Миссури
Диагностика и лечение вегетативной дистонии у собак

Бербер Оуглсби, доктор ветеринарии
Профессор ветеринарного колледжа университета штата Огайо, Колумбус, Огайо
Поведение и дрессировка попугаев

Э. Кристофер Ортон, доктор ветеринарии
Профессор кафедры клинических исследований; базовая ветеринарная клиника университета штата Колорадо, Форт-Коллинз, Колорадо
Современные показания для кардиохирургического лечения

Керл А. Осборн, доктор ветеринарии
Профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота
Редактор-консультант 1-й части; количественная оценка диуреза как вспомогательное средство диагностики и терапии; альтернативы диагностической целиотомии: главный принцип – не навреди; Повышение готовности клиента к соблюдению рекомендаций врача; побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование

уролитов у собак и кошек; уrolиты аммония урата у собак с портосистемными шунтами; сложные уrolиты: лечение и профилактика; необструктивное идиопатическое заболевание нижних мочевыводящих путей у кошек. Правильные и неправильные методы лечения

Филип Пэдрид, доктор ветеринарии

Профессор медицины, председатель комиссии по вопросам иммунологии; заведующий отделением академических программ комитета сравнительной медицины и патологии Чикагского университета, Чикаго, Иллинойс

Астма у кошек

Дэвид Л. Пансьвра, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных, региональный ветеринарный колледж Виргиния-Мэриленд, Политехнический институт и университет штата Вирджиния, Блэксбург, Вирджиния

Осложнения и сопутствующие заболевания при гипотиреозе у собак; болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии; сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях щитовидной железы

Мэри Дж. Пвпич, доктор ветеринарии, магистр

Профессор клинической фармакологии, заведующий клинической фармакологической лабораторией ветеринарного колледжа; клиницист-фармаколог базовой ветеринарной клиники университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Редактор-консультант раздела «Приложения»; антигистаминные препараты; резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Брэндис Л. Пвпалардо, бакалавр

Ветеринарный колледж университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Инфекция Bartonella vinsonii у собак

Мэнон Парадис, доктор ветеринарии, магистр

Профессор ветеринарной дерматологии ветеринарного факультета Монреальского университета, Монреаль, Квебек, Канада

Лечение мелатонином алопеции у собак

Джоанн Пол-Мерфи, доктор ветеринарии

Ассистент профессора ветеринарного факультета Висконсинского университета, Мадисон, Висконсин

Аналгезия птиц

Мерк Э. Петерсон, доктор ветеринарии

Заведующий отделением эндокринологии кафедры медицины, заместитель директора научно-исследовательского института «Каспари рисерч институт», Ветеринарный медицинский центр, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк

Редактор-консультант 5-й части; влияние неадренальных заболеваний на тесты функции надпочечников у собак; бессимптомная адренальная опухоль; гипoadренекортицизм у хорьков; терапия гормоном роста при лечении собак

Дэвид Н. Фален, доктор ветеринарии

Ассистент профессора ветеринарного колледжа Техасского университета, Колледж-Стейшн, Техас

Микобактериоз у птиц

Лесли Филипп, доктор ветеринарии

Главный хирург специализированного ветеринарного центра, Форт-Пирс, Флорида

Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия

Майкл Поделл, магистр, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинической ветеринарии ветеринарного колледжа; адъюнкт-профессор кафедры отоларингологии; сотрудник многопрофильного онкологического центра клиники «Артур Дж. Джеймс кэнсер хоспитал»; сотрудник медицинского колледжа университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Лечение судорог у собак

Дэвид Дж. Ползин, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

От литературы – к пациенту: научно обоснованные методы терапии

Эрик Р. Поуп, доктор ветеринарии, магистр

Профессор хирургии ветеринарного колледжа университета Миссури, Колумбия, Миссури

Полипы дыхательных путей у кошек

Лорен К. Проз, доктор ветеринарии, магистр

Терапевт, ветеринарная клиника «Аламеда ист ветеринари хоспитал», Денвер, Колорадо

Нодулярная гиперплазия печени

Джеффри Прулкс, доктор ветеринарии

Отделение интенсивной терапии и реанимации ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс

Нитропруссид натрия: способы применения и меры предосторожности

Мэри Рэффи, доктор ветеринарии, магистр

Профессор анестезии и интенсивной терапии кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Использование коллоидных растворов в медицине; лабораторные исследования в отделении интенсивной терапии

Дэвид Т. Ремси, доктор ветеринарии

Ассистент профессора сравнительной офтальмологии, ветеринарный колледж университета штата Мичиган, Ист-Лансинг, Мичиган

Экзофтальм

Джон Ф. Ривндолф, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного колледжа; специалист по внутренним заболеваниям домашних животных, клиника для домашних животных Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Терапия гормоном роста у собак

Кларенс А. Рвулингс, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий кафедрой терапии домашних животных ветеринарного колледжа университета Джорджии, Атланта, Джорджия

Применение и побочные эффекты меларсомина

Рената Реймшуваль, доктор ветеринарии

Профессор ветеринарного факультета университета Мэриленда, Балтимор, Мэриленд

Методы некропсии аквариумных рыб

Крейг Р. Рейнвмeyer, доктор ветеринарии

Исполнительный директор «Ист Теннеси клиникал рисерч инкорпорейтид», Ноксаилл, Теннесси

Приложения

Вирджиния Рентко, доктор ветеринарии

Клиницист-ассистент, ветеринарный факультет университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон; директор по вопросам ветеринарии корпорации «Байопур корпорейшен», Кембридж, Массачусетс

Лептоспироз; практическое использование кровезаменителя

Дженнифер М. Рэртс, доктор ветеринарии

Врач-терапевт, владелец специализированной клиники «Ветеринари спешелистс оф Омаха», Омаха, Небраска

Диагностика и лечение парвовирусной инфекции

Марк Ришнин, магистр

Преподаватель кардиологии ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Брадикардия

Маргарат В. Рут Кустритц, доктор ветеринарии

Врач-консультант, специалист по репродукции домашних животных, ветеринарный колледж университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Применение сывороточного прогестерона для определения времени овуляции у сук; искусственное оплодотворение сук

Уэйн С. Розенкранц, доктор ветеринарии

Владелец дерматологических клиник Гарден-Гроув и Сан-Диего, Гарден-Гроув, Сан-Диего, Калифорния

Редактор-консультант 7-й части; пситравматический дерматит

Карен Л. Розенталь, доктор ветеринарии, магистр

Заведующий отделением птиц и экзотических животных, «Антек диагностикс», Фармингдейл, Нью-Йорк

Гиперадренокортицизм у хорьков

Линда А. Росс, доктор ветеринарии, магистр

Заместитель декана по клиническим программам, директор клиники ветеринарного колледжа университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс

Лептоспироз; перитонеальный диализ

Эдмунд Дж. Россер, доктор ветеринарии

Профессор дерматологии, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета штата Мичиган, Ист-Лансинг, Мичиган

Лечение аденита сальных желез

Филип Рудебуш, доктор ветеринарии

Адъюнкт-профессор ветеринарного колледжа университета штата Канзас, Манхэттен; сотрудник научно-технологического центра «Хиллс сайенс энд технолоджи сентер», Топика, Канзас

Гипоаллергенные корма для собак и кошек; диетотерапия при заболеваниях сердца

Элки Радлофф, доктор ветеринарии

Директор медицинской службы специализированного ветеринарного центра, Милуоки, Висконсин

Особенности интенсивной терапии и реанимации кошек; коллоиды: рекомендации по применению

Уильям У. Рул, доктор ветеринарии

Вице-президент по научным вопросам «Депренил занимал хелс инкорпорейтид», Оверленд-Парк, Канзас

Применение L-депренила при лечении расстройства когнитивной функции у собак; применение L-депренила при лечении гипопизарного гиперадренокортицизма у собак

Вильсон К. Румбейе, доктор ветеринарии

Ассистент профессора клинической токсикологии ветеринарного колледжа университета штата Мичиган, Ист-Лансинг, Мичиган

Нефротоксины

Чарльз Э. Руппхт, доктор ветеринарии, магистр

Начальник отделения бешенства центра контроля и профилактики болезней, Атланта, Джорджия

Пандемия бешенства

Джон Э. Раш, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, заведующий кафедрой клинических исследований, заведующий отделением интенсивной терапии и реанимации ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон; заместитель директора по вопросам медицины, ветеринарный центр интенсивной терапии, Уолпол, Массачусетс

Трансвенозная электрокардиостимуляция; диагностика и лечение перикардальных выпотов

Х. Каролин Рутгерс, доктор ветеринарии, магистр

Старший преподаватель кафедры терапии и хирургии домашних животных, Королевский ветеринарный колледж, Хатфилд, Херфордшир, Великобритания

Фиброз печени у собак

Уильям Дж. Райан, магистр экономических наук, бакалавр

Старший директор технического управления, «Мериал лимитад», Айслин, Нью-Джерси

Диагностика и профилактика дирофиляриоза у кошек

Шерри Сандерсон, доктор ветеринарии, бакалавр

Кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж; аспирант, специалист по внутренним заболеваниям и диетотерапии домашних животных, базовая ветеринарная клиника университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Лечение анорексии

Г. Марк Саундерс, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, заведующий отделением радиологии кафедры клинических исследований ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Некардиогенный отек легких

Томас Шермерхорн, доктор ветеринарии

Научный сотрудник кафедры молекулярной медицины ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия

Дональд Г. Шлафер, доктор ветеринарии, магистр

Профессор сравнительной репродуктивной патологии, кафедра биомедицины, отделение патологии ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Заболевания семенника у кобелей

Стивен К. Шредер, доктор ветеринарии

Профессор, ветеринарный колледж университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Редактор-консультант 12-й части; диагностика и лечение переломов тазовых костей и вывихов крестцово-подвздошного сустава

Ронда Л. Шульмен, доктор ветеринарии

Клиника «Меса ветеринари хоспитал», Меса, Аризона

Желудочно-кишечные осложнения при уремии

Рональд Д. Шульц, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий кафедрой патологии ветеринарного факультета университета Висконсина-Мадисона, Мадисон, Висконсин

Вакцины и вакцинация: проблема XXI века

Юрген Шумахер, доктор ветеринарии

Ассистент профессора орнитологии и зоологии, кафедра сравнительной медицины ветеринарного колледжа университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси

Инфузионная терапия рептилий; вирусные заболевания рептилий

Петер Д. Шварц, доктор ветеринарии

Главный хирург, владелец клиники «Ветеринари серджикал спешелистс оф Нью-Мексико», Альбукерке, Нью-Мексико

Дисплазия локтевого сустава у собак

Кристин М. Швейцер, бакалавр, доктор ветеринарии

Преподаватель териогенологии, начальник отделения териогенологии крупных животных, ветеринарный колледж Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Медикаментозное лечение патологических родов и показания для кесарева сечения у сук

Майкл Скотт, доктор ветеринарии

Ассистент профессора ветеринарного колледжа университета Миссури-Колумбии, Колумбия, Миссури

Интерпретация цитогамм и гистогамм эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов

Говард Б. Сейм III, доктор ветеринарии

Профессор, начальник отделения хирургии домашних животных базовой ветеринарной клиники университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо

Эзофагальные питательные трубки; диагностика и лечение синдромов нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника

Рэнс К. Селлон, доктор ветеринарии

Ассистент профессора кафедры клинической ветеринарии ветеринарного колледжа университета штата Вашингтон, Пулмен, Вашингтон

Вакцинация животных с иммунодефицитом

Дэвид Ф. Свниор, бакалавр

Профессор, заведующий отделением клинической ветеринарии ветеринарного факультета университета штата Луизиана, Батон-Руж, Луизиана

Лечение сложных случаев инфекции мочевыводящих путей

Николас Дж. Х. Шерп, бакалавр

Ассистент профессора неврологии, кафедра терапии домашних и экзотических животных ветеринарного колледжа университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Молекулярная биология инфекционных заболеваний

Линда Дж. Шелл, доктор ветеринарии

Профессор, региональный ветеринарный колледж Вирджинии-Мэриленда, Политехнический институт и университет штата Вирджиния, Блэксбург, Вирджиния

Судорожный синдром у кошек

Эрик Р. Симонсон

Преподаватель онкологии, базовая ветеринарная клиника Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Практическая методика введения лекарственных препаратов

Кеннет У. Симпсон, бакалавр

Ассистент профессора медицины, кафедра клинических исследований ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Гастронома у собак

Дэвид Сиссон, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий отделением кардиологии базовой ветеринарной клиники университета Иллинойса, Эбана, Иллинойс

Терапия рефрактерной застойной сердечной недостаточности у собак

Даниель Смик, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий кафедрой хирургии домашних животных ветеринарного колледжа университета штата Огайо, Колумбус, Огайо

Пневмоторакс у собак

Энтони Дж. Смит, доктор ветеринарии

Директор, «Кейнис консалтинг», Аламеда, Калифорния

Содержание ежей и уход за ними

Френсис В. К. Смит, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, ветеринарный факультет университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс; заместитель директора по медицинским вопросам, «Кардиопед», Литл-Фолс, Нью-Джерси

Диагностика и лечение перикардальных выпотов

Патриция Дж. Смит, магистр, доктор ветеринарии

Адъюнкт-профессор ветеринарного колледжа университета Флориды, Гейнсвилл, Флорида; офтальмолог, ветеринарный центр «Энимал ай кэр», Фримонт, Калифорния

Гипертоническая ретинопатия

Брайан Л. Спир, доктор ветеринарии

Владелец медицинского орнитологического центра, Окли, Калифорния

Проблемы с откладкой яиц у клеточных птиц

Гэри Дж. Сподник, доктор ветеринарии

Заведующий кафедрой хирургии, специализированная ветеринарная клиника, Кэри, Северная Каролина

Кожный питиоз у собак

Йорг М. Штейнер, доктор ветеринарии

Лаборатория диагностики аномалий желудочно-кишечного тракта, кафедра терапии и хирургии домашних животных, ветеринарный колледж Техасского университета, Колледж-стейшн, Техас

Панкреатит у собак; экзокринные заболевания поджелудочной железы у кошек

Бернард Г. Стейнец, доктор ветеринарии

Профессор, Медицинский институт Нелсона, медицинский центр университета Нью-Йорка, Таксидо, Нью-Йорк

Использование релаксина сыворотки крови для диагностики беременности у суек

Лэни А. Стейнорт, доктор ветеринарии

Ассистент профессора ветеринарного колледжа университета штата Огайо; ветеринарный центр для птиц и экзотических животных, Колумбус, Огайо

Диагностика и лечение распространенных заболеваний вьюрков

Ребекка Л. Степъен, доктор ветеринарии, магистр

Ассистент профессора кардиологии, кафедра медицины ветеринарного факультета; главный кардиолог базовой ветеринарной клиники университета Висконсина-Мадисона, Мадисон, Висконсин

Врожденный порок сердца у кошек

Мэри Д. Стеттер, доктор ветеринарии

Главный ветеринарный врач, «Дисней энимал кингдом», Лейк-Бузна-Виста, Флорида

Диагностическая визуализация рептилий

Филип Ф. Стейн, магистр

Профессор радиологии, базовая ветеринарная клиника университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо

Рентгенографическая диагностика портосистемных венозных аномалий

Дэниел Стоби, доктор ветеринарии, магистр

Главный хирург, «Гарден стейт ветеринари спешелистс», Тинтон-Фолс, Нью-Джерси

Тендосиновиит сухожилия двуглавой мышцы у собак

Элизабет Арнольд Стоун, доктор ветеринарии, магистр

Профессор, заведующий кафедрой терапии домашних и экзотических животных, ветеринарный колледж университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Показания для нефрэктомии и нефротомии; диагностика и лечение обструкции мочеточников

Сара З. Судо, доктор ветеринарии

Научный сотрудник, нефрологический и урологический центр, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Повышение готовности клиента к соблюдению рекомендаций врача

Патриция Талкотт, магистр, доктор ветеринарии

Ассистент профессора кафедры диетологии и токсикологии, «Холм рисерч сентер», университет Айдахо, Москоу; адъюнкт-профессор факультета ветеринарии, университет штата Вашингтон, Пулмен, Вашингтон

Токсичность средств против блох и клещей

Джудит А. Тейлор, доктор ветеринарии

Патологоанатом, кафедра патологии, ветеринарный колледж Онтарио университета Гуэлфа, Гуэлф, Онтарио, Канада

Приложения

Ален Теон, доктор ветеринарии, магистр

Профессор кафедры ветеринарии; специалист по хирургии и радиологии, ветеринарный факультет Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Диагностика и лечение больших опухолей гипофиза у собак с гипофиз-зависимым гиперандренокортицизмом

Кейт Л. Тодей, бакалавр

Старший преподаватель ветеринарии, директор клиники для домашних животных, заведующий отделением дерматологии кафедры клинической ветеринарии Королевского ветеринарного колледжа Эдинбургского университета, Эдинбург, Шотландия

Медикаментозное лечение гипертиреоза у кошек

Уильям П. Томас, доктор ветеринарии

Профессор медицины и эпидемиологии ветеринарного факультета, заведующий кардиологическим отделением базовой ветеринарной клиники Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Брадикардития

Марк С. Томпсон, доктор ветеринарии

Главный ветеринарный врач ветеринарной клиники «Бревард энимал хоспитал», Бревард, Северная Каролина

Заболевания анальных пазух

Эми С. Тидвелл, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного факультета университета «Тафтс юниверсити», Норт-Графтон, Массачусетс

Использование компьютерной томографии при сердечно-легочных заболеваниях

Андрей Тейпальд, доктор ветеринарии

Профессор институтов ветеринарной неврологии и ветеринарной вирусологии Бернского университета, Берн, Швейцария

Менингит-артериит у собак, реагирующий на лечение стероидами

Роберт Л. Тул, доктор ветеринарии, мвгистр

Профессор радиологии, кафедра клинических исследований болезней крупных животных, ветеринарный колледж университета Теннесси, Ноксвилл, Теннесси

Диагностика и терапия грибковых заболеваний дыхательной системы

Рори Дж. Тодхвентер, мвгистр

Ассистент профессора, ветеринарный колледж Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк

Использование хондромодулирующих препаратов для профилактики и лечения остеоартрита у собак

Грегори К. Трой, доктор ветеринарии, мвгистр

Профессор кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных, заведующий отделением регионального ветеринарного колледжа Виргинии-Мэриленда, Политехнический институт и университет штата Виргиния, Блэксбург, Виргиния

Инфекция мочевыводящих путей у собак, связанная с эндокринными нарушениями

Герольд Тведт, доктор ветеринарии, мвгистр

Профессор патологической анатомии, заведующий отделением ветеринарной клинической патологии базовой ветеринарной клиники университета штата Мичиган, Ист-Лансинг, Мичиган

Интерпретация цитогамм и гистогамм эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов

Дэвид К. Тведт, доктор ветеринарии

Профессор кафедры клинических исследований ветеринарного и биомедицинского колледжа университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо

Редактор-консультант 8-й части; влияние экстрагепатических заболеваний на функцию печени; нодулярная гиперплазия печени

Лиза К. Ульрих, дипломированный технический специалист-ветеринар

Главный технический специалист кафедры клинических исследований заболеваний домашних животных, ветеринарный колледж университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование уролитов у собак и кошек

Шелли Л. Вейден, доктор ветеринарии

Профессор, специалист по внутренним болезням, ветеринарный колледж университета штата Северная Каролина, Роли, Северная Каролина

Дифференциальная диагностика острой и хронической почечной недостаточности

Эми К. Валентайн, мвгистр, доктор ветеринарии

Специализированный центр для домашних животных: «Оригон ветеринари реферрал ассоушнз», Спрингфилд, Орегон

Пневмоторакс у собак

Уильям Верну, бакалавр

Клиницист-патолог-анатом, специалист по ветеринарной патологии, микробиологии и иммунологии, ветеринарный факультет Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния

Иммунофенотипирование у собак

Джон Пол Л. Вврстеген, доктор ветеринарии, мвгистр

Профессор, заведующий направлением териогенологии домашних животных ветеринарного колледжа университета Льежа, кафедра клинических исследований заболеваний домашних животных ветеринарного колледжа университета Льежа; президент Европейского ветеринарного общества репродукции домашних животных, Льеж, Бельгия

Обзор методов прерывания беременности у собак

Нэнси Винсент-Джонсон, доктор ветеринарии, мвгистр

Майор, ветеринарное командование сухопутных войск США, 94-й медицинский (ветеринарный) отряд, Форт-Сэм-Хьюстон, Сан-Антонио, Техас

Гепатозооноз у собак

Дон Р. Уолдрон, бакалавр, доктор ветеринарии

Профессор хирургии, заведующий отделением хирургии и анестезиологии домашних животных, региональный ветеринарный колледж Вирджинии-Мэриленда, Политехнический институт и университет штата Вирджиния, Блэксбург, Вирджиния

Отведение мочи при помощи цистостомической трубки

Петриция Уолтер, доктор ветеринарии, мвгистр

Профессор ветеринарного колледжа университета Миннесоты; главный радиолог ветеринарной клиники «Льюис хоспитал», Сент-Пол, Миннесота

От литературы – к пациенту: научно обоснованные методы терапии

Роналд С. Уолтон, доктор ветеринарии, мвгистр

Майор сухопутных войск США, заместитель командира 51-го медицинского отряда, Кайзерслаутерн, ФРГ

Торакоскопия

Венди А. Уэйр, доктор ветеринарии, мвгистр

Профессор кафедры клинической ветеринарии и биомедицины ветеринарного колледжа; главный кардиолог базовой ветеринарной клиники университета штата Айова, Эймс, Айова

Амбулаторное лечение хронической сердечной недостаточности

Роберт Дж. Уошебо, доктор ветеринарии

Профессор, заведующий медицинским отделением кафедры клинических исследований ветеринарного факультета Пенсильванского университета, Филадельфия, Пенсильвания

Прокинетические препараты для желудка; констипация и идиопатический мегаколон у кошек

Урс Вебер, доктор ветеринарии

Владелец частной специализированной ветеринарной клиники, Тенникон, Швейцария

Дисфункция уретрального сфинктера у кобелей

Дуглас Дж. Уэйс, доктор ветеринарии

Профессор патологической анатомии ветеринарного колледжа университета Миннесоты, Сент-Пол, Миннесота

Холангиогепатит у кошек

Элизабет А. Вейрвух, доктор ветеринарии

Преподаватель диетотерапии ветеринарного колледжа Техасского университета, Колледж-Стейшен, Техас

Эзофагит

Ричард А. С. Уэйт, бакалавр

Преподаватель, специалист по хирургии мягких тканей домашних животных, кафедра клинической ветеринарии, клиника Королевского ветеринарного колледжа Кембриджского университета, Кембридж, Великобритания

Лечение коллапса трахеи

Стивен Д. Уайт, доктор ветеринарии

Профессор, кафедра медицины и эпидемиологии ветеринарного факультета Калифорнийского университета, Дейвис, Калифорния
Нестероидная иммуносупрессивная терапия

Майкл Д. Уиллард, доктор ветеринарии, магистр

Профессор терапии и хирургии домашних животных, ветеринарный колледж Техасского университета, Колледж-Стейшен, Техас
Эзофагит

Дэвид А. Уильямс, магистр

Профессор, заведующий кафедрой медицины и хирургии домашних животных, ветеринарный колледж Техасского университета, Колледж-Стейшен, Техас
Панкреатит у собак; экзокринные заболевания поджелудочной желвзы у кошек

Ванда Вилсон, бакалавр, доктор ветеринарии

Специалист по интенсивной терапии и реанимации, специализированный ветеринарный центр Милуоки, Висконсин
Особенности интенсивной терапии и реанимации кошек

Уэйн Э. Уингфилд, магистр, доктор ветеринарии

Кафедра клинических исследований, базовая ветеринарная клиника колледжа ветеринарии и биомедицины университета штата Колорадо, Форт-Коллинс, Колорадо
Дефибрилляция

Джеймс С. Уол, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, заведующий отделением интенсивной терапии ветеринарного колледжа университета Оберна, Оберн, Алабама
Методы оперативного доступа к сосудам

Элис М. Вулф, доктор ветеринарии

Профессор, специалист по терапии и хирургии домашних животных, ветеринарный колледж Техасского университета, Колледж-Стейшн, Техас
Вирус лейкемии кошек

Кэти Н. Райт, доктор ветеринарии

Ассистент профессора, медицинский центр детской больницы, отделение кардиологии, Цинциннати, Огайо
Оценка и лечение суправентрикулярной тахикардии

Эми И. Ягер, доктор ветеринарии

Главный ветеринар отделения радиологии базовой клиники ветеринарного колледжа Корнеллского университета, Итака, Нью-Йорк
Диагностика беременности у сук; заболевания семенников у кобелей

Роджер А. Ири, доктор ветеринарии

Заслуженный профессор ветеринарного колледжа университета штата Огайо, Колумбус; вице-президент по безопасности и экологии, «Тругрин кемлон», Делавэр, Огайо
Средства по уходу за газонами

Элизабет Зенгер, доктор ветеринарии

Программа по борьбе со СПИДом в городской больнице Сан-Франциско, Калифорнийский университет, Сан-Франциско, Калифорния
Поражения нервной системы при ретровирусных инфекциях

ПРЕДИСЛОВИЕ

К АМЕРИКАНСКОМУ ИЗДАНИЮ

Структура 13-го издания «Современного курса ветеринарии Кирка» будет знакома американским читателям, давно пользующимся этой книгой. Настоящее издание включает 14 разделов, посвященных широкому спектру заболеваний домашних животных. Редакторами-консультантами этих разделов и соответствующих приложений являются 20 известных ветеринаров, обладающих большим опытом клинической практики. Конкретные вопросы современных методов лечения домашних животных подробно описываются в 310 отдельных статьях, принадлежащих перу почти 400 авторов. В первых разделах «Современного курса ветеринарии Кирка» нашли отражение вопросы специальной терапии, неотложной помощи, токсикологии и инфекционных заболеваний. В следующих 9 разделах рассматриваются заболевания домашних животных с точки зрения систем органов. В последнем разделе описываются заболевания птиц и экзотических домашних животных. В заключении приводятся подробные приложения и дополненная таблица широко распространенных лекарственных препаратов. Мы попытались придать статьям книги удобный для чтения формат, включающий описание характерных клинических симптомов болезней и функциональных расстройств, основ рациональной терапии, а также четких практических советов и рекомендаций для лечения. В большинстве статей речь идет о лечении конкретного заболевания или расстройства. В некоторых статьях основное внимание уделяется важным принци-

пам терапии или общим подходам к лечению различных заболеваний домашних и экзотических животных.

Я очень благодарен специалистам-ветеринарам и ученым, написавшим отдельные главы этой книги, а также нашим редакторам-консультантам, обладающим большим опытом. Хотелось бы также упомянуть сотрудников W.B. Saunders Company. В особенности хотел бы поблагодарить старшего редактора Долорес Мелони за организационную помощь и редактирование рукописи. Я очень признателен Джине Скала за ее терпение и умелое редактирование текстов. Совместный контроль за подготовкой к печати 13-го издания книги осуществляли Линда Р. Гарбер и Натали Уэр. Общее руководство работой над книгой совершал старший редактор Рей Керси.

«Современный курс ветеринарии» написан для практикующих ветеринаров и студентов, изучающих ветеринарию. Я буду признателен за комментарии от наших читателей, в том числе за информацию о возможных ошибках или упущениях. Очень хотелось бы узнать пожелания читателей относительно улучшения качества данного труда. Я пытался продолжить традицию, начатую первым автором «Современного курса ветеринарии Кирка» – доктором Робертом У. Кирком, – и буду очень рад, если читатели примут это новое издание так же, как приняли и предыдущее.

Джон Д. Бонагура, доктор ветеринарии
Колумбия, Миссури

Редакторы-консультанты

КАРЛ А. ОСБОРН
Специальная терапия

НИШИ ДХУПА и
РОБЕРТ ДЖ. МЭРТО
Интенсивная терапия и реанимация

МАЙКЛ МЕРФИ
Токсикология

ЭДВАРД Б. БРЕЙТШВЕРДТ
Инфекционные заболевания

МАРК Э. ПЕТЕРСОН
Эндокринные и метаболические
нарушения

БРЮС Р. МЕЙДВЕЛЛ
Гематология, онкология и иммунология

КРЕЙГ ГРИФФИН и
УЭЙН С. РОЗЕНКРАНЦ
Дерматологические заболевания

ДЭВИД К. ТВЕДТ
Заболевания желудочно-кишечного тракта

БРЮС У. КИН и
ЛИНДА Б. ЛЕМКЮЛЬ
Кардиореспираторные заболевания

ДЖИНН А. БАРЗАНТИ
Заболевания мочевыводящих путей

ВИККИ МЕЙЕРС-ВАЛЛЕН
Заболевания репродуктивной системы

СТИВЕН К. ШРЕДЕР и
КАЙЛ Г. БРАУНД
Неврологические
и скелетно-мышечные нарушения

ТОМАС ДЖ. КЕРН и
МАРК П. НЭСИСС
Офтальмологические заболевания

НЭНСИ Л. АНДЕРСОН и
Р. ЭРИК МИЛЛЕР
Заболевания птиц и экзотических
животных

РОБЕРТ М. ДЖЕКОБС и
МАРК Г. ПАПИЧ
Приложение

Специальная терапия

КАРЛ А. ОСБОРН

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

От литературы – к пациенту: научно обоснованные методы терапии	34
Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой (твердофазный иммуноферментный анализ): методы и интерпретация	39
Количественная оценка диуреза как вспомогательное средство диагностики и терапии	43
Альтернативы диагностической целиотомии: главный принцип – не навреди!	49
Повышение готовности клиента к соблюдению рекомендаций врача	54
Систематическая регистрация, учет и оценка побочных действий лекарственных препаратов	59
Основные принципы антимикробной терапии	69
Применение фторированных хинолонов	79
Антигистаминные препараты	88
Применение L-депренила для лечения расстройства когнитивной функции у собак	93
Купирование острой боли	98
Способы введения растворов: показания, противопоказания, методы и осложнения	103
Использование коллоидных растворов в медицине	108
Лечение анорексии	112
Анализ информации, указанной на упаковках кормов для животных	118
Препараты и питательные смеси для парентерального кормления	125
Механические приспособления для чрескожного введения гастростомических трубок: использование аппликаторов Элда	128
Синдром перекармливания	131
Самотравматизация и связанные с ней поведенческие проблемы	134
Электронные системы идентификации	138

От литературы – к пациенту: научно обоснованные методы терапии

Дэвид Дж. Ползин

ЭЛИЗАБЕТ ЛАНД

ПАТРИЦИЯ УОЛТЕР

ДЖЕФФРИ КЛАУСНЕР

КОНЦЕПЦИИ НАУЧНО ОБОСНОВАННЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

Общая информация

Быстрое увеличение объема знаний в области медицины побуждает нас предоставлять нашим пациентам наиболее адекватную и самую последнюю информацию по клинической практике. В случае сомнения относительно того, какой из подходов к конкретной проблеме клинической практики является наилучшим или наиболее современным, мы имеем следующие варианты действий: 1) мы можем использовать традиционные, проверенные методы для оправдания наших решений и придания себе уверенности в правильности поставленного диагноза и выборе определенного курса лечения; 2) мы можем действовать на основе нашего личного опыта, руководствуясь интуицией практикующего врача; 3) мы можем обратиться за советом к эксперту в конкретной области или 4) мы можем принять решение на основании научных данных. Научно обоснованные методы терапии основаны на особом подходе к решению проблем пациентов и предоставлении более качественных медицинских услуг за счет использования научных данных, содержащихся в медицинской литературе. Для практического применения научно обоснованных методов терапии необходимо систематически изучать медицинскую литературу с целью получения полезной информации, критически оценивать результаты конкретных исследований, а также определять возможность применения полученной информации для лечения конкретных пациентов.

История вопроса

Впервые данная концепция была разработана группой врачей университета Макмастера (Хэмильтон, провинция Онтарио, Канада). Она основана на специфическом подходе к принятию решений в клинической практике. Несмотря на изменение названия концепции с течением времени (клиническая эпидемиология, затем критическая оценка литературы и, наконец, научно обоснованные методы терапии), основная предпосылка и направленность остались прежними. Научно обоснованные методы терапии предусматривают применение данных изучения популяции или эпидемиологических исследований для лечения конкретных пациентов. Этот процесс делает предметной медицинскую науку и уделяет основное внимание рациональной клинической практике.

Основная посылка

Реализация концепции научно обоснованных методов терапии предусматривает тщательное изучение медицинской литературы и применение полученных знаний для

принятия решений в области медицины. Некоторые считают, что данный подход противоречит существующей системе понятий в области клинической практики, согласно которой: 1) клиническая практика является единственным способом получения информации о диагнозе, прогнозе или лечении; 2) физиологические причины являются основой для выбора терапевтических мероприятий; 3) для оценки медицинской литературы единственно необходимыми качествами являются здравый смысл и качественное медицинское образование и 4) большое значение имеет опыт – эксперт всегда прав. Согласно системе понятий концепции научно обоснованных методов терапии: 1) личный опыт может быть обманчив и, следовательно, имеет потенциально не столь большое значение; 2) для подтверждения достоверности результатов необходимы рандомизированные испытания, поскольку основанные на физиологии прогнозы относительно реакции пациента могут быть неверными; 3) для чтения литературы требуется не только здравый смысл – необходимо располагать определенными данными и 4) эксперты могут ошибаться, поэтому они должны обосновывать и защищать свое мнение.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНО ОБОСНОВАННЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ

От пациента – к литературе

Применение научно обоснованных методов для решения конкретной проблемы начинается с постановки вопроса в результате встречи с пациентом. При наличии достаточных оснований необходимо ознакомиться с наиболее важной текущей информацией по конкретному вопросу, опубликованной в печати, хотя не всегда необходимо обращаться к литературе по любой клинической проблеме. На первом этапе практикующий врач должен сформулировать вопрос, на который можно получить ответ. Вопросы должны быть актуальными для клинической практики и максимально конкретными. При этом ставится задача получения результатов, имеющих значение для пациента, хозяина или их обоих.

После этого клиницист приступает к изучению литературы при помощи компьютера с целью определения актуальных изданий по вопросам клинической практики, которые могут послужить основой для принятия обоснованного решения относительно курса лечения. Для поиска необходимой информации вопрос можно разбить на концепции в комбинации с логическими операторами «И», «ИЛИ», «НЕ» («AND», «OR», «NOT»). В идеальном случае следует обращаться к результатам рандомизированных перспективных клинических исследований, потому что при правильной организации они,

как правило, дают наиболее надежную информацию по проблемам клинической практики. К сожалению, в литературе по ветеринарии опубликованы результаты немногих рандомизированных исследований. Если такую информацию невозможно найти, иногда следует обращаться к *потенциально* менее значимым или применимым источникам, например, экспериментальным исследованиям, клиническим испытаниям в неконтролируемых условиях, результатам серийных (последовательных) исследований и наблюдений.

Возможности изучения литературы по ветеринарии

Существует ряд возможностей получения доступа к медицинской литературе с использованием электронных средств информации. Выбор конкретного источника зависит от таких факторов, как стоимость, тип компьютера, потребности в других услугах, а также области клинической практики и сферы интересов. К факторам, оказывающим влияние на выбор библиографической базы данных, относятся: 1) наличие в базе данных информации из специальных журналов; 2) актуальность информации, то есть периодичность обновления базы данных; 3) стоимость применения; 4) вид компьютерной системы, которая будет использоваться для получения доступа к базе данных (операционная система, память и т.д.) и 5) потребность в других информационных услугах. Несмотря на то, что все эти факторы оказывают влияние на принятие решений, наиболее важным из них является выбор журналов, включенных в базу данных.

Следующим фактором, который необходимо принять во внимание, является метод получения доступа к базе данных. Тремя основными методами являются использование дискет, компакт-дисков (CD-ROM), и доступ в интерактивном режиме онлайн. Пакеты дискет и CD-ROM образуют библиографическую базу данных на локальном компьютере, а при доступе в режиме онлайн используется удаленная база данных, связь с которой осуществляется посредством модема и телефонной линии (или выделенной линии интернет). При использовании дискет или CD-ROM вы платите за текущую версию базы данных, а затем вносите абонентскую плату за ее обновления. В большинстве случаев базы данных на дискетах или CD-ROM обновляются не так часто, как базы данных, доступные в интерактивном режиме. По сравнению с дискетами, CD-ROM позволяют создать более обширную и объемную базу данных. В настоящее время через интернет доступны многие базы данных. Компильацию многих таких ресурсов можно найти по адресу <http://www.nnlm.nlm.nih.gov/pnr/vetmed.html> (Veterinary Medicine Resource sampler).

От литературы – к пациенту: оценка эффективности терапии

Применение научно обоснованных методов терапии означает не только использование опубликованных в печати рекомендаций для лечения пациента. Эта концепция включает критическую оценку результатов клинических исследований для определения точности, клинического значения и возможности применения результатов, о которых сообщается в публикации. В соответствии с прин-

ципами концепции научно обоснованных методов терапии (*Guyatt et al., 1993*) практикующие врачи перед началом применения на практике рекомендаций, содержащихся в какой-либо статье, должны ответить на следующие три вопроса.

1. Достоверны ли результаты исследования?
2. Какова вероятность успешного завершения курса лечения?
3. Поможет ли информация, опубликованная в данной статье, моим пациентам?

Достоверны ли результаты исследования?

Перед тем как приступить к анализу результатов какого-либо исследования, важно убедиться, являются ли они достоверными (обоснованными). Отражают ли результаты истинное направление и эффективность терапии? Для ответа на этот вопрос необходимо проанализировать организацию исследования и оценки его результатов, чтобы убедиться в том, что исследователи предприняли необходимые меры для минимизации необъективности. Гайет и его коллеги считают, что клиницисты должны оценивать достоверность результатов клинических исследований на основе ограниченного количества первичных и вторичных принципов (*Guyatt et al., 1993*). Первичные принципы позволяют быстро оценить достоверность результатов непосредственно в клинике. Вторичные принципы также важны, однако их применение можно ограничить публикациями, требующими более глубокого анализа. Два первичных и три вторичных принципа оценки, при условии последовательного применения, помогут читателям определить, стоит ли уделять внимание результатам, опубликованным в какой-либо статье.

Первичные принципы оценки достоверности

Было ли рандомизированное назначение пациентам определенного курса терапии? Рандомизированные исследования позволяют получить более убедительные доводы, поддерживающие или опровергающие заявленные результаты терапии. В разделе «Материалы и методы» должно быть указано, что пациенты исследования были отнесены к группе находящихся на излечении и контрольной группе произвольно. В идеальном случае необходимо также описать метод рандомизации.

Рандомизация имеет большое значение, поскольку курс лечения – это лишь один из факторов, которые могут повлиять на клинический результат. Многие другие прогностические факторы могут привести к смещению оценки результата применения изучаемого метода терапии. Некоторые прогностические факторы очевидны и могут быть учтены исследователем (например, тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания или патологические факторы). К сожалению, не все важные прогностические факторы известны или могут быть учтены. Эти факторы также могут оказать влияние на распределение пациентов по группам или назначение курса лечения. Рандомизация позволяет решить эти проблемы, поскольку при достаточно большой выборке как известные, так и неизвестные факторы, определяющие результат, равномерно распределяются между группой находящихся на излечении пациентов и контрольной группой. Важно признать, что результаты нерандомизированных исследований менее убедительны, чем

результаты исследований, проводимых с помощью методов рандомизации.

Все ли обследуемые пациенты были учтены и изучены по завершении исследования? Для ответа на этот вопрос необходимо убедиться в том, что было проведено полное последовательное изучение всех пациентов и что пациенты были проанализированы в составе групп, в которые они были включены. После завершения исследования необходимо описать состояние каждого пациента. В связи с тем, что прогнозируемые диагнозы пациентов, выбывших в ходе исследования, могут отличаться от диагнозов оставшихся пациентов, неупоминание выбывших может исказить результаты. Иногда в ходе клинических исследований история болезни не заполняется из-за ухудшения клинических симптомов или, наоборот, из-за столь заметного улучшения состояния, что хозяева не считают необходимым появиться для последующего осмотра своего питомца. В экспериментальных исследованиях (индуцированные заболевания) пациенты могут быть выведены из состава групп, подвергаемых испытанию, в случае неблагоприятных последствий. Эти потери могут являться, а могут и не быть следствием применения изучаемых методов терапии. Достоверность результатов исследования остается под вопросом в случае, если авторы не могут отчитаться за всех пациентов или если в отчете указывается, что в ходе исследования было потеряно значительное количество пациентов.

После распределения по группам планы лечения могут измениться из-за факторов, связанных с прогнозом. Следовательно, анализ пациентов в соответствии с применяемым, а не прописанным лечением, может привести к смещению оценки результатов. Анализ состояния пациентов в соответствии с группой, к которой они были отнесены, позволяет соблюсти принцип рандомизации и называется «анализом при намерении лечить».

Вторичные принципы оценки достоверности

Знали ли участники исследования о назначенном курсе лечения? Хозяева домашних животных и персонал, задействованный в исследованиях, часто ожидают определенных результатов. Такие ожидания могут повлиять на оценку результата и исказить его. В идеальном случае никто из участников исследования не должен знать, какие меры терапии применялись к конкретным пациентам во время исследования (двойное контрольное испытание, или слепой метод).

Однако когда это невозможно, целесообразно отметить, были ли предприняты усилия для сокрытия такой информации от тех лиц, которые отвечали за оценку клинических результатов.

Были ли группы схожими в момент начала исследования? Предпочтительнее, чтобы контрольная и исследуемая группы отличались в отношении примененных методов терапии. Если применение принципа рандомизации привело к образованию групп, сбалансированных в отношении известных прогностических факторов, неизвестные прогностические факторы также будут сбалансированы. Однако рандомизация не всегда приводит к формированию таких сбалансированных групп, особенно при их небольших размерах, что типично для многих исследований в области ветеринарии.

Находились ли обе группы в одинаковых условиях, за исключением исследуемых методов терапии? В связи с тем, что клинические испытания проводятся на пациентах, которые требуют индивидуального подхода, часто возникает необходимость предоставить клиницисту возможность принятия решения, которое может повлиять на применяемые к участникам исследования методы терапии. Однако индивидуальный подход к пациентам может привести к созданию различных условий для групп, к которым применяются терапевтические мероприятия. Даже в лабораторных исследованиях на животных неравномерно проводимые мероприятия могут исказить результаты. Например, в ходе изучения влияния потребления пищевого белка на состояние собак с хронической почечной недостаточностью многим собакам, получавшим насыщенную белками диету, также давали подщелачивающее вещество для смягчения метаболического ацидоза. Предполагалось, что подщелачивающие вещества оказывают влияние на диагноз – почечную недостаточность. Следовательно, если давать такие лекарственные препараты только одной группе исследуемых животных, это снизит достоверность результатов исследования.

Терапевтические мероприятия, проводимые вне рамок исследований, в случае раздельного применения в отношении группы, подвергаемой терапии, и контрольной группы называются «параллельным вмешательством». Такое вмешательство может подразумевать применение других лекарственных средств или подходов к лечению пациентов, например, различную частоту последующих обследований. Прогностический эффект неравномерно проводимого параллельного вмешательства часто неизвестен. Параллельное вмешательство и его частота должны быть четко документированы в отчете об испытаниях в разделе «Методы». Если видно, что параллельное вмешательство имело место нечасто, клиницист может быть твердо уверен в достоверности результатов.

Какова вероятность успешного завершения курса лечения?

При лечении пациента важно иметь представление о пользе, которую может принести ему применение рассматриваемых методов терапии. В ходе рандомизированных клинических исследований часто контролируется периодичность неблагоприятных событий или результатов. Эффективность терапии в отношении *дихотомических результатов* (результатов, которые случаются или не случаются, например, смерть, рецидив неоплазии или излечение болезни) может отражаться следующими способами: 1) абсолютное уменьшение риска; 2) относительный риск или 3) относительное уменьшение риска. *Абсолютное уменьшение риска* ($X - Y$) означает разницу между процентным соотношением неблагоприятных результатов в контрольной группе (X) и соотношением неблагоприятных результатов в группе, подвергаемой терапии (Y). Таким образом, воздействие конкретного метода терапии можно выразить как относительный риск (ОР): вероятность неблагоприятных результатов среди находившихся на лечении пациентов по отношению к вероятности таких результатов среди контрольной группы (то есть $ОР = Y/X$). Еще одним эффективным способом оценки степени воздействия (и наи-

более часто встречающейся в рандомизированных клинических испытаниях на человеке мерой измерения) является *относительное уменьшение риска* (ОУР):

$$\text{Относительное уменьшение риска} = [1 - (Y/X)] \times 100\% \text{ или } [(X - Y)/X] \times 100$$

Относительное уменьшение риска (в процентах) означает степень уменьшения вероятности определенного неблагоприятного результата за счет применения исследуемого метода терапии.

Результаты исследования должны дать «точечную оценку» эффективности курса лечения. *Истинная* эффективность может быть больше или меньше оценочного значения. Исследователи должны приблизительно определить диапазон значений вокруг «точечной оценки» при помощи доверительных интервалов величиной 95%. Истинное значение эффективности курса лечения лишь в 5% случаев будет больше или меньше, чем крайние значения доверительного интервала.

Определение доверительных интервалов для величины относительного уменьшения риска позволяет читателю проанализировать крайние значения, которые могут характеризовать истинную эффективность курса лечения, и определить, является ли приведенный в отчете результат терапии *клинически* значимым или только статистически значимым. При получении положительных результатов исследования (то есть когда исследования дают статистически значимые результаты) необходимо изучить нижний диапазон доверительного интервала в 95% с целью определения вероятности того, что такой результат будет считаться клинически значимым (потому что истинная эффективность может быть очень незначительной). Следовательно, статистически значимый результат может не быть клинически значимым. С другой стороны, при получении отрицательных результатов исследования (то есть когда исследования не дают статистически значимых результатов) необходимо исследовать верхнюю границу доверительного интервала в 95% с целью определения вероятности того, что в ходе данного исследования не была исключена возможность потенциально значимого клинического результата. Небольшие размеры выборки могут повлиять на эти оценки, поскольку в таких случаях затруднено измерение значительных различий (низкая статистическая мощность). Кроме того, при уменьшении размера выборки увеличивается доверительный интервал.

К сожалению, в отчетах не всегда указывается доверительный интервал в 95% по отношению к степени относительного уменьшения риска. Если в отчете указано, что статистическая мощность (Р) составляет ровно 0,05, нижнее предельное значение доверительного интервала в 95% составит 0, и в этом случае нельзя исключить возможность того, что курс лечения не дал каких-либо результатов. Если значение Р будет меньше 0,05, нижняя граница доверительного интервала в 95% превысит 0. Если в отчете указано стандартное отклонение значения относительного уменьшения риска, доверительный интервал величиной 95% можно определить путем прибавления и вычитания двойного значения стандартного отклонения из величины точечной оценки относительного уменьшения риска.

Поможет ли информация, опубликованная в данной статье, моим пациентам?

При анализе отчета о клинических исследованиях спросите себя, можно ли применить его результаты к вашим пациентам. Другими словами, сильно ли отличаются пациенты, изученные в ходе данного исследования, от ваших пациентов? Конкретные критерии, на основании которых следует принимать решение о схожести пациентов, зависит от условий проведения исследования и исследованных методов терапии. В большинстве случаев для ответа на этот вопрос следует выяснить возможность наличия существенной причины, не позволяющей применять результаты исследования к вашим пациентам. Возможно, уникальной особенностью ветеринарии является применение результатов исследований индуцированных заболеваний. Необходимо выяснить, в какой степени модель заболевания повторяет спонтанное заболевание. В какой степени условия и обстоятельства проведения эксперимента отличаются от клинических условий? Чем больше условия исследования похожи на условия, в которых находится ваш пациент, тем больше вероятность успешного применения на практике результатов исследования.

Важно также определить, все ли клинически значимые результаты были учтены. В первую очередь в этом отношении необходимо определить, принесло ли исследование доказательства того, что курс лечения привел к важным для пациента результатам. Например, если вы хотите назначить гипотензивное средство кошке с хронической почечной недостаточностью, необходимо знать, уменьшает ли применение этого лекарства вероятность смерти животного или осложнений (например, отслоение сетчатки, неврологическое заболевание). Информация, согласно которой лекарственное средство эффективно понижает кровяное давление, в данных условиях не отвечает на интересующий вас вопрос, поскольку целью проводимой вами терапии является сокращение случаев неблагоприятного результата, а не просто снижение кровяного давления. В некоторых случаях исследователи обращают основное внимание на результаты, которые оказывают незначительное влияние или вообще не влияют на качество жизни или вероятность спасения жизни пациента, и в то же время игнорируют более значимые клинические результаты. Даже если в отчете говорится о благоприятном, клинически релевантном результате, важно изучить возможность какого-либо пагубного воздействия курса лечения.

Наконец, важно решить, стоит ли вероятный положительный эффект терапии потенциальной опасностью для пациента и хозяина и связанных с ним затрат. Для правильной оценки эффективности терапии можно рассчитать «количество пациентов, которых необходимо подвергнуть лечению» для предотвращения одного конкретного события (*Guyatt et al., 1994*). В этих расчетах учитывается относительное уменьшение риска, связанного с лечением, а также вероятность неблагоприятного результата, на предотвращение которого направлена терапия. Например, в ходе исследования проблемы ограничения содержания фосфора в пище для собак с индуцированной почечной недостаточностью ограничение потребления фосфора соответствовало относительному снижению риска (когда летальный исход считался конечной точкой отсчета), равному 63% (*Brown et al., 1991*). Такая

Таблица 1. Сравнение результатов ограничения потребления фосфора двумя пациентами

Расчет риска	Пациент А	Пациент Б
Ожидаемая вероятность летального исхода через 2 года без проведения терапии (X)	0,10 (10%)	0,75 (75%)
Относительное уменьшение риска при ограничении поступления фосфата (Y)	0,63 (63%)	0,63 (63%)
Вероятность летального исхода в случае лечения ($Y = X \times 0,63$)	0,063 (6,3%)	0,47 (47%)
Абсолютное уменьшение риска ($X - Y$)	0,037 (3,7%)	0,28 (28%)
Количество, необходимое для предотвращения одного события [$1/(X - Y)$]	27	3,6

степень относительного снижения риска, казалось бы, означает, что ограничение фосфора оказало значительное положительное влияние на увеличение вероятности выживания собак с почечной недостаточностью. Однако в случае применения к различным популяциям пациентов, выводы могут быть другими. Возьмем для примера двух собак с хронической почечной недостаточностью. Собака А — двухлетний ши-цу с врожденной дисплазией почек и концентрацией креатинина в сыворотке, равной 1,8 мг/дл. Собака Б — девятилетний лабрадор-ретривер с хронической почечной недостаточностью неопределенного происхождения и концентрацией креатинина в сыворотке, равной 3,5 мг/дл. В таблице 1 показаны результаты воздействия ограничения фосфора на каждого из этих пациентов.

Данные расчеты показывают, что для предотвращения одного случая летального исхода в этой группе необходимо ограничить поступление фосфора с пищей для 27 собак типа ши-цу. В отличие от этого, при применении такого метода терапии в отношении менее чем 4 собак типа лабрадор-ретривера можно ожидать, что в течение двух лет будет предотвращен один случай летального исхода. Подобные расчеты не дают четкого ответа на вопрос, стоит или не стоит применять такой метод терапии к конкретному пациенту, однако они позволяют хо-

зьявам животных и ветеринарам оценить положительные стороны терапии и принять обоснованное решение. Аналогичные методы могут использоваться для расчета побочных эффектов (Guyatt et al., 1994).

Литература

- Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, et al: Beneficial effects of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soc Nephrol* 1:1169, 1991.
- Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario: Clinical disagreement: I. How it occurs and why. *Can Med Assoc J* 123:499, 1980.
- Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario: Clinical disagreement: II. How to avoid it and how to learn from one's mistakes. *Can Med Assoc J* 123:613, 1980.
- Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario: How to read clinical journals: III. To learn the clinical course and prognosis of disease. *Can Med Assoc J* 124:869, 1981.
- Evidence-Based Medicine Working Group: Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268:2420, 1992.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Users guide to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 270:2598, 1993.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ: Users guide to the medical literature: II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 271:59, 1994.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL: Users' guide to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 271:389, 1994.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL: Users' guide to the medical literature: III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 271:703, 1994.
- Lund L, Klausner JK, Polzin DJ, et al: Bridging the gap from paper to patient. Proceedings of the 13th annual Veterinary Medical Forum. Orlando, FL, 1995.
- McKibbin KA, Walker-Dilks CJ: Beyond ACP Journal Club: How to Harness MEDLINE for Therapy Problems. *Ann Intern Med* 121(suppl 1):A-10, 1994.
- Oxman A, Sackett DL, Guyatt GH: Users' guide to the medical literature: I. How to get started. *JAMA* 270:2093, 1993.
- Sackett DL, Hayes RB, Guyatt GH, et al: *Clinical Epidemiology*, 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1991.
- A comprehensive guide to understanding and applying evidence-based medicine.*

Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой (твёрдофазный иммуноферментный анализ): методы и интерпретация

Майкл Р. Лэппин

Иммунологические анализы — это процедуры, в которых используется взаимодействие между антителом и антигеном с целью качественного или количественного обнаружения определенных веществ. Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой (твёрдофазный иммуноферментный анализ, тест ELISA) — это разновидность иммунологического анализа, при котором измеряемый сигнал вырабатывается ферментом и его реакцией с сигнальным веществом (субстратом). Ферментный иммунологический анализ в большинстве случаев используется поочередно с иммуносорбентным анализом с ферментной меткой (таблица 1). Иммуносорбентные анализы с ферментной меткой часто используются для обнаружения антигенов, антител или комплексов антител и антигенов, ассоциируемых с инфекционными агентами. Однако существует возможность разработки методики иммуносорбентного анализа с ферментной меткой с целью обнаружения любой субстанции, против которой можно выработать специфическое антитело.

В зависимости от конкретного анализируемого вещества и типа иммуносорбентного анализа с ферментной меткой антиген или антитело бывают связанными с твердой фазой. Как правило, твердой фазой являются пластиковые ячейки пластины (панели) микротитратора иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (как правило, полистирол) или мембрана (обычно нитроцеллюлоза). Материал, который может содержать анализируемое вещество, добавляют к твердой фазе для

того, чтобы могла произойти первичная реакция между антигеном и антителом. После этого добавляют систему обнаружения с ферментной меткой (конъюгату) для выявления первичной реакции антигена и антитела. Если конъюгата оказывается связанной, это свидетельствует о том, что произошла первичная реакция антигена и антитела. При добавлении сигнального вещества изменяется цвет (рис. 1).

В системах обнаружения иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (твёрдофазного иммуноферментного анализа) могут использоваться моноклональные или поликлональные антитела, которые бывают гетерогенными (различные виды) или гомогенными. В ходе анализа используются множественные ферменты и субстраты. Существуют различные потенциальные производные иммуносорбентного анализа с ферментной меткой, включая прямой, косвенный анализ, анализ по типу «сэндвич» (рис. 2), а также конкурентный анализ (рис. 3). Результаты иммуносорбентного анализа с ферментной меткой можно оценивать визуально путем сравнения изменения цвета анализируемых образцов с цветом контрольных образцов или путем определения степени абсорбции при помощи спектрофотометра. При использовании спектрофотометра результаты можно определить путем неоднократного (кинетического) измерения параметров реакции или измерения в определенный период времени (конечная точка). Результаты могут быть выражены в титрах или других

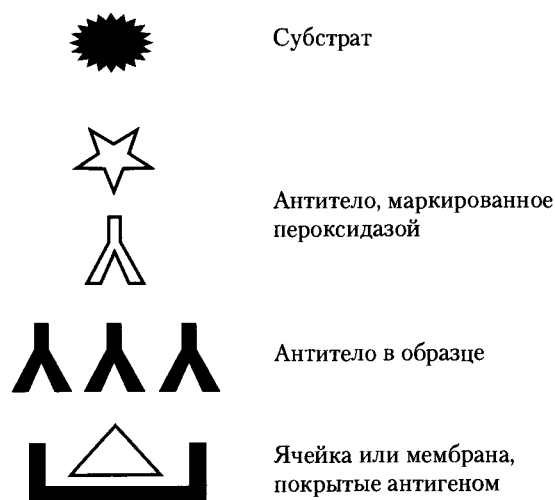


Рис. 1. Пример косвенного неконкурентного иммуносорбентного анализа с ферментной меткой с целью обнаружения специфического антитела

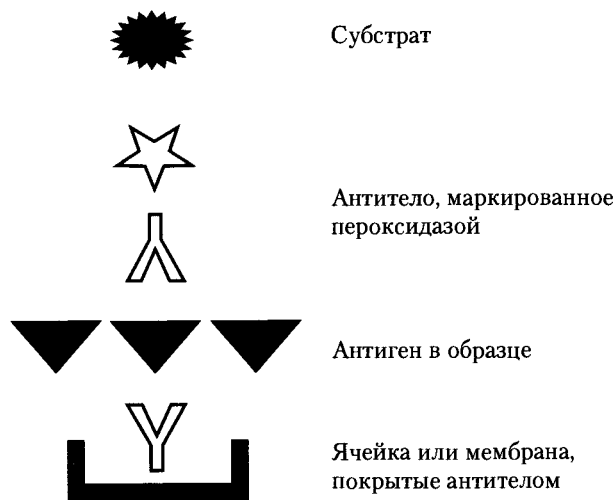


Рис. 2. Пример иммуносорбентного анализа с ферментной меткой по типу «сэндвич» с целью обнаружения антигена

Таблица 1. Определение понятий, используемых при иммуносорбентных анализах с ферментной меткой

Сродство	Внутреннее притяжение (связь) одной субстанции к другой (антитела к антигену)
Анализируемое вещество	Измеряемый антиген или антитело
Антиглобулин	Антитело, которое обнаруживает другое антитело
Место соединения антител	Место изменяемой области антител, которое соединяется с эпитопом антигена
Антигены	Субстанции, специфически признаваемые иммунной системой (в иммунологических анализах — антитело)
Авидитет	Свойство молекулярной диссоциации, задерживающее диссоциацию, обычно сочетание сродства и взаимодействия реагентов с твердой фазой
Блокирование	Белок или детергент, используемые для блокирования неспецифических реакций между реагентами иммуносорбентного анализа с ферментной меткой или между реагентами и твердой фазой
Захватывающее антитело	Иммобилизованное антитело, используемое для захвата в образце антигена, представляющего интерес
Конкурентный иммуносорбентный анализ с ферментной меткой	Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой, при котором обнаружение анализируемого вещества основано на его способности количественно замедлять связывание определенного количества стандартного анализируемого вещества и ограниченного количества антител
Конъюгата	Ковалентный комплекс двух биомолекул. При иммуносорбентном анализе с ферментной меткой конъюгатом является антитело или антиген, связанные с ферментом
Прямой иммуносорбентный анализ с ферментной меткой	Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой, при котором первичная реакция антигена и антитела измеряется непосредственно, поскольку один из реагентов непосредственно маркирован ферментом
Эпитоп	Часть биомолекулы (антиген), специфически признаваемая местом соединения антитела. Синонимом является антигенная детерминанта
Иммунофильтр	Иммунологический анализ, при котором иммунохимическая реакция между антигеном и антителом происходит на фильтрующей мембране
Косвенный иммуносорбентный анализ с ферментной меткой	Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой, при котором обнаружение первичной реакции антигена и антитела производится при помощи помеченного ферментом антиглобулина
Нитроцеллюлоза	Наиболее широко распространенный тип мембраны, используемой для иммунофильтра
Неспецифическая реакция связывания комплемента	Связывание конъюгата по неиммунному/неспецифическому типу, которое может привести к высокому уровню сигнала и ложным позитивным реакциям
Точность	Согласование повторных изменений в рамках анализа или между анализами; характеризует воспроизводимость
Сигнальная субстанция	Биомолекула, вырабатывающая сигнал, свидетельствующий о ее присутствии. При иммуносорбентном анализе с ферментной меткой сигнальной субстанцией часто является субстрат
Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой по типу «сэндвич»	Вид иммуносорбентного анализа с ферментной меткой, при котором захват анализируемого реагента производится одним антителом, а обнаружение — другим антителом, связанным с ферментами
Титр	Обратная величина степени наиболее полного растворения образца, при котором наблюдается предопределенная положительная реакция в ходе иммунологического анализа
Вестерн-блот	Метод, при помощи которого производится разделение молекул методом электрофореза на геле, их перемещение к фильтрующей мембране, а затем обнаружение антителами или специальными красителями

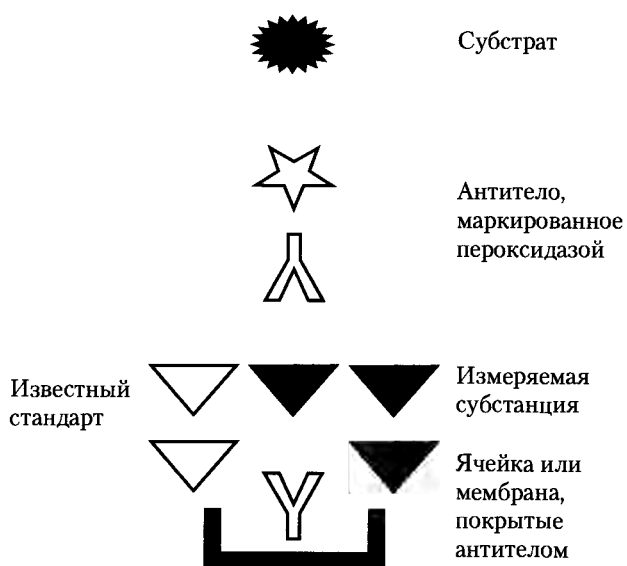


Рис. 3. Пример конкурентного иммуносорбентного анализа с ферментной меткой. Известная концентрация стандарта конкурирует с неизвестной концентрацией субстанции за места связывания антитела

единицах, например процент иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), активность фермента, активность антитела или удельная концентрация измеряемой субстанции. *T_{imp}* — это обратная величина степени наиболее полного растворения образца, при котором наблюдается предопределенная положительная реакция в ходе иммунологического анализа с ферментной меткой. Как правило, нельзя напрямую сравнивать выраженные в титрах результаты различных анализов или анализов, выполненных разными лабораториями.

Невозможно делать общие выводы относительно чувствительности, специфичности, предсказанных значений и точности иммуносорбентных анализов с ферментной меткой по сравнению с другими видами анализов или даже другими видами этого же анализа, при которых проводится обнаружение одной и той же субстанции. Использование различных антител, буферных генов (буферов), твердых материалов, субстратов и инкубационных периодов резко изменяет результаты иммуносорбентного анализа с ферментной меткой. Результаты каждого отдельного анализа необходимо подтверждать. При появлении новых методов иммуносорбентного анализа с ферментной меткой или других видов иммунологического анализа специалисту-ветеринару необходимо их критически оценить и лишь затем использовать на практике.



Рис. 4. Графическое изображение иммунных реакций IgM, IgG и IgA, характерных для кошек, после антигенной стимуляции в 0-ю неделю

При оценке самого иммуносорбентного анализа с ферментной меткой понятие *аналитической чувствительности* определяет минимальное количество субстанции, которую можно обнаружить и точно измерить. *Аналитическая специфичность* показывает, вступает ли обнаруженная субстанция в перекрестную реакцию с другими субстанциями. *Диагностическая чувствительность* — это соотношение положительных результатов исследований известных зараженных животных. *Диагностическая специфичность* — соотношение отрицательных результатов исследования известных незараженных. *Предсказанное значение положительного исследования* — это вероятность того, что животное с положительной реакцией заболевает. *Предсказанное значение отрицательного исследования* — это вероятность того, что животное с отрицательной реакцией является нормальным. Чем ниже распространенность заболевания, тем ниже предсказанное значение положительного исследования (Jacobson, 1991). Эта концепция имеет большое значение для клиницистов, поскольку количество случаев ложной положительной реакции возрастает при исследовании популяций, в незначительной степени подвергающихся опасности заражения изучаемым заболеванием. Распространенность заболевания оказывает незначительное влияние на отрицательные предсказанные значения.

В следующем разделе приводится краткое описание систем обнаружения антител и антигенов, основанных на иммуносорбентном анализе с ферментной меткой и применяемых ветеринарными врачами для лечения домашних животных.

ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИТЕЛА

Сыворотка

Иммуносорбентные анализы с ферментной меткой (ELISA) обычно проводят с целью обнаружения антител в сыворотке. Эти методы анализа могут быть изменены с целью обнаружения специфических классов антител. Методы фиксации комплементов, ингибирования гемагглютинации, нейтрализации сыворотки и агглютинации, как правило, позволяют обнаружить все классы антител

в образцах сыворотки. При оценке результатов серологической реакции (сывороточной пробы) важно знать, является ли анализ специфическим для одного или нескольких иммуноглобулинов. Под воздействием чужих антигенов иммунная система вырабатывает сывороточные антитела (гуморальная и иммунная реакции). Обычно производится анализ следующих специфических антител: иммуноглобулин М (IgM), иммуноглобулин G (IgG), иммуноглобулин А (IgA) и иммуноглобулин Е (IgE). У собак и кошек, как правило, сначала вырабатывается IgM, а затем происходит быстрое смещение класса антител в сторону IgG. Сывороточные реакции IgA часто являются отражением реакции IgG (рис. 4). Положительные титры IgM часто являются подтверждением недавней или активной инфекции, а положительные титры IgG зачастую указывают на более хроническое воздействие специфического антигена.

Животные отличаются друг от друга по своей гуморальной реакции на специфические антигены. Некоторые животные обладают высокой иммунокомпетентностью и вырабатывают большое количество специфического антитела, а у других такой реакции не наблюдается. Таким образом, значение титра антитела не позволяет окончательно судить о том, как давно происходила антигенная стимуляция. В особенности это касается антител класса IgG и реагентов, приводящих к хроническим инфекциям. Например, у многих здоровых кошек, в порядке эксперимента инокулированных *Toxoplasma gondii*, через 6 лет после последней инокуляции наблюдались титры антител IgG, превышающие 10000.

Увеличение титров антител позволяет говорить о том, что антигенная стимуляция происходила недавно. Однако промежуток времени между первыми положительными результатами и максимальными значениями титров антитела может быть очень коротким. Например, у кошек, инокулированных *Bartonella henselae*, антитела могут быть обнаружены на 14-й день после инокуляции, а максимальные титры обычно наблюдаются на 21-й день после инокуляции. Если необходимо подтвердить увеличение титров антител посредством иммуносорбентного анализа с ферментной меткой, лучше использовать один

и тот же метод анализа, одну и ту же лабораторию, а также анализировать в ходе одного и того же исследования образцы сыворотки, взятые в период обострения и в период выздоровления. Это позволит свести до минимума возможные отклонения.

Некоторые инфекционные заболевания могут вызывать клинические симптомы болезни до появления положительного титра антител, в особенности если проводятся измерения класса антител IgG, например, *Ehrlichia canis*, вирус иммунодефицита кошек и *Rickettsia rickettsii*. При обнаружении отрицательных результатов серологического анализа у животных с обострением заболевания, которое может быть связано с испытываемыми реагентами, серологический анализ следует повторить через две-три недели.

Правильный выбор времени для анализа антител имеет очень большое значение при обследовании котят из-за возможности обнаружения антител, передаваемых от матери вместе с молозивом. В большинстве случаев при положительных результатах сывороточной пробы на антитела нельзя считать, что антитела вырабатываются организмом котенка, пока он не достигнет возраста 8–12 недель. Многие из инфицирующих факторов, встречающихся в практике лечения домашних животных, приводят к заражению большого процента популяции и выработке антител в сыворотке, однако индуцируют болезнь лишь у незначительной части инфицированной группы. Примером являются коронавирусы, вирус чумы собак, вирус герпеса 1, *Toxoplasma gondii*, *Borrelia burgdorferi* и *Rickettsia rickettsii*. Существуют методы анализа, обладающие достаточной аналитической чувствительностью и специфичностью для обнаружения сывороточных антител против этих патогенных факторов. Однако предсказанное значение положительной реакции на болезнь крайне незначительно, поскольку антитела обычно обнаруживают у здоровых животных. Таким образом, диагностическая значимость некоторых сывороточных проб ограничена из-за антител, индуцированных вакцинацией. Примерами являются коронавирусы у кошек, *Borrelia burgdorferi*, герпесвирус кошек 1, калицивирус и вирус чумы собак. Поскольку сывороточная проба далеко не всегда означает клиническую стадию многих инфекционных заболеваний, клиницистам не следует торопиться ставить такие диагнозы лишь на основе результатов серологической реакции. Положительный диагноз должен основываться на комбинации данных серологического исследования, типичных данных из истории болезни, характерных клинических и лабораторных данных, подтверждающих болезнь, исключении возможности других заболеваний сходной этиологии, изучении особенностей организма и (или) реакции на курс терапии.

Жидкости организма

Данные о наличии специфически реагирующих на различные факторы антител во внутриглазной жидкости, жидкой части стекловидного тела или спинномозговой жидкости могут быть использованы для подтверждения диагноза инфекции этих тканей. Иммуносорбентный анализ с ферментной меткой является надежным методом для исследований такого типа, поскольку он позволяет легко определить количествен-

ные показатели. Результаты исследования антител жидкой части стекловидного тела или спинномозговой жидкости трудно правильно оценить при наличии антител в сыворотке на фоне воспалительного заболевания, поскольку сывороточные антитела попадают во внутриглазную и спинномозговую жидкости в процессе воспаления. Ниже приводится формула для определения количества антител, вырабатываемых локально глазом или центральной нервной системой.

$$\frac{\text{Специфическое антитело внутриглазной или спинномозговой жидкости}}{\text{Специфическое антитело сыворотки}} \times$$

$$\frac{\text{Специфическое антитело сыворотки}}{\text{Общее количество антител внутриглазной или спинномозговой жидкости}}$$

Если это соотношение превышает 1, можно предположить, что антитело внутриглазной или спинномозговой жидкости вырабатывалось локально, что соответствует инфекционной болезни глаза или центральной нервной системы.

ОБНАРУЖЕНИЕ АНТИГЕНОВ

Метод иммуносорбентного анализа с ферментной меткой можно использовать для измерения любого вещества, против которого могут вырабатываться антитела. Примерами являются антигены инфекционных факторов, антигены, ассоциируемые с клетками (включая опухоли), рецепторы, гормоны и лекарственные средства. Как правило, любую субстанцию, которую можно измерить методом радиоиммуноанализа, можно также измерить при помощи иммуносорбентного анализа с ферментной меткой.

При помощи иммуносорбентного анализа с ферментной меткой в общей воде организма или фекалиях можно обнаружить антигены некоторых инфекционных факторов. В настоящее время можно приобрести наборы для иммуносорбентного анализа с ферментной меткой с целью обнаружения в сыворотке или плазме антигенов к *Dirofilaria immitis* и вирусу лейкемии кошек. Разработаны также методы иммуносорбентного анализа с ферментной меткой для исследования антигена вируса лейкемии кошек в слюнной и слезной жидкостях. Как правило, данные методы анализа имеют хорошую чувствительность и специфичность. Анализы на антиген *Dirofilaria immitis* могут дать ложноотрицательные результаты у некоторых животных при незначительном количестве патогенных микроорганизмов или инфекционных заболеваниях, типичных только для одного (мужского) пола. Это наиболее характерно для кошек. Анализ на антиген вируса лейкемии кошек может дать ложноотрицательные результаты при обследовании кошек с локализованным или изолированным вирусным инфекционным заболеванием (латентным). Результаты анализа сыворотки или плазмы на антиген вируса лейкемии кошек могут также быть кратковременно положительными для кошек. Таким образом, положительные результаты иммуносорбентного анализа с ферментной меткой, проводимого при исследовании здоровых кошек, необходимо подтверждать повторным анализом

с использованием этого же метода через 3–4 недели или при помощи анализа антител методом иммунофлюоресценции. Поскольку у здоровых животных без клинических отклонений может быть выявлена положительная реакция на антигены в результате иммуносорбентного анализа с ферментной меткой, положительным предсказанным значением заболевания не может быть 100%, в особенности при низкой распространенности заболевания. Положительные результаты анализа на антиген вируса лейкемии кошек также не свидетельствуют об иммунодефиците.

Существуют методы иммуносорбентного анализа с ферментной меткой для обнаружения парвовируса, *Cryptosporidium parvum* и *Giardia* spp. в фекалиях. Метод анализа на парвовирус позволяет обнаружить антигены парвовируса как у собак, так и у кошек. В настоящее время известны минимальные результаты чувствительности и специфичности для анализов на *C. parvum* и *Giardia* spp. при исследовании экскрементов домашних животных. При использовании этих методов анализа их результаты следует оценивать вместе с результатами исследования фекалий на ооцисты (*Cryptosporidium*) или цисты (*Giardia*).

Литература

- Butler JE: Perspectives, configurations, and principles. In: Butler JE, ed: Immunochimistry of Solid-Phase Immunoassay. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp 3-26.
- Butler JE, Hamilton RG: Quantitation of specific antibodies: Methods of expression, standards, solid-phase considerations and specific applications. In: Butler JE, ed: Immunochimistry of Solid-Phase Immunoassay. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp. 173-198.
- Hamilton RG: Antigen quantification: Measurement of multivalent antigens by solid-phase immunoassay. In: Butler JE, ed: Immunochimistry of Solid-Phase Immunoassay. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp 139-150.
- Jacobson RH: How well do serodiagnostic tests predict the infection or disease status of cats? J Am Vet Med Assoc 199;1343-1347, 1991.
- Jacobson RH, Romatowski J: Assessing the validity of serodiagnostic test results. Semin Vet Med Surg 11:135-143, 1996.
- Lappin MR: Feline toxoplasmosis: Interpretation of diagnostic test results. Semin Vet Med Surg 11:154-160, 1996.
- Ngo TT: Enzyme systems and enzyme conjugates for solid-phase ELISA. In: Butler JE, ed: Immunochimistry of Solid-Phase Immunoassay. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp 85-102.
- Tyler JW, Cullor JS: Titers, tests, and truisms: Rational interpretation of diagnostic serology testing. J Am Vet Med Assoc 194:1550-1558, 1989.

Количественная оценка диуреза как вспомогательное средство диагностики и терапии

Джоди П. Лулич
Карл А. Осборн

С точки зрения медицины состав мочи отражает способность здоровых почек удерживать и реабсорбировать вещества, имеющие большое значение для основного обмена веществ и гомеостаза, а также выводить избыточные вещества, поступающие в составе пищи, вместе с конечными продуктами метаболизма. Это происходит за счет клубочковой фильтрации крови, селективной резорбции полезных компонентов из клубочкового фильтрата и тубулярной секреции ненужных метаболитов. Постоянная коррекция этих функций почек поддерживает состав всех внутриклеточных и внеклеточных образований («ячеек») в узких рамках. Однако патологические или фармакологические факторы, оказывающие воздействие на многие системы органов тела, могут изменить процесс нормального образования мочи в сторону сохранения нежелательных веществ или вывода нужных веществ. Может также наблюдаться и то и другое. Анализ проб мочи, взятых в определенное время, может дать полезную информацию относительно: 1) изменения механизмов мочеиспускания, 2) выведения излишних метаболитов, ассоциируемых с расстройствами других систем и органов, 3) эффективности и побочных действий терапии (таблица 1).

ЧТО ДАЕТ АНАЛИЗ ПРОБ МОЧИ, ВЗЯТЫХ В ОПРЕДЕЛЕННОЕ ВРЕМЯ

Измерение объема выводимых вместе с мочой аминокислот имеет более важное клиническое значение для обнаружения многих наследственных нарушений обмена веществ, чем их концентрация в плазме (Woo and Henry, 1996). Как правило, функциональные расстройства, связанные с аминокислотами, вызваны отсутствием фермента, способствующего их преобразованию в другие метаболиты. Без этого фермента аминокислоты, которые обычно служат субстратом для фермента, накапливаются в плазме и (или) моче. Увеличенное выделение аминокислот с мочой может быть двух видов: обусловленным избыточным количеством или связанным с нарушением функции почек. Обусловленная избыточным количеством аминокислот аминоацидурия имеет место в тех случаях, когда концентрация аминокислот в плазме — и, следовательно, в клубочковом фильтрате — значительно превосходит возможность реабсорбции нормально функционирующих почечных канальцев. Почечная аминоацидурия связана с расстройством транспортных механизмов почечных канальцев, следствием которого является уменьшение реабсорбции аминокислот из клубоч-

Таблица 1. Критерии взятия мочи в определенное время

Показание	Тест	Технические особенности	Интерпретация
Диагноз: почечная недостаточность в легкой форме	Эндогенный клиренс креатинина	Лучше всего производить взятие проб мочи через каждые 24 часа. Взятие мочи производилось и через более короткие интервалы. Для определения концентрации креатинина необходима средняя сывороточная проба	Значения ниже нормальных (2–4 мл/мин/кг для собаки и 1,6–3,8 мл/мин/кг для кошки) свидетельствуют о снижении скорости клубочковой фильтрации и могут объяснить клинические симптомы недержания мочи, никтурии или полиурии у животных без азотемии. Для таких пациентов не рекомендуется прибегать к ограничению потребления воды с целью уменьшения объема выделяемой мочи
Диагностика и терапия почечной недостаточности, проявляющейся в форме олигурии	Последовательные наблюдения за объемом выделяемой мочи через каждые 2–4 часа	Для коррекции дисбаланса в концентрации электролитов в сыворотке необходимо провести биохимический анализ сыворотки крови	При выделении мочи в объеме менее 0,5–1 мл/кг/ч собаками и кошками с нормальным уровнем жидкости в организме считается, что они страдают олигурией. У пациентов без олигурии после соответствующего курса инфузионной терапии должен наблюдаться диурез. При патологической олигурии необходима коррекция инфузионной терапии, чтобы объем жидкости, вводимой в течение последующих периодов времени, был равен объему мочи, выведенной в предыдущий период, к которому следует прибавить около 1 мл/кг/ч для компенсации незамеченных потерь. Если организм животного не вырабатывает мочу, основной причиной следует считать обструкцию мочевыхводящих путей
Поддержание водного баланса у пациентов с почечной недостаточностью, проявляющейся в форме полиурии	Последовательные наблюдения за объемом выделяемой мочи через каждые 4–6 часов	Для коррекции недостаточной и избыточной концентрации электролитов в сыворотке необходимо провести биохимический анализ крови	Количество жидкости, замещенной в течение последующего периода времени, равно количеству, потерянного вместе с мочой, к которому следует дополнительно прибавить приблизительно 1 мл/кг/ч для компенсации нез замеченных потерь за счет испарения. Жидкость также можно замещать для поддержания массы тела из расчета 1 мл на 1 г веса, потерянного пациентом. Если животное может пить самостоятельно, парентеральное введение можно постепенно заменить на пероральное.
Диагностика и оценка результатов терапии животных с гломерулонефropатией, сопровождающейся потерей белка	Выведение белков с мочой в течение 24 часов	В качестве альтернативы можно подсчитать соотношение белка и креатинина, содержащихся в произвольной забранной пробе мочи	Выделение белка с мочой в объеме более 20 мл/кг в сутки свидетельствует о гломерулярном заболевании (гломерулит) пациентов, у которых не наблюдалась прегломерулярная (то есть увеличение белка плазмы с небольшим молекулярным весом) или постгломерулярная (то есть гематурия) потеря белка
Наблюдение за выделением минералов в моче животных с уролитиазом	Суточная проба мочи	Для сравнения целесообразно использовать пробы мочи, взятые до начала лечения. Продукты жизнедеятельности можно определить с помощью компьютерной программы	Концентрация минеральных веществ, провоцирующих образование камней, должна снизиться, а соотношение продуктов жизнедеятельности должно быть менее 1
Идентификация животных с цистинурией	Выведение аминокислот в течение 24 часов	Во время взятия мочи пробу держат в холоде	Выделение цистина обычно больше объема выделяемого креатинина — 220 мг/гм. У клинически здоровых собак выделяется около 70 мг/гм креатинина. Может также наблюдаться увеличение количества орнитина, лизина и аргинина.
Предотвращение рецидивов образования мочевых конкрементов из соли мочевой кислоты у далматинцев и собак других пород	Выведение мочевой кислоты в течение 24 часов	Предназначенную для анализа аликвотную пробу разводят деионизированной водой в соотношении 1: 20 (1 мл мочи на 19 мл воды) с целью минимизации процесса осаждения уратов после взятия пробы	Выделение мочевой кислоты в объеме 275–325 мг в течение 24 часов считается достаточно эффективной при терапии аллопуринолом с целью предотвращения рецидивов образования мочевых уратных конкрементов и минимизации образования ксантиновых уролитов, индуцированных аллопуринолом
Диагноз: синдром Фанкони	Выведение аминокислот в течение 24 часов	Во время взятия мочи пробу держат в холоде	У больных собак различные виды аминокислот, глюкоза и фосфор выделяются в большем объеме
Диагноз: феохромоцитомы	Выведение катехоламина в течение 24 часов	Анализ мочи на адреналин, норадреналин, ванилил-миндальную кислоту, метадреналин (метанефрин) и норметанефрин. Для предотвращения химического распада катехоламинов в период взятия мочи пробу держат в холоде и прокисляют (pH<3)	Показатели нормы не определены. Необходимо провести сравнение с клинически здоровой собакой аналогичного возраста и породы. У собак с феохромоцитомой уровень катехоламинов должен быть выше
Подтверждение полиурии	Суточный объем мочи	Определение среднесуточного объема мочи в течение нескольких дней	При значениях более 50 мл/кг в сутки целесообразно исследовать возможные физиологические или патологические причины болезни
Изучение азотистого баланса	Суточный объем азота в моче	Необходимо также производить исследование кала, в том числе на содержание азота	Азотистый баланс определяется вычитанием объема выведенного из организма азота из объема поступившего азота. Отрицательный азотистый баланс свидетельствует о том, что скорость белкового катаболизма превышает скорость белкового анаболизма, что в свою очередь свидетельствует о необходимости дополнительного парентерального питания

кового фильтрата. Концентрация аминокислот в плазме в этом случае, как правило, является нормальной. Наглядным примером почечной аминоацидурии у собак и кошек является цистинурия.

Улучшение азотистого баланса в корме, как правило, приводит к ухудшению состояния критически больных пациентов. Для оценки обмена белков ежедневно производится измерение поступления и выделения азота. Большое значение для определения ежедневного количества выведенного азота является взятие проб мочи и фекалий в определенное время.

Измерение объема мочи, собранной в определенное время, является основой для определения избытка или недостатка жидкости у животных, болеющих полиурией или олигурией. Например, у пациента с олигурией, вызванной почечной недостаточностью, может возникнуть гипергидратация в случае, если объем необходимой жидкости был определен с учетом требований поддержания обычного водного баланса, но без учета скорости выработки мочи (см. таблицу). И наоборот, у пациентов с полиурией может развиваться обезвоживание, если давать им только обычную норму жидкости без учета потерь жидкости при выделении мочи.

Циркадные (околосуточные) выбросы гормонов, изменяющих концентрацию метаболитов в плазме, способствуют кратковременным изменениям количества метаболитов, содержащихся в моче. Наблюдаются также случаи изменения объема и состава мочи после приема пищи. Следовательно, объем и количество различных метаболитов в пробах мочи одного и того же пациента, отобранных произвольно, значительно изменяются в течение дня. Взятие проб мочи в строго определенное время сводит к минимуму диагностические и терапевтические погрешности, связанные с оценкой значений, определенных при анализе собранных произвольно проб мочи. Конкретные временные интервалы между взятиями мочи могут изменяться, однако они должны быть достаточно продолжительными для сведения к минимуму влияния кратковременных изменений биологического характера. Обычно мы берем пробы мочи через 24 часа с целью оценки объема выводимых с мочой минералов, электролитов и гормонов. Если же речь идет о пациентах, страдающих олигурией или полиурией, то мы, как правило, оцениваем водный баланс каждые 2–6 часов. Это позволяет быстро проанализировать ситуацию и восстановить количество необходимой жидкости.

ТЕХНИКА

Взятие мочи

1. Поскольку объем выводимых с мочой минералов и электролитов изменяется в период голодания или после принятия пищи, а также зависит от различного вида диет, оптимальные результаты наиболее вероятны в случае исследования животных в условиях, приближенных к тем, в которых были определены нормальные значения. Для правильной оценки эффективности терапии пробы, отобранные во время курса лечения, следует сравнивать с базовыми значениями, определенными до начала лечения.
2. Для облегчения адаптации пациентов к условиям клиники их по крайней мере на один день до начала взятия проб мочи помещают в специальные

клетки, где животные получают пищу. После привыкания к новой обстановке собаки и кошки, скорее всего, начнут потреблять пищу и воду почти в таком же количестве, как и в привычных домашних условиях.

3. Каждый раз при взятии мочи из мочевого пузыря ее удаляют полностью. Наиболее надежным методом удаления мочи является трансуретральная катетеризация. Вместе с тем существует и ряд других методов (таблица 3). Мочу, забранную в начале эксперимента, можно вылить или передать для анализа состава или бактериальной культуры. После полного опорожнения мочевого пузыря необходимо отметить точное время начала количественного анализа забираемых проб мочи.
4. Следует точно определить вес пациента.
5. Пациентам нужно давать обычную пищу и неограниченное количество воды в случае, если в протоколе исследования не указаны конкретные требования к объему пищи и жидкости. Например, для определения концентрации мочи важно ограничивать поступление воды и пищи.
6. Во время взятия мочи пациента содержат в специальной клетке. Если животные опорожняются в клетках, специально предназначенных для взятия мочи, периодическое опорожнение мочевого пузыря требуется только в конце исследования. Однако некоторые привыкшие к чистоплотности домашние собаки не совершают мочеиспускание, когда находятся в этих клетках. У таких собак мы периодически удаляем мочу путем катетеризации, чтобы они чувствовали себя нормально (как правило, через каждые 6–8 часов). Мочу, забранную таким способом, сливают в специальную емкость.
7. По окончании определенного периода (обычно 24 часа) мочевого пузыря следует полностью опорожнить, желательно путем трансуретральной катетеризации. Эту мочу также сливают в специальную емкость (см. таблицу 3).
8. Необходимо отметить точное время завершения взятия мочи.
9. Всю мочу, собранную в течение определенного времени, необходимо слить в отдельную емкость и измерить ее объем.
10. Перед отбором аликвотных объемов для анализа или хранения слитую в емкость мочу необходимо тщательно перемешать.
11. Объем мочи у больных животных можно приблизительно определить путем взвешивания впитывающей подстилки после опорожнения мочевого пузыря (не забудьте взвесить подстилку, перед тем как поместить ее в клетку). Объем мочи у кошек можно приблизительно определить путем взвешивания кошачьего туалета с подстилкой. При анализе различных составляющих мочи мы используем невпитывающую подстилку или специальные туалеты, в которых моча направляется непосредственно в сборный флакон.

Консервация мочи

1. Консерванты мочи имеют различное предназначение, однако большинство из них используется для уменьшения роста бактерий, сокращения химического расщепления и (или) увеличения растворимости компо-

Таблица 2. **Родственные термины и их количественное определение**

Полиурия означает избыточное выделение мочи. Она может быть физиологического, фармакологического или патологического происхождения. Здоровые собаки, помещенные в специальные «метаболические» клетки, выделяют в течение суток 10,5–17,9 мл/кг мочи. Выделение мочи собаками в объеме более 50 мл/кг свидетельствуют о полиурии. Полиурия является нормальной физиологической реакцией на полидипсию или увеличенное потребление натрия. При дегидратации организма полиурия является патологической реакцией.

Олигурия может иметь физиологическое или патологическое происхождение. Если у собак и кошек образуется слишком концентрированная моча в количестве 0,5–1 мл/кг/ч, считается, что у них патологическая олигурия. Быстрая диагностика патологической олигурии имеет большое значение, поскольку больные пациенты не могут компенсировать парантеральное введение избыточного количества жидкости. Олигурия и нормальная концентрация мочи являются нормальными физиологическими реакциями на дегидратацию. Такая ситуация будет наблюдаться после возмещения жидкости в достаточном объеме. Если после введения жидкости моча все так же выделяется в уменьшенном объеме, дальнейшее введение жидкости следует проводить под тщательным контролем с целью предотвращения ятрогенной гипергидратации.

Анурия означает почти полное подавление процесса образования мочи и, как правило, является следствием полной обструкции мочевыводящих путей. В некоторых случаях причинами анурии являются процессы, сильно ограничивающие почечный кровоток (например, двусторонний тромбоз почечной артерии), а также, возможно, двусторонний острый некроз канальцев.

Поллакиурия означает слишком частое мочеиспускание. Владелец домашнего животного часто путают поллакиурию с полиурией. Поллакиурия свидетельствует о воспалении нижнего отдела мочевыводящих путей. Полиурия является основанием для предположения о заболевании почек. Хотя животные с полиурией могут выделять мочу более часто, им не ставят диагноз «поллакиурия», поскольку количество выводимой жидкости в норме или больше нормы.

Необходимый суточный объем поддерживающей жидкости — соответствует количеству воды, потерянной в ходе физиологических процессов вместе с мочой, фекалиями и потом. Поддерживающий объем жидкости тесно связан с ежедневной нормой калорий, однако соотношение между потребностью в воде и весом тела не является линейным. Пациентам небольших размеров требуется больше воды в расчете на единицу массы тела, а крупным меньше. Существуют специальные формулы, по которым можно высчитать ежедневный поддерживающий объем воды для собак ($140 \times [\text{масса тела в кг}]^{0,73}$) и кошек ($80 \times [\text{масса тела в кг}]^{0,75}$). Поскольку при повышении температуры тела увеличивается уровень метаболизма, при этом также увеличивается потребность в воде. Считается, что объем поддерживающей жидкости увеличивается на 10% при увеличении температуры тела выше нормального значения на $1,8^\circ\text{F}$ ($-16,77^\circ\text{C}$).

Ощутимые потери воды — это такие потери, которые можно легко измерить. Как правило, они связаны с мочеиспусканием и пищеварением.

Незаметные потери воды — это такие потери, которые трудно определить количественно. В основном они связаны с дыханием. На незаметные потери приходится примерно 1/3 поддерживающего объема жидкости. Если животное отдыхает, этот объем снижается, а при увеличении частоты дыхания увеличивается.

Полидипсия — это потребление жидкости собаками или кошками в объеме более 50 мл/кг в сутки. Полидипсия, как правило, является нормальной компенсаторной физиологической реакцией с целью возмещения значительной потери жидкости.

нентов, которые в противном случае могут ускорить или замедлить окисление нестабильных соединений под воздействием атмосферы.

2. При проведении некоторых исследований консерванты не следует добавлять в пробы мочи, поскольку они оказывают влияние на эффективность аналитических методов.

3. Выбор метода сохранения мочи зависит от анализируемых веществ и методов их исследования. Рекомендуем обратиться в лабораторию, проводящую анализ проб мочи, за советом относительно методов ее консервации.
4. Распространенным методом консервации веществ, выделяемых с мочой, является охлаждение. Мочу, полученную из мочевого пузыря методом интермиттирующей катетеризации, можно охладить в чистых емкостях с резьбовыми крышками. Емкости для взятия мочи у пациентов, находящихся в специальных клетках, можно обложить пузырями со льдом, а затем — теплоизолирующим покрытием. Сразу по окончании взятия мочи общую пробу перемешивают и добавляют консерванты в аликвотные доли, которые затем хранят до анализа. Необходимо помнить, что охлаждение может вызвать осаждение некоторых минералов, содержащихся в растворе, что приводит к ошибке при оценке объема этих веществ, выделяемого вместе с мочой.
5. Обычно для сохранения проб мочи, собранных для анализа оксалата и кальция, используют окисление ($10 \text{ мл } 1\text{N HCl/L}$ для достижения $\text{pH} \leq 3$). Однако окисленная моча не пригодна для сохранения проб с целью проведения анализа на мочевую кислоту, поскольку ураты (соли мочевой кислоты) осаждаются в кислых растворах.

Дополнительные рекомендации

1. *Срединная проба крови.* Анализ крови по истечении половины времени, отведенного на взятие мочи, может позволить определить, отражают ли изменения концентрации различных метаболитов в моче изменение их концентрации в сыворотке или плазме. Эта информация может способствовать определению основных причин и механизмов аномального выделения анализируемых веществ. Анализ концентрации в крови некоторых гормонов (например, паратиреоидный гормон, кальцитриол и т.д.) также может помочь в определении роли гормонов в регулировании процесса выведения минералов. Срединная проба крови необходима также для определения степени выведения почками таких эндогенных веществ, как креатинин.
2. *Антимикробные реагенты.* Обычно антимикробные лекарственные препараты дают пациентам для предотвращения ятрогенной инфекции мочевыводящих путей при катетеризации мочевого пузыря. Дозировка, интервал между приемами препарата и способ применения должны основываться на рекомендациях производителя. Если известно, что антимикробные лекарственные средства оказывают влияние на объем или состав мочи, их следует давать после завершения процесса взятия мочи. При нормальном состоянии мочевыводящих путей антимикробные препараты обычно применяют в течение 3–5 дней по окончании процесса взятия мочи. По нашему мнению, приблизительно в течение этого периода времени в обычных условиях происходит регенерация уротелия, поврежденного вследствие травмы, причиненной катетером слизистой оболочке мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Мы выбираем противомикробные препараты, выводимые главным образом вместе с мочой и оказывающие минимальное воздействие на концентрацию в

Таблица 3. Методы опорожнения мочевого пузыря

Метод	Преимущества	Недостатки
Трансуретральная катетеризация	Мочевой пузырь можно полностью опорожнить при помощи «глазка» катетера, введенного в область мочевого треугольника	Для катетеризации уретры самки требуется опыт. Потенциальная возможность индуцирования ятрогенной бактериальной инфекции
Опорожнение путем стимуляции пальцами	Оказание постоянного давления пальцами на мочевой пузырь является неинвазивным методом индуцирования опорожнения	Некоторые животные могут оказать сопротивление при сдавливании мочевого пузыря. Не дает гарантии полного опорожнения мочевого пузыря. Гематурия. Микробы из мочевого пузыря могут попасть в мочеточники и почки.
Стимуляция мочеиспускания при помощи урехолина	Подкожная инъекция в дозе 0,1–0,2 мг/кг является неинвазивным методом стимуляции опорожнения	Может вызвать слюноотделение и боль в области живота. Обильное слюноотделение может оказать влияние на объем и состав мочи
Самопроизвольное опорожнение	Отсутствие опасности причинения ятрогенной травмы пациенту	В некоторых случаях опорожнение производится только при достаточном наполнении мочевого пузыря. Не дает гарантии полного опорожнения мочевого пузыря. Примеси в нижней части мочеиспускательных путей могут изменить состав мочи
Абдоминальный цистоцентез (прокол мочевого пузыря)	Дает относительно чистую пробу мочи без примесей, содержащихся в нижней части мочеиспускательных путей	Невозможно полное опорожнение мочевого пузыря, поскольку игла травмирует поверхность слизистой оболочки и, возможно, другие части стенки мочевого пузыря

моче минеральных веществ, белков (активаторов и ингибиторов, оказывающих влияние на формирование мочевых конкрементов) и аминокислот. Некоторые антимикробные средства — это соли натрия или калия, вследствие их применения в моче образуется высокая концентрация этих веществ. При взятии мочи для анализа аминокислот мы обычно используем цефалоспорины, а при взятии мочи для анализа кальция, оксалата или мочевой кислоты — ампициллин.

3. **Взятие мочи в период голодания.** Анализ проб мочи, забранных в строго определенное время в течение периодов голодания, использовался для характеристики патофизиологических механизмов определенных расстройств. Одним из репрезентативных примеров является гиперкальциурия у собак с мочевыми конкрементами, образованными оксалатом кальция (Lulich et al., 1991). Обычно мы производим взятие мочи в период голодания непосредственно после взятия мочи при обычном кормлении. Собаки, поглощающие избыточное количество кальция с пищей, а затем выделяющие большое количество кальция с мочой, болеют кишечной гиперкальцеурией. У собак с кишечной (или абсорбирующей) гиперкальциурией это расстройство наблюдается главным образом при приеме пищи, а нормокальциурия или гипокальциурия — при ее отсутствии. Кроме того, кишечная гиперкальциурия связана с нормальной концентрацией кальция в сыворотке и нормальной или пониженной концентрацией в сыворотке паратиреоидного гормона. С другой стороны, во время приема пищи и на стадии голодания гиперкальциурия наблюдается у собак с гиперпаратиреозом (резорбирующая гиперкальциурия) или сниженной абсорбцией кальция почечными канальцами.
4. **Кислотность мочи.** Растворимость многих минеральных солей зависит от показателя pH мочи. Определять значение pH проб мочи, забранных в определенное время, целесообразно для анализа процесса кристаллизации и диагностики различных форм ацидоза почечных канальцев. Значение pH мочи необходимо для определения объема продуктов активности для нескольких минеральных солей, которые обычно содержатся в мочевых конкрементах. Для точного изме-

рения значения pH следует использовать ионоселективный электрод и pH-метр.

РАСЧЕТЫ

Суточный объем мочи

Несмотря на то, что суточные пробы мочи рекомендуются брать с целью минимизации воздействия кратковременных биологических отклонений в выделении минералов, производить взятие мочи ровно через 24 часа часто бывает трудно на практике. Для определения суточного объема мочи пользуются следующей формулой:

$$1440 \text{ (число минут в 24 часах)} / \text{действительный интервал времени между взятиями мочи (в минутах)} \times \text{объем мочи}$$

Пример:

Взятие мочи начали в 9.30 и закончили в 8.30 утра на следующий день. В этот период было взято 350 мл мочи. Каков суточный объем мочи?

$$(1440/1380) \times 350 = 356,2 \text{ мл}$$

Перевод ммоль/л в мг/дл

Для стандартизации измерений ученые выступают за повсеместное принятие единой системы мер, известной как Международная система единиц (СИ). В этой системе концентрация часто выражается как молярность (количество молей или миллимолей вещества в литре жидкости). Однако в США большинство значений выражается в миллиграммах на децилитр. Для перевода ммоль/л в мг/дл можно использовать следующую формулу:

$$\text{Ммоль/л} \times \text{атомный вес вещества в г/10}$$

Деление на 10 производится в связи с тем, что в литре 10 дл. Значение атомного веса элемента в граммах можно найти в периодической системе элементов Менделеева.

Пример:

Концентрация кальция в суточной пробе мочи составила 1,35 ммоль/л. Для перевода этого значения в мг/дл с целью сравнения с нормальными значениями следует умножить 1,35 ммоль/л на атомный вес кальция в г (40,08); $1,35 \text{ ммоль/л} \times 40,08/10 = 5,4 \text{ мг/дл}$.

Определение объема выделенного вещества в мг/кг в сутки или mEq/kg в сутки

Объем выведенных из организма метаболитов часто выражают в расчете на 1 кг веса тела с целью стандартизации расчетов для животных различных размеров. Можно использовать следующую формулу:

Концентрация вещества $\times$ суточный объем мочи/вес тела в кг

Для выражения объема мочи и концентрации вещества, содержащегося в ней, следует использовать одни и те же единицы.

Пример:

Концентрация кальция в суточной пробе мочи составляет 5,4 мг/дл. За сутки было собрано 356,2 мл мочи. Вес собаки — 10 кг. Каков ежедневный объем выводимого кальция в расчете на 1 кг веса тела?

Во-первых, необходимо выразить объем собранной мочи в тех же единицах, что и концентрацию анализируемого вещества в моче; 356,2 мл (сутки) = 3,562 дл в сутки.

При замене переменных величин в формуле получается: $(5,4 \text{ мг/дл} \times 3,562 \text{ дл в сутки})/10 \text{ кг} = 1,92 \text{ мг/кг в сутки}$.

Эндогенный клиренс (выведение) креатинина

Измерение концентрации в сыворотке мочевинового азота и креатинина не является достаточно чувствительным анализом с целью диагностики легкой формы почечной недостаточности, поскольку измеренные значения обычно остаются в диапазоне, характерном для нормальных собак, пока не прекратят функционировать 3/4 нефронов обеих почек. При хронических прогрессирующих заболеваниях уменьшение концентрации вещества в моче обычно наблюдается до начала азотемии. Таким образом, ранними клиническими симптомами хронической прогрессирующей почечной недостаточности являются полиурия, никтурия, а иногда и недержание мочи. Для исключения ранней стадии почечной недостаточности как возможной причины таких симптомов можно использовать эндогенный клиренс (выведение) креатинина с целью оценки функции почек. Таким образом, эндогенный клиренс креатинина может также использоваться для более точного контроля за развитием почечной недостаточности.

После полного удаления мочи из мочевого пузыря в начале исследования необходимо забрать суточную пробу мочи и произвести анализ выделения креатинина. По истечении половины времени, отведенного на взятие мочи, берут пробу крови для определения концентрации креатинина в сыворотке. На основании значения веса собаки объем мочи, а также значения концентрации креатинина в сыворотке и моче определяют скорость клубочковой фильтрации. Вычисления производят по следующей формуле:

$$\frac{(\text{Концентрация креатинина в моче в мг/дл}) \times (\text{объем мочи})}{(\text{концентрация креатинина в сыворотке в мг/дл} \times \text{время взятия} \times \text{вес тела в кг})}$$

Нормальными являются значения от 2,0 до 4,0 мл/мин/кг для собак и от 1,6 до 3,8 мл/мин/кг для кошек (Ross, 1986). Слишком низкие значения характерны для животных с расстройством функции почек.

Пример:

Хозяин пятилетней суки золотистого ретривера с нормальным водным балансом, не страдающей азотемией, но болеющей нефрогенным несахарным диабетом, хотел ограничить потребление собакой воды в ночное время для предотвращения никтурии. Однако пациентам с полиурией, вызванной почечной недостаточностью, не следует ограничивать воду. Перед тем как удовлетворить просьбу хозяина, специалистом было проведено исследование клиренса эндогенного креатинина в течение 24 часов с целью постановки окончательного диагноза начальной стадии почечной недостаточности у данного пациента, не страдавшего азотемией. Срединное значение креатинина в сыворотке составило 1,2 мг/дл; содержание креатинина в моче — 54 мг/дл, суточный объем мочи — 1550 мл, вес собаки — 30 кг. Клиренс (выведение) эндогенного креатинина составляет $(184 \text{ мг/дл} \times 1550 \text{ мл})/(1,2 \text{ мг/дл} \times 30 \text{ кг} \times 1440 \text{ мин}) = 1,6 \text{ мл/мин/кг}$. Хотя данный пациент не страдает азотемией, слишком низкая степень выведения эндогенного креатинина указывает на раннюю стадию почечной недостаточности. Следовательно, потребление воды ограничивать не следует. Для уменьшения объема мочи можно также назначить диету с низким содержанием белков и минералов, что позволит максимально уменьшить диурез растворенных веществ.

Частичное выведение электролитов

Частичное выведение с мочой какого-либо вещества означает, что определенная часть этого вещества была отфильтрована почками, но не реабсорбирована почечными канальцами (окончательно выведенная часть почечного фильтрата). Как правило, для определения объема частичного выделения вещества требуется произвести взятие пробы мочи в точно определенное время. Поскольку переменные значения времени и объема мочи могут быть выведены из уравнения, определяющего объем частичного выведения вещества, точное значение частично выведенного объема можно определить путем анализа точных проб мочи по следующей формуле:

$$\frac{\text{Концентрация вещества в моче/} \\ \text{Концентрация вещества в сыворотке}}{\text{Концентрация креатинина в моче/} \\ \text{Концентрация креатинина в сыворотке}}$$

Пример:

Для оценки эффективности ограничения потребления фосфора в составе пищи собакой с почечной недостаточностью необходимо измерить объем частичного выделения фосфора при употреблении пищи с ограниченным содержанием фосфора и сравнить это значение с объемом частичного выведения фосфора при употреблении обычной поддерживающей диеты (базовое значение объема частично выведенного фосфора составило 0,56). Необходимо также одновременно взять пробы крови и мочи и определить концентрацию фосфора (сыворотка = 5,3 мг/дл, моча = 38,4 мг/дл) и концентрацию креатинина (сыворотка = 3,6 мг/дл, моча = 102 мг/дл). Объем частично выведенного фосфора составляет $(38,4/5,3)/(102/3,6) = 0,26$. Это

нижнее значение свидетельствует о положительной реакции на уменьшение содержания фосфора в пище.

Определение приблизительного значения объема мочи путем взвешивания абсорбирующего материала

1 г воды соответствует 1 мл воды. Поскольку вес воды аналогичен весу мочи, 1 г мочи приблизительно равен 1 мл мочи. Для оценки объема выделенной мочи можно использовать разницу в весе абсорбирующего материала перед помещением пациента в клетку и после того, как пациент опорожнил мочевого пузыря на подстилку.

Пример:

Сколько мочи выделила кошка, наполнитель для туалета которой весит 1,5 фунта (первоначальный вес равен 0,8 ф.)? Вес мочи = 1,5 ф. — 0,8 ф. = 0,7 ф. $0,7 \text{ ф.} \times 454 \text{ г/ф.} = 317,8 \text{ г}$. Следовательно, у данного животного выделилось приблизительно 320 мл мочи. Следует помнить о том, что моча, распределенная по большой площади, например, по наполнителю или салфетке, испаряется быстрее, чем моча, находящаяся в мочевом пузыре или собранная в емкость.

Отношение содержания различных веществ в моче к содержанию креатинина

Для максимального уменьшения технических трудностей, связанных со взятием проб мочи в определенное время, объем выделенных веществ, содержащихся в моче, иногда оценивают путем определения концентрации вещества в произвольно взятой пробе мочи, а затем деления полученного значения на значение концентрации креатинина в той же самой пробе мочи. Отношение содержания определенного вещества в моче к концентрации креатинина может быть точным в случае, если: 1) скорость клубочковой фильтрации является постоянной, 2) количество вещества, выведенного вместе с мочой, является постоянным в течение 24 часов и 3) клубочковая фильтрация и концентрация креатинина в почечных канальцах в одинаковой степени воздействуют

на анализируемое вещество и креатинин. Несмотря на то, что данный метод является надежным способом оценки суточного объема белка, выведенного с мочой, он недостаточно надежен для определения суточного объема выведения с мочой многих минеральных веществ (например, калия, урата, кальция, фосфора).

Пример:

У пятилетнего лабрадора-ретривера, терявшего вес, путем количественного анализа с использованием индикаторной полоски была обнаружена протеинурия 2+. Для более точного определения количества потерянного белка путем цистоцентеза (прокола мочевого пузыря) было произведено взятие и анализ пробы мочи объемом 5 мл. При этом концентрация протеина составила 1105 мг/дл, а креатинина — 184 мг/дл. Каково соотношение содержания белка и креатинина в моче пациента? $1105/184 = 6$. Нормальными являются значения этого соотношения менее 1 (что составляет приблизительно 20 мг/кг в сутки). Если это значение равно 6, подтверждается диагноз гломерулярного заболевания при условии, что у животного не было отмечено прегломерулярных или постгломерулярных потерь белка.

Литература

- Konstantinides FN: Nitrogen balance studies in clinical nutrition. *Nutr Clin Pract* 7:231, 1992.
Human reference for performing nitrogen balance studies.
Lulich JP, Osborne CA, Nagode LA, et al: Evaluation of urine and serum analytes in miniature schnauzers with calcium oxalate urolithiasis. *J Am Vet Res* 52:1583, 1991.
Effects of fasting on some urine values.
Ross LA: Assessment of renal function in the dogs and cat. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy IX: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp. 1103-1107.
Procedure for endogenous creatinine clearance.
Woo J, Henry JB: Metabolic intermediates and inorganic ions. In: Henry JB, ed: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp. 169-170.
Diagnosis and localization of aminoacidurias.

Альтернативы диагностической целиотомии: главный принцип — не навреди!

КАРЛ А. ОСБОРН
ДЖОДИ П. ЛУЛИЧ

ОПЕРИРОВАТЬ ИЛИ НЕТ?

По мере развития и совершенствования хирургического оборудования, надежных и эффективных методов анестезии, интраоперационных контрольных приборов и методов хирургической поддерживающей терапии все больше ветеринарных врачей чувствуют достаточную уверенность в своей способности выполнения

целиотомии. К сожалению, владение техникой проведения целиотомии не означает знание ответа на вопрос, почему и когда следует прибегать к этой операции. Зачем следует выполнять целиотомию? Когда следует проводить эту операцию? Как часто такие диагностические операции не приносили пользы пациенту или даже оказывались вредными для его здоровья?

Один ветеринарный врач косвенно ответил на эти вопросы. По его словам, «отрицательные результаты лапаротомии приносят разочарование. Однако еще более неутешительным будет отложить операцию, констатировать смерть животного, а затем при вскрытии обнаружить, что причину смерти можно было устранить. Если суждено ошибиться в диагнозе, то лучше быть слишком агрессивным, чем недостаточно агрессивным». Другой практикующий врач высказал следующую точку зрения: «Намного больше пациентов умерли из-за задержки в проведении диагностической целиотомии, чем из-за самой этой процедуры, даже если в результате не были обнаружены существенные патологические изменения». По-видимому, эти рекомендации основываются на предположении, что многие животные умрут в случае отказа от проведения диагностической целиотомии. Однако насколько верна эта предпосылка? Имеются ли данные, подтверждающие эти высказывания? Можно ли эти утверждения общего характера применить к диагностической торакотомии? Обратившись к компьютерным базам данных, мы не смогли обнаружить информацию по контролируемым ретроспективным или проспективным исследованиям в области ветеринарии с целью получения количественной информации о соотношении потенциальной опасности и потенциальной пользы диагностической целиотомии. Почему эта ситуация вызывает озабоченность? Потому что в отсутствие приемлемых доказательств терапевтической эффективности данного метода отдельные успехи часто ярко запоминаются, а неудачи забываются, и неоспоримая терапевтическая догма тем самым утверждается.

Авторы признают, что в большинстве случаев диагностическую целиотомию проводят с самыми лучшими намерениями. Однако как показывает опыт, не всегда благие намерения приводят к полезному результату. Из своего опыта работы терапевтом в специализированной клинике автор знает, что очень часто хирурги, выполняющие диагностическую целиотомию, недостаточно тщательно взвешивают потенциальную опасность и пользу, которую эта операция может принести пациенту. Из-за образа мышления, который мы символически назовем «ментальностью режущего хирурга», брюшная полость слишком многих пациентов, которым не был поставлен определенный диагноз, была «вскрыта», и этому, по мнению автора, имеется достаточно документальных подтверждений. При ретроспективном анализе становится явным, что в некоторых случаях диагностическая целиотомия не пошла на пользу пациенту. Однако несмотря на то, что в ретроспективе явными становятся некоторые негативные результаты, это не всегда изменяет взгляды сторонников философии «режущего хирурга». Вместо того чтобы соотношение сторонников противоположных точек зрения стало 20/20, оно остается на уровне 60/80. Почему же это происходит? Может быть, потому что ветеринары, как группа специалистов, неохотно критикуют, казалось бы, логический способ диагностического и (или) терапевтического вмешательства, который привел к неблагоприятному результату, пока существует надежда на то, что таким способом можно принести определенную пользу? Может мы, как представители од-

ной профессии, занимались пропагандой нереалистичной концепции эффективности диагностической хирургии? Разве многие клиенты не испытывают слепую веру в то, что множество болезней можно вылечить или облегчить их лечение хирургическими методами? Как часто мы слышали от наших клиентов: «Доктор, вам придется делать операцию?» А какова наша реакция, если операция не помогла пациенту? Часто мы оправдываем себя словами: «Ладно, по меньшей мере мы пытались что-то сделать».

В чем же дело? Если не рассматривать четко определенные цели диагностической целиотомии в свете возможной опасности и пользы для пациента, результат часто является неутешительным с диагностической и терапевтической точки зрения.

Этой статьей мы не пытаемся внести разделение между врачами-хирургами и врачами-терапевтами. Скорее, авторы хотели бы способствовать улучшению качества обслуживания пациентов за счет распространения философии «думающего хирурга», а не «режущего хирурга». Если девиз режущего хирурга «Скальпель — это шанс на успех лечения», то думающий хирург стремится свести до минимума значение этого случайного шанса для успеха лечения в целом. Думающие хирурги придерживаются заповеди, что хотя и есть некоторые пациенты, которым мы не можем помочь, нет пациентов, которым мы можем навредить. Они четко признают различие между действием (выполнение диагностической целиотомии) и результатом (выполнение диагностической целиотомии в том случае, когда возможная польза перевешивает риск для здоровья пациента). Разве не верно утверждение, что никто из пациентов не должен чувствовать себя хуже после визита к врачу? Врачебная этика требует от нас делать все для того, чтобы плохо продуманные решения о проведении технически совершенных операций диагностической целиотомии не ставили под угрозу благополучие наших пациентов. Руководствуясь заботой о качественном обслуживании пациентов, давайте рассмотрим вопрос о том, почему и когда следует прибегать к диагностической целиотомии, а также обсудим источники опасности и возможную пользу, связанную с этой операцией, и кроме того, некоторые альтернативные методы.

ОТЛИЧИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕЛИОТОМИИ ОТ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАПАРОТОМИИ

Термин «лапаротомия» иногда используется как синоним термина «целиотомия». Однако термин «лапаротомия» происходит от греческих слов *laparo*, что значит «бок» (часть туловища ниже ребер и выше подвздошной кости) и *tome* — «резать». Лапаротомия определяется как хирургический разрез через бок.

Термин «целиотомия» происходит от греческих слов *celio*, что означает «брюшная полость», и *tome*. Таким образом, целиотомия является хирургическим разрезом брюшной полости. Понятие «брюшная полость» происходит от латинского корня *adhere*, что означает «прилипать». Таким образом, диагностическая целиотомия — это хирургический разрез брюшной полости с целью облегчения исследования структурной и функциональной целостности различных «спрятанных» органов брюшной полости и (или) восстановление адекватной функции и структуры органов брюшной полости.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕЛИОТОМИЯ

Цели

При выполнении диагностической целиотомии хирург ставит перед собой по меньшей мере 4 основных задачи: 1) восстановление гемостаза, 2) ограничение контаминации или инфицирования (например, за счет использования нераздавляющих кишечных жомов или зажимов для предотвращения потери поступившей в желудок пищи через разрыв в кишечнике), 3) локализация и идентификация причины или причин повреждения или болезни, 4) восстановление патологических тканей и утраченных функций.

Важное значение может приобрести еще одна дополнительная задача. Если диагностическая целиотомия не позволяет поставить диагноз основной причины заболевания брюшной полости, перед сшиванием брюшной стенки целесообразно выяснить необходимость взятия биоптата соответствующих органов или тканей, которые могут быть вовлеченными в патологический процесс. Слишком часто авторам приходилось консультировать коллег по поводу устойчивых симптомов заболевания различных структур брюшной полости после диагностической целиотомии, которая не дала положительных результатов. Часто в этих случаях была упущена возможность проведения биопсии соответствующих структур. Такая оплошность обходится намного дороже, если в дальнейшем для взятия биоптата абдоминальных структур требуется дополнительная анестезия и (или) хирургическое вмешательство.

Потенциальные преимущества и источники опасности

В практике ветеринарного врача часто возникают сложные проблемы, поскольку от него требуется принятие решений в неопределенной ситуации. В особенности это высказывание справедливо в отношении пациентов с невыявленным заболеванием, в первую очередь, острыми формами болезней брюшной полости. Опыт показывает, что некоторые источники опасности, связанные с общей анестезией и диагностическим абдоминальным вмешательством, можно исключить, а некоторые нельзя. Что можно сделать для того, чтобы определить и свести до минимума эту опасность? Что можно сделать для того, чтобы в результате этой процедуры пациент получил максимальную пользу?

Какие «операционные» и «неоперационные» источники опасности следует рассматривать при анализе возможностей диагностической целиотомии, используемой как вариант диагностики или терапии? При рассмотрении «операционных» источников опасности следует проанализировать: 1) доступность, чувствительность и специфичность нехирургических методов анализа состояния и (или) лечения пациента (таблица 1), 2) возможность уточнения диагноза функционального расстройства органов брюшной полости и сопутствующих неродственных (не связанных) нарушений (таблица 2), 3) состояние пациента (например, возраст, функциональное состояние систем органов и отдельных органов), 4) технические навыки и опыт бригады анестезиологов и (или) операционной бригады, 5) технические трудности постановки предполагаемого диагноза или определение необходимых корректирующих хи-

Таблица 1. Диагностические методики, которые могут помочь в определении потенциальной опасности и потенциальной пользы диагностической целиотомии

Диагностическая методика	Ссылка
1. Специальная база данных по проблеме, в том числе: а) заранее определенные вопросы по истории болезни пациента б) заранее определенный метод объективного (физикального) обследования в) заранее определенные лабораторные исследования г) другие диагностические исследования, имеющие отношение к конкретной проблеме (проблемам)	Osborne, 1983
2. Парацентез абдоминальной жидкости а) цитология б) бактериальное культивирование в) биохимические исследования (например, белок, амилаза, азот мочевины, креатинин, билирубин)	Birchard & Fingland; 1986; Ellison, 1986
3. Диагностический перитонеальный диализ а) быстрый и чувствительный, но неспецифический метод подтверждения внутрибрюшинного кровотечения б) особенно эффективен для диагностики гемоперитонеума у пациента с прогрессирующей гемодинамической нестабильностью	Birchard & Fingland, 1986; Ellison, 1986
4. Методики визуализации а) обзорная рентгенография б) контрастная рентгенография в) ультразвуковая эхография, биопсия под контролем ультразвука г) рентгеноскопия д) ангиография е) компьютерная томография	Burk & Ackerman, 1996; Feeney et al., 1991; O'Brien et al., 1981
5. Эндоскопия и лапароскопия	Tams, 1996
6. Консультация у специалиста	
7. Направление в специализированную клинику	

рургических приемов (например, спленэктомия, кишечный анастомоз, мочеточниковый анастомоз), 6) необходимость и доступность послеоперационной заместительной терапии (поддерживающее лечение), 7) источники опасности, связанные со «стрессом» во время анестезии, 8) потенциальные послеоперационные последствия или осложнения (например, сепсис после спленэктомии, потеря органа или дисфункция). К «неоперационным» источникам опасности относятся: 1) биологическое поведение (характеристика) основной причины или причин функциональных расстройств органов брюшной полости, 2) вероятность заболеваемости и смертности, связанных с нехирургическим лечением расстройства или расстройства, в особенности в сравнении с общепринятыми принципами хирургического лечения патологии. Например, если у пациента с диагностированной почечной недостаточностью в дальнейшем развивается гемоперитонеум вследствие серьезной травмы, полученной при пункционной биопсии почки, какую пользу в ближайшей и отдаленной перспективе может принести консервативная терапия посредством переливания крови по сравнению с диагностической целиотомией и резекцией почки или полной нефрэктомией, а также какая опасность с этим связана? Этот вопрос приобретает особое значение в свете нежелательного иммуносупрессивного воздействия переливания крови.

Таблица 2. Четыре концептуальных диагностических уровня уточнения диагноза

Проблема (проблемы)	Уровень уточнения
1. Субъективная история болезни или данные объективного (физикального) обследования а) рвота б) диарея в) боли в брюшной полости г) вздутие живота д) другие симптомы	Наиболее низкий
2. Объективные данные диагностических исследований а) данные лабораторных исследований б) данные рентгенографии или ультразвукового исследования в) микроскопия биоптата г) данные эндоскопии или лапароскопии д) другие данные	Низкий
3. Патофизиологический синдром а) шок вследствие разрыва почки по неизвестной причине б) синдром малабсорбции кишечника в) почечная уремия и уродеритонеум вследствие разрыва мочевого пузыря по неизвестным причинам г) другие синдромы	Более высокий
4. Специфический диагноз а) трансудативный асцит и портальная гипертензия вследствие цирроза печени б) гемоперитонеум и гемодинамическая нестабильность вследствие разрыва гемангиосаркомы селезенки в) септический бактериальный перитонит вследствие перфорации подвздошной кишки инородным телом г) другие диагнозы	Самый высокий

В значительной степени соотношение между потенциальной выгодой и опасностью диагностической целиотомии зависит от того, требуется ли экстренное проведение этой операции или еще есть время для дополнительных диагностических исследований (см. таблицу 1). Понятно, что невозможно разработать критерий «всегда» или «никогда» для ответа на этот вопрос. Однако важно определить, принесет ли прямая визуализация абдоминальных структур посредством диагностической целиотомии пользу пациенту за счет: 1) возможного подтверждения и (или) определения области (областей) и (или) причины (причин) симптомов нарушения функции органов брюшной полости, 2) облегчения аспирации, пункционной или клиновидной биопсии патологических структур и (или) 3) восстановления нормальной структуры и функции органов брюшной полости хирургическим путем.

В настоящее время неизвестно, какая диагностическая информация позволит наиболее точно оценить возможную опасность и возможную пользу, которую может принести пациенту диагностическая целиотомия. Это неудивительно, поскольку выбор соответствующего метода диагностики будет зависеть от: 1) механизма или механизмов повреждения или заболевания, 2) гемодинамической или гомеостатической стабильности состояния пациента, 3) точности диагноза (см. таблицу 2) и необходимости дополнительных диагностических или прогностических тестов (см. таблицу 1), 4) доступности необхо-

Таблица 3. Потенциальная опасность и потенциальная польза для пациента при проведении диагностической целиотомии по поводу некоторых заболеваний органов брюшной полости

- Некоторые заболевания органов брюшной полости, при которых потенциальная польза диагностической лапаротомии может быть выше, чем связанная с ней опасность:
 - проникающие огнестрельные ранения брюшной полости, даже при отсутствии вторичных симптомов повреждения органов
 - внезапная кровопотеря по неизвестным причинам, связанная с открытым гемоперитонеумом, у пациента с нестабильным гемодинамическим состоянием
 - открытый диффузный септический перитонит
 - эвисцерация содержимого брюшной полости
 - обструктивная уропатия мочеточника или почечной лоханки, связанная с бактериальной инфекцией мочевыводящих путей
 - непроходимость кишечника
 - разрыв почечной лоханки мочеточника или мочевого пузыря, связанный с уродеритонеумом
 - желчный перитонит
- Некоторые заболевания органов брюшной полости, при которых для выяснения потенциальной пользы и потенциальной опасности диагностической лапаротомии часто требуются дополнительные исследования:
 - колотые раны живота, не связанные с гемодинамически нестабильным гемоперитонеумом или диффузным септическим перитонитом
 - гемоперитонеум у пациента, находящегося в стабильном гемодинамическом состоянии, в особенности вследствие незначительного кровотечения, связанного с травматическим повреждением печени или селезенки
 - разрыв мочевого пузыря, не связанный с уродеритонеумом или септическим перитонитом
 - интраабдоминальное злокачественное образование
- Некоторые заболевания органов брюшной полости, при которых потенциальная опасность диагностической лапаротомии может быть выше, чем потенциальная польза:
 - диагностическая цистотомия у кошек с идиопатическим заболеванием нижнего отдела мочевыводящих путей
 - постоянная или интермиттирующая рвота, причину которой не удалось установить при помощи обычных нехирургических методов диагностики
 - постоянная или интермиттирующая диарея, причину которой не удалось установить при помощи обычных нехирургических методов диагностики
 - асцит, причину которого не удалось установить при помощи обычных нехирургических методов диагностики
 - конкременты в почках или мочеточниках, не препятствующие прохождению мочи

димых диагностических исследований или процедур и 5) оценочной стоимостью необходимых диагностических испытаний и методик.

Независимо от того, проводится ли диагностическая целиотомия в качестве экстренного вмешательства или нет, очень важно собрать необходимые пробы крови, сыворотки, плазмы, мочи и материал для бактериального культивирования и (или) эксфолиативного цитологического исследования. Лишь после этого к пациенту можно применять различные методы диагностики, премедикации, анестезии или терапии. Если из-за последующего изменения состояния пациента отпадет необходимость получения этих проб, взятие можно не производить. Как правило, пробы можно передавать для анализа перед началом или после окончания операции. Хотя результаты лабораторных исследований могут стать известными лишь после выполнения «экстренной» диагностической целиотомии, они характеризуют состояние пациента до начала терапии без учета воздействия диагностических или терапевтических методик. Таким образом, их можно

использовать для ретроспективного анализа правильности выбора, сделанного в пользу диагностической целиотомии. Эти результаты можно также использовать в качестве базисных данных для сравнения с данными периодически проводимых лабораторных исследований после целиотомии с целью контроля за ремиссией или развитием заболевания.

Альтернативные методики

Нет никаких сомнений, что во многих случаях диагностическая целиотомия приносит пациенту большую пользу и часто спасает ему жизнь. Однако положительный результат часто в большей степени зависит от правильно сделанного выбора, чем от случайности.

Разработка и опыт применения нехирургических методов визуализации интраабдоминальных структур и оценки функций органов брюшной полости сократили количество случаев необоснованного проведения диагностической целиотомии в гуманной медицине. Наш опыт показывает, что аналогичная тенденция наблюдается и в ветеринарной медицине (таблица 3). Благодаря более глубокому пониманию биологических особенностей при нарушении функций органов брюшной полости травматического и нетравматического происхождения стало ясно, что во многих случаях диагностическая целиотомия не является необходимой, а иногда даже противопоказана.

Тем не менее, остается значительное количество пациентов с нарушениями функций органов брюшной полости, для которых невозможно четко определить потенциальную пользу или опасность диагностической целиотомии. При отсутствии четкого ответа на вопрос, следует ли проводить диагностическую целиотомию в интересах пациента или нет, авторы пытаются проанализировать следующие аспекты проблемы. Исходя из всей имеющейся информации, сделал бы я выбор в пользу диагностической целиотомии, если бы сам оказался на месте данного пациента? Имея четкое представление о своем мастерстве и опыте, а также наличие ассистентов и оборудования, согласился бы я с предложенным планом диагностики и терапии, если бы сам находился в точно таких же условиях, как и пациент? Какие диагностические и (или) терапевтические цели будут достигнуты скорее всего? Независимо от того, будет ли проводиться диагностическая целиотомия, оправдана ли преимущество такого образа действия связанные с ним риск и затраты?

Литература

- Birchard SJ, Fingland RB: Abdominal trauma. In: Bright RM, ed: *Surgical Emergencies (Contemporary Issues in Small Animal Practice)*. New York: Churchill Livingstone, 1986, pp 111-125. *This chapter provides details about diagnostic peritoneal lavage.*
- Bordin JO, Blajchman MA: Transfusion-associated immunosuppression. In: Simon TL (Rossi EC, et al, eds): *Principles of Transfusion Medicine*, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pp 803-812. *This chapter summarizes evidence about the consequences of the immunosuppressive effects of blood transfusions.*
- Burk RL, Ackerman N: *Small Animal Radiology and Ultrasonography*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- Crowe DT, Jr: The abdominal cavity: Peritoneum, retroperitoneum, abdominal hernias, and adrenal glands. In: Harvey CE, Newton CD, Schwartz A, eds: *Small Animal Surgery*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990, pp 279-322. *This chapter provides details about abdominal surgery.*
- Ellison GW: Nontraumatic surgical emergencies of the abdomen. In: Bright RM, ed: *Surgical Emergencies (Contemporary Issues in Small Animal Practice)*. New York: Churchill Livingstone, 1986, pp 127-172. *This chapter provides information about diagnostic peritoneal lavage.*
- Fabian TC, Croce MA: Abdominal trauma including indications for celiotomy. In: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL, eds: *Trauma*, 3rd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1996, pp 441-459. An up-to-date review about the diagnosis and treatment of abdominal trauma in humans.
- Feeney DA, Fletcher TF, Hardy RM: *Atlas of Correlative Imaging Anatomy of the Normal Dog: Ultrasound and Computed Tomography*. Philadelphia: WB Saunders, 1991.
- O'Brien TR, Biery DN, Park RD, et al: *Radiographic Diagnosis of Abdominal Disorders in the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1981.
- Osborne CA: The problem-oriented medical system: Improved knowledge, wisdom, and understanding of patient care. *Vet Clin North Am Sinai Anim Pract* 13:745, 1983. *This article provides guidelines about the development of problem-specific databases.*
- Osborne CA, Sanderson SL, Lulich JP, et al: Medical management of iatrogenic rents in the wall of the feline urinary bladder. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 23:551, 1996. Rozycki GS: Abdominal ultrasonography in trauma. *Surg Clin North Am* 75:175, 1995.
- Shackford SR: The evolution of modern trauma care. *Surg Clin North Am* 75:147, 1995. *A review emphasizing the need for a systematized or organized approach to trauma care.*
- Simon RJ, Ivatury RR: Current concepts in the use of cavity endoscopy in the evaluation and treatment of blunt and penetrating truncal injuries. *Surg Clin North Am* 75:157, 1995. *A review of the indications, contraindications, techniques, and pitfalls of laparoscopy and thoracoscopy as they apply to humans.*
- Tams TR: *Handbook of Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996. *This book provides details about laparoscopy.*

Повышение готовности клиента к соблюдению рекомендаций врача

САРА З. СУДО
КАРЛ А. ОСБОРН

Хорошие врачи стараются давать своим пациентам как можно меньше лекарств.

Соблюдают ли клиенты ваши рекомендации? Изучение большого количества опубликованных статей показывает, что рекомендации врача соблюдаются примерно в 50% случаев (Sackett, 1976). Если эта цифра отражает ситуацию в ветеринарии, тогда влияние несоблюдения рекомендаций на результат лечения больше, чем считают большинство ветеринаров. Наш опыт показывает, что ветеринары и сотрудники ветеринарных лечебниц, как правило, преувеличивают готовность клиентов соблюдать рекомендации врача. Кроме того, ветеринары часто не способны определить среди них тех, кто не хочет соблюдать рекомендации. Однако точно известно, что ветеринары могут оказать положительное или отрицательное воздействие на многие переменные факторы, от которых зависит готовность к выполнению рекомендаций. Следующие наблюдения основаны на нашем собственном опыте и работах специалистов, занимающихся лечением людей.

Роли доктора, клиента и пациента. От кого зависит в большей степени готовность к соблюдению рекомендаций — от доктора, клиента или пациента? Как правило, считается, что роль доктора заключается в выписывании медикаментов, а роль, предназначенная клиенту и пациенту, — в соблюдении указаний врача. Результаты последних исследований показывают, что такой тип отношений не является оптимальным для достижения готовности к соблюдению рекомендаций врача (Weinstein, 1995; Tebbi, 1993). Пытаться определить, от кого больше зависит готовность к соблюдению рекомендаций — от врача, клиента или пациента, — это то же самое, что задаться целью понять, какая из трех ножек табуретки играет наиболее важную роль. Часто эффективность схемы лечения зависит от взаимодействия всех троих. Каждый из них должен стремиться внести свой вклад в достижение успеха. Ветеринар должен поставить или подтвердить правильный диагноз, а затем проинформировать клиента о последствиях заболевания в случае проведения лечения или отказа от терапии. На основе анализа различных возможных методов терапии врач и клиент должны вместе выбрать взаимоприемлемый план. Клиент должен стремиться к осуществлению схемы лечения и быть готовым предоставлять информацию о наблюдении за состоянием пациента ветеринару. Однако всегда ли выбранные ветеринарами схемы лечения повышают готовность к выполнению рекомендаций? Более того, выполняют ли клиенты намеченные планы и могут ли наши пациенты взаимодействовать с ними? Ниже описываются некоторые наиболее важные проблемы, обычно встречающиеся во врачебной практике, и приводятся наши рекомендации относительно повышения готовности к выполнению рекомендаций.

Определение проблемы и выбор варианта терапии. Одно дело — правильно принимать решения (например, определять надлежащие компоненты и последовательность курса лечения), и совсем другое — принимать *правильные* решения (например, прописывать тщательно разработанные схемы лечения нуждающимся в этом пациентам в нужное время с целью ликвидации заболевания или установления контроля над течением заболевания). Например, несколько раз мы имели дело с пациентами, не реагировавшими на технически верные терапевтические методы (план лечения был верным) из-за неверного диагноза (то есть выбранный курс лечения не соответствовал данному заболеванию). Правильная оценка проблемы пациента является главным условием успеха терапии. На самом деле, верно определенная проблема уже наполовину решена! Если болезнь правильно диагностирована, современные методики лечения можно часто найти в журналах, учебниках или путем консультации с коллегами.

Однако правильная оценка заболевания в сочетании с верной формулировкой схемы лечения не всегда позволяет вылечить или контролировать болезнь. Самые современные диагностические и терапевтические методики оказываются ненужными, если их нельзя преобразовать в последовательные практические действия клиента.

ИНФОРМИРОВАНИЕ КЛИЕНТА

Для правильного информирования клиента специалисту-ветеринару необходимо определить, что должен знать и делать клиент, что он может и хочет изучить, как лучше всего его обучать и как оценивать полученные знания. Интерактивный процесс обучения часто бывает более эффективным, чем традиционные монологи инструктора. Клиенты, как и студенты, обычно достигают наилучших результатов в учебе при активном участии в учебном процессе.

Понимание особенностей процесса заболевания. Факты и концепция, связанные с различными заболеваниями, лучше всего объяснять четким языком без использования специальной терминологии, как в устной, так и в письменной форме. Однако для максимальной эффективности подход к процессу обучения следует выбирать с учетом особенностей клиента. Возьмем для примера трех клиентов: врача-пенсионера, бухгалтера и плотника с одинаковым уровнем интеллекта, но различным объемом полученных знаний и опыта. В этой ситуации понимание клинических проблем будет более глубоким, если объяснения проводятся в соответствии с объемом знаний каждого из этих людей. Для этого требуется оценить представление клиента о болезни, которое затем становится отправной точкой процесса понимания. Лучше всего говорить простыми словами, сосре-

дотачивая внимание на главном. Если перегружать память клиента слишком большим объемом данных, это будет иметь такой же эффект, как и недостаток информации. Очень эффективным методом коммуникации является использование необходимых иллюстраций, которые клиенты могут легко понять и запомнить. Мощными инструментами познания являются также целенаправленные вопросы, на которые нельзя ответить просто «да» или «нет». Например, вместо того чтобы спросить клиента: «Знаете ли вы, что такое почечная недостаточность?», можно задать вопрос: «На что, по вашему мнению, влияет почечная недостаточность?» С другой стороны, необходимо предоставить и клиенту возможность задавать вопросы.

Обсуждать сложные заболевания легче при помощи иллюстрированных брошюр или изданий. По нашему мнению, большую помощь могут оказать специально издаваемые памятки для клиентов и видеофильмы, в которых объясняются и иллюстрируются конкретные проблемы. Мы также составляем свои собственные информационные бюллетени по наиболее распространенным проблемам и делаем компьютерные распечатки материала по мере необходимости. Кроме того, мы распространяем информационные бюллетени или брошюры по наиболее часто встречающимся проблемам (дирофиляриоз, заражение блохами, ожирение, уролитиаз, хроническая почечная недостаточность и т. д.), получаемые от фармацевтических корпораций. При передаче брошюры клиенту мы обращаем его внимание на наиболее важные моменты, содержащиеся в материале, и особенно выделяем информацию, имеющую большое значение для конкретного пациента. Мы просим клиента прочитать небольшие отрывки текста с такой информацией, а затем пересказать прочитанное своими словами. Такая методика позволяет нам быстро оценить степень понимания материала. Она может также усилить интерес клиента и побудить его дополнительно изучить материал у себя дома. В случае когда рекомендованный курс терапии необходимо продолжить или если лечение очень сложное или дорогостоящее, то в большинстве случаев клиент будет готов выполнять рекомендации, если будет иметь концептуальное понимание причины возникновения проблем, предполагаемых биологических свойств и ожидаемой вероятности успешного завершения курса лечения. Нашей целью является предоставить клиенту базу, которая поможет ему в концептуальном понимании пользы рекомендованной терапии.

Понимание потенциальной пользы и опасности терапии. После того как клиент приобрел общее представление о биологических особенностях заболевания, можно обсудить с ним возможные методы терапии. Если клиент понимает, какую пользу может принести то или иное лекарственное средство, то он, скорее всего, будет его применять. Большинство форм терапии можно разделить на: 1) специфические, 2) поддерживающие, 3) симптоматические, 4) паллиативные. Совет специалиста очень важен. Зачастую он оказывает влияние на надежды, возлагаемые клиентом на каждую из этих форм терапии. Если ветеринар излучает оптимизм, описывая преимущества конкретного метода терапии, это часто оказывает более эффективное воздействие по сравнению с ней-

тральным высказыванием о той же самой форме терапии. Безусловно, все рекомендации должны основываться на принципах врачебной этики.

Для большинства заболеваний обычно лучше всего проанализировать проверенные методики, которые приводили к определенным результатам. Клиент должен понимать, что и почему необходимо сделать. Поинтересуйтесь, сможет ли он выполнять необходимые процедуры. Необходимо также выяснить все «за» и «против», стоимость курса лечения, время, которое оно займет, доступность лекарственных средств, а также краткосрочный и перспективный прогнозы для каждого метода терапии. Клиент и ветеринар должны обсудить и по возможности согласовать методы лечения болезни, наиболее подходящие для клиента. При единстве взглядов специалиста и клиента на значение проблемы и методы ее устранения можно ожидать положительного результата лечения. Ветеринару следует также помнить, что не всем клиентам требуется одинаковый объем терапевтических мероприятий, проводимых в отношении их питомцев. Согласованный подход также способствует формированию обоюдной ответственности за результаты терапии и сводит до минимума нереалистичные ожидания как клиента, так и врача.

Клиент должен получить общее представление о желательном результате, дозировке и частоте применения каждого лекарственного препарата. Клиентов также необходимо информировать о потенциальных побочных явлениях. Если клиент в состоянии предположить возможность нежелательных результатов и умеет правильно вести себя в такой ситуации, то ему будет легче пережить неудачу. Мы также информируем клиента о времени, которое может потребоваться для достижения ожидаемого улучшения состояния, и подчеркиваем необходимость консультации в случае отклонений от намеченных сроков. Мы заверяем клиентов в том, что если в течение определенного времени не наступит объективное улучшение состояния, методика терапии будет пересмотрена.

Клиенты часто интересуются инструкциями относительно правильного применения лекарственных средств, вводимых перорально и парентерально. Размер, форма и вкус лекарственных препаратов, применяемых перорально, оказывают большое внимание на готовность клиента к выполнению рекомендаций и реакцию пациента. Поэтому наиболее логичным первым шагом является демонстрация порядка применения медикаментов. Затем мы предоставляем клиенту возможность применить лекарственные средства под нашим наблюдением. В некоторых случаях хозяева не способны давать своим питомцам нужные медикаменты. Эту проблему можно решить путем кратковременной госпитализации пациента или приглашения хозяина вместе со своим питомцем в лечебницу, где будет оказана помощь. Кроме того, мы обсуждаем возможность оказания помощи со стороны членов семьи, друзей или соседей. В случае сомнения в физической способности клиента к выполнению нужного курса лечения мы обсуждаем эту проблему с целью поиска практического решения. Если мы рассматриваем эти трудности как «наши проблемы», а не «их проблемы», мы можем рассчитывать на более высокую готовность к выполнению рекомендаций и на достижение успеха терапии.



Рис. 1. Факторы, снижающие готовность клиента к выполнению рекомендаций

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ ПОВЫШЕНИЯ ГОТОВНОСТИ К СОБЛЮДЕНИЮ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Наиболее широко распространенные причины несоблюдения клиентами рекомендаций врача и предложения по изменению такой ситуации в общем виде показаны на рис. 1 и 2. Во многих ситуациях нереально ожидать соблюдения рекомендаций врача в полном объеме. Часто для нас является приемлемым и неполное соблюдение рекомендаций врача, если только желательный терапевтический результат можно достигнуть в течение соответствующего времени.

Определение факторов, вызывающих неудобства.

Исследования показали, что больные люди в значительной степени готовы принимать лекарства 1 или 2 раза в день, чем 3 раза в день и чаще (Haynes, 1976; Eisen *et al.*, 1990). Исследования также показали, что если больному человеку врач прописывает прием лекарства 2 раза в день, то чаще больной пропускает вечернюю дозу, чем утреннюю. Если изменить схему приема лекарственных препаратов в интересах удобства клиента, то его готовность соблюдать рекомендации врача, скорее всего, повысится. Может оказаться полезным также использование лекарственных препаратов медленного действия. Однако пропуск дозы какого-либо медикамента пролон-

гированного действия может привести к увеличению интервала времени, в течение которого концентрация медикамента в крови, тканях или моче будет ниже оптимальной. Следовательно, клиенту следует разъяснить важность соблюдения рекомендаций по употреблению медикаментов медленного действия. Необходимо также проинформировать его о необходимых изменениях схемы приема медикамента при нарушении предписанного интервала между его приемами (Waeber *et al.*, 1994).

Когда врач не ценит время клиента, это также может снизить готовность последнего к соблюдению рекомендаций. Если клиент вынужден тратить много времени на попытки дозвониться до врача, на повторное обследование или обслуживание в аптеке лечебницы, это оказывает на него угнетающее воздействие и может снизить готовность к выполнению рекомендаций.

Моральная поддержка при необходимости длительного курса лечения. Некоторые медицинские проблемы часто удается решить за неделю или более короткое время. В то же время, в других случаях требуется продолжительная терапия. К сожалению, при необходимости более длительного лечения готовность к выполнению рекомендаций по применению лекарственных препаратов обнаруживает тенденцию к снижению. В действительности,



Рис. 2. Факторы, повышающие готовность клиента к выполнению рекомендаций

результаты некоторых исследований показывают, что готовность к соблюдению рекомендаций снижается уже через 4–5 дней после начала курса лечения (Ellerbeck et al., 1995; Tebbi, 1993; Sackett, 1976).

При необходимости продолжения курса терапии в течение длительного времени повысить готовность клиента к соблюдению рекомендаций часто удается в том случае, если через определенные промежутки времени оказывать ему моральную поддержку и способствовать формированию положительной мотивации. Как правило, плановые повторные обследования и консультации повышают готовность к соблюдению рекомендаций. Во время повторного обследования пациента мы спрашиваем клиента о возможных трудностях, связанных с применением необходимых лекарств. При наличии проблемы мы интересуемся мнением клиента относительно возможных корректировок схемы лечения. Если отсутствует необходимость в повторном визите к врачу, мы поручаем одному из наших сотрудников периодически звонить клиенту и интересоваться, улучшается ли состояние здоровья пациента в соответствии с ожиданиями, а также выяснять возможные проблемы, связанные с применением лекарственных препаратов.

Напоминания забывчивым клиентам. Некоторым хозяевам домашних животных, забывающим давать медикаменты своим питомцам в назначенное время, можно действительно помочь за счет индивидуального подхода к определению интервалов между приемами препарата с учетом образа жизни клиента. Один из эффективных методов заключается в том, чтобы класть лекарства рядом с предметами, которыми клиент обычно пользуется ежедневно примерно в то время, когда необходимо давать лекарства (например, после применения утренней дозы лекарства поставить пузырек с вечерней дозой рядом с зубной щеткой или после приема вечерней дозы поставить пузырек с утренней дозой рядом с ключами от машины или чашкой, из которой утром пьют кофе). Для обеспечения своевременного применения лекарств в течение длительного времени целесообразно использовать специальные лотки для таблеток, которые можно приобрести в аптеке. Один раз в неделю клиент может положить нужный медикамент в каждую из семи ячеек, соответствующих определенному дню недели. При использовании такого метода можно быстро убедиться в том, что каждая доза была применена своевременно. Если лекарство необходимо принимать 3 раза в день или чаще, мы рекомендуем использовать лотки с 28 ячейками (4 ячейки на каждый день).

Устранение недоразумений. В значительной степени нежелание клиента соблюдать предписанные рекомендации связано с тем, что он не понимает нечеткие инструкции, получаемые от врача (Elliot, 1994). Такие недоразумения часто происходят вследствие того, что разные люди по-разному понимают, казалось бы, общепринятые термины. Например, как вы поймете надпись на упаковке, согласно которой необходимо давать больному четыре капсулы 4 раза в день? Означает ли это, что нужно давать через каждые 6 часов по 4 капсулы или по одной капсуле через каждые 6 часов? Значит ли это, что необходимо прерывать работу или сон, чтобы

придерживаться жесткой схемы приема медикамента через каждые 6 часов? Если на упаковке написано, что лекарство следует давать 3 раза в день, означает ли это, что интервалы между приемами должны составлять ровно 8 часов или лекарство можно давать утром, в обед и вечером? В чем заключаются преимущества и недостатки определения схемы приема лекарственного средства с учетом индивидуальных потребностей клиента по сравнению с идеальной схемой, основанной на фармакодинамике препарата?

Некоторые недоразумения возникают вследствие событий, отвлекающих внимание клиента или ветеринара. Особенно часто это происходит в том случае, когда пациента выписывают из лечебницы и передают хозяину до того, как тот получит необходимые инструкции. Это часто происходит, к примеру, когда маленькие дети сопровождают своих родителей и отвлекают их внимание.

После обсуждения и определения необходимых интервалов между проведением предписанных терапевтических мероприятий мы вместе с клиентом анализируем схему лечения в целом. При этом мы часто просим клиента описать конкретную схему реализации терапевтических мероприятий. Кроме того, даем конкретные письменные указания, а иногда составляем простую таблицу, где указаны необходимые медикаменты и время их применения. Наш опыт показывает, что самая лучшая память слабее самых бледных чернил.

Упрощение сложных схем лечения. Сложности могут возникнуть в том случае, если врач прописывает несколько различных лекарственных средств, в особенности если их следует принимать через неодинаковые интервалы времени, а также при частых изменениях назначаемых медикаментов или их дозировки. Применение лекарственных препаратов через различные промежутки времени, как правило, усложняет проблему и увеличивает вероятность побочных действий. Для повышения готовности к соблюдению предписаний врача мы рекомендуем: 1) использовать минимальное количество различных лекарственных средств, 2) назначать минимальные эффективные дозы, 3) применять медикаменты как можно реже, только когда это действительно необходимо. В случае применения нескольких лекарственных препаратов мы используем карту медикаментозного лечения (таблица 1). Выписки из истории болезни вместе с картами медикаментозного лечения можно распечатывать на компьютере. После маркировки лекарственных препаратов мы заполняем пустые графы карты для каждого медикамента и делаем необходимые пояснения клиенту. Кроме того, даем необходимые указания или делаем напоминания. Дата следующего приема может быть определена в это время или при оплате клиентом пребывания пациента в лечебнице.

Учет побочных действий медикаментов. Мы, ветеринары, склонны переоценивать пользу прописываемых нами лекарственных препаратов и недооценивать связанную с ними опасность. При появлении необъяснимых клинических симптомов после начала применения новых методов терапии клиенты могут отказаться от выполнения дальнейших необходимых рекомендаций

Таблица 1. Протокол лечения с рекомендациями относительно терапии старой кошки с полиурией и хронической почечной недостаточностью в умеренной форме, осложненной пиелонефритом *Escherichia coli*

Ежедневная лекарственная терапия	06.00–09.00	11.00–13.00	16.00–19.00	21.00–23.00
Предписанная диета для кошек Консервы для кошек	1/2 банки		1/2 банки	
Ацетат кальция	150 мг вместе с пищей		150 мг вместе с пищей	
Цитрат калия	200 мг перорально		200 мг перорально	
Энрофлоксацин				12,5 мг перорально
Амлодипин	3 мг перорально			
Дополнительная терапия				
Эритропозетин — подкожная инъекция 2 раза в неделю, 500 ед. Лактатный раствор Рингера — подкожная инъекция 1 раз в неделю, 150 мл. Повторное обследование 6 июня в 10.00.				

врача, если сочтут, что побочные действия связаны с применением лекарственного средства (Short, 1993; Ellerbeck et al., 1995). Для решения этой проблемы целесообразно составить список наиболее важных побочных реакций, а также определить вероятность их возникновения и порядок действий, которые следует предпринимать в случае их проявления. Мы считаем, что целесообразно различать побочные действия, просто «доставляющие неприятность», и побочные действия, которые могут принести вред. Лучше всего избегать обсуждения каждого потенциального побочного действия, поскольку это может усилить беспокойство, которое может испытывать клиент. Компьютерные программы позволяют при вводе названия какого-либо медикамента выводить на дисплей информацию о его побочных действиях. Главное заключается в том, что клиенты будут в большей степени готовы следовать рекомендациям, если проинформировать их о том, чего ожидать и как поступать в случае, если произойдет непредвиденное.

Оценка вероятности успеха и неудач. Если велика вероятность быстрого улучшения состояния пациента, но только при условии постоянного применения лекарственных препаратов (например, инсулина в случае сахарного диабета), это необходимо четко объяснить клиенту. Мы также рекомендуем, чтобы такая информация в рукописном или напечатанном виде прилагалась к лекарственным средствам. В случае незначительной вероятности обнаружения положительной реакции на применение лекарственного средства мы информируем клиента о порядке верификации положительной реакции (то есть повторный клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ бактериальной культуры мочи, анализ глюкозы крови).

Как сделать так, чтобы дорогостоящие методы терапии стали доступными для клиентов? Серьезной проблемой является недостаточная готовность клиента к соблюдению рекомендаций врача из-за высокой стоимости лекарственных препаратов и назначенного курса лечения в целом. Очень важно, чтобы ветеринар понимал, в какую сумму обойдутся клиенту услуги врача и лекарственные средства. Чем точнее и конкретнее диагноз, тем больше вероятность выбора лекарственных препаратов, затраты на которые полностью оправдаются. Например, выбор недорогого, но эффективного антибиотика для продолжительного курса терапии бактериального

пиелонефрита в некоторых случаях возможен только при том условии, что выбор производится на основе результатов исследования бактериальной культуры и антимикробных тестов. Без соответствующих исследований невозможно определить чувствительность микроорганизма к антибиотику, вследствие чего врач может выбрать дорогостоящее антимикробное средство широкого спектра действия.

В случае если нужное лекарственное средство слишком дорого, следует изучить возможность использования менее дорогих лекарств общего типа при условии, что их эффективность подтверждена на практике. Если стоимость лекарств имеет большое значение, можно выбрать не дорогие препараты пролонгированного действия, а менее удобные, но и более дешевые медикаменты быстрого действия. Такие решения могут поставить перед врачом этическую проблему. Что лучше прописывать: специальное ветеринарное средство или препарат, используемый при лечении людей, если последний значительно дешевле? Где клиент должен приобретать медикаменты: в ветеринарной лечебнице или специализированных аптеках, торгующих со скидками? Эти непростые вопросы оказывают влияние на пациента, клиента и ветеринара.

Назначение времени приема у врача. Если наблюдение за состоянием пациента необходимо продолжить в лечебнице, лучше заранее договариваться о том, чтобы клиенты приходили в назначенное время (Murray, 1996). Одним из способов достижения этой цели является назначение времени приема при оплате клиентом счета. Можно также приложить к выписному эпикризу листок с напоминанием о времени следующего приема. Если в период последующего врачебного наблюдения требуется проведение лабораторных исследований проб, передаваемых клиентами, соответствующую информацию можно внести в компьютерную базу данных лечебницы в момент оплаты счета. Большинство систем программного обеспечения позволяют при составлении счета за оказанные услуги программировать последующую выдачу листков с напоминанием или телефонные звонки с напоминанием о времени приема. Для организации последующего врачебного наблюдения можно также использовать обычный календарь или карточки для записок.

Как сделать непослушных пациентов послушными. Одной из важных причин вынужденного отказа от

соблюдения рекомендаций является сопротивление домашних животных своим хозяевам, когда те пытаются давать им прописанные медикаменты. Клиентам необходимо подробно показать порядок применения лекарственного средства. Это имеет особую важную роль при лечении кошек (из-за их когтей) или потенциально агрессивных собак. Возможно, возникнет потребность в обсуждении с клиентом конкретных приспособлений, используемых для введения лекарственных препаратов (специальные щипцы для таблеток, пипетки) или проведения терапевтических процедур. Клиентов также можно обучить различным методикам, которые помогут избежать проблем в будущем. Например, некоторые клиенты не знают, что глазные капли определенного вида при непосредственном попадании на роговицу вызывают боль, в особенности при воспалении глаза. Естественно, что животное начинает заранее проявлять чувство беспокойства и постепенно становится все более непослушным. В такой ситуации целесообразно показать клиенту, как закапывать лекарство в нижний свод или на дорсальную склеру. Применение лекарства таким способом вызывает у пациента меньше беспокойства. Кроме того, сразу после применения медикамента можно дать животному лакомство или поощрить его в какой-либо другой форме. Минимизация боли и поощрение пациента скорее всего увеличат его послушание.

Широко распространенной проблемой является сопротивление животных при применении медикаментов пероральным путем. Размер, форма и вкус препарата, предназначенного для перорального употребления, могут оказать сильное влияние на готовность клиента к соблюдению предписанных рекомендаций, а также на послушание со стороны пациента. Для решения этой проблемы таблетки можно подмешивать в пищу. Однако некоторые домашние животные обладают удивительной способностью обнаруживать таблетки и игнорировать их. Для решения этой проблемы можно прибегнуть к своеобразной игре. Приготовьте примерно 5 кусков пищи, которую животное очень любит. Куски должны быть такого размера,

чтобы животное могло проглотить их сразу. Дайте пациенту один кусок. После того как он будет съеден, дайте еще один кусок (можно давать пищу в качестве поощрения за выполнение команды). Целью игры является снижение недоверия со стороны пациента, чтобы тот спокойно ел эту пищу. Поместите таблетку или капсулу в третий кусок и дайте его животному. После этого сразу предложите четвертый кусок. Большинство животных быстро проглотит третий кусок, чтобы получить четвертый. И, наконец, похвалите животное и дайте в качестве поощрения еще один кусок пищи.

Литература

- Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, et al: The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 150:1881, 1990.
- Ellerbeck E, Khallaf N, El Ansary KS, et al: Caretaker compliance with different antibiotic formulations for treatment of childhood pneumonia. *J Trop Pediatr* 41:103, 1995.
- Elliott WJ: Compliance strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 3:271, 1994.
- Haynes RB: A critical review of the determinants of patient compliance with therapeutic regimens. In: Sackett D, Haynes RB, eds: *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1976, p. 26.
- Hungerbuhler P, Bovet P, Shamlaye C, et al: Compliance with medication among outpatients with uncontrolled hypertension in the Seychelles. *Bull World Health Organ* 73:437, 1995.
- Murray MJ, LeBlanc CH: Clinic follow-up from the emergency department: Do patients show up? *Ann Emerg Med* 27:56, 1996.
- Sackett DL: The magnitude of compliance and non-compliance. In: Sackett DL, Haynes RB, eds: *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1976, p. 9.
- Short D: The art of good prescribing. *Br J Hosp Med* 50:609, 1993.
- Tebbi CK: Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer suppl* 71:3441, 1993.
- Waerber B, Erne P, Saxenhofer H, et al: Use of drugs with more than a twenty-four-hour duration of action. *J Hypertens* 12 (suppl 8): S67, 1994.
- Weinstein AG: Clinical management strategies to maintain drug compliance in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 74:304, 1995.

Систематическая регистрация, учет и оценка побочных действий лекарственных препаратов

Дон МЕРТОН БУТ

Успешное применение фиксированных схем приема медикаментов (например, в соответствии с рекомендациями на упаковке) в большинстве случаев зависит от клинической реакции пациента на препарат. Фиксированные схемы приема лекарственных средств предназначены для поддержания концентрации препарата в плазме в пределах терапевтического диапазона, то есть для достижения нужного эффекта и предотвращения токсичности. Опыт показывает, что наибольший успех достигается

в том случае, когда рекомендованные схемы приема препаратов основаны на научных исследованиях фармакокинетики, проведенных на популяции нормальных взрослых животных, относящихся к тем видам, для которых предназначался препарат. Однако для многих лекарственных препаратов отмечалась ярко выраженная индивидуальная изменчивость (в рамках одного вида). Более важную роль играет тот факт, что пациент ветеринара, получающий конкретное лекарственное средство,

редко соответствует вышеуказанным критериям. Как правило, пациент болен и часто его лечат с применением более чем одного препарата. Все факторы, определяющие распределение лекарственных препаратов в организме у больного пациента, могут изменяться. Физиологические, патологические и фармакологические факторы могут столь сильно изменить процесс распределения лекарства в организме, что это приведет к неудачному завершению курса лечения или возникновению неблагоприятных реакций. Изменения в метаболизме и выведении лекарственных средств в зависимости от возраста, пола, характера заболевания или взаимодействия препаратов друг с другом являются важными факторами, приводящими к повышению или снижению значения концентрации препаратов в плазме по сравнению с ожидаемым. Иногда для компенсации воздействия некоторых из указанных факторов разрабатываются специальные схемы приема лекарственных препаратов. В качестве примера можно привести различные схемы приема лекарственных препаратов для кошек (например, аспирин, некоторые антимикробные средства) и использование значения площади, а не веса тела, для разработки схем приема лекарств с большим потенциалом токсичности (например, противораковые препараты). К сожалению, влияние различных факторов на распределение лекарств в организме часто является непредсказуемым, и их наличия или воздействия на индивидуального пациента нельзя предположить или избежать, несмотря на самые современные методы составления схем приема препаратов.

Если специалист считает, что реакция пациента на какой-либо препарат является аномальной вследствие недостаточной эффективности или токсичности, то для изменения дозировки, как правило, используют метод проб и ошибок. Несмотря на то, что такой подход вполне адекватен в том случае, когда легко установить клиническую эффективность препарата (например, анестетики) или когда препарат достаточно надежен (например, большинство антибиотиков), он не эффективен и потенциально опасен, когда: 1) нет возможности определить реакцию на препарат, 2) лекарственное средство недостаточно надежно (например, дигоксин) или 3) когда состояние пациента вызывает тревогу за его жизнь (например, конвульсии или септицемия). Систематическая регистрация, учет и оценка побочных действий лекарственных препаратов позволяет разработать эффективную и безопасную схему лечения конкретных пациентов. Такая система контроля может использоваться с целью определения соответствия значения концентрации препарата в плазме значениям, характерным для терапевтического диапазона, что увеличивает возможность своевременно изменения схемы лечения.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ, УЧЕТА И ОЦЕНКИ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Клинические показания

Систематическая регистрация, учет и оценка побочных действий препаратов (терапевтический контроль действия лекарственных средств) показаны в тех случаях, когда ожидаемый терапевтический эффект определенного препарата: 1) не наблюдается (например, частота сердеч-

ных сокращений недостаточно снизилась у пациента, принимающего дигоксин; у пациента с эпилепсией после применения противосудорожных препаратов продолжают приступы) или 2) недостаточно ярко выражен (например, уменьшение частоты приступов судорог у пациента в случае, если промежутки между ними были длительными, или коррекция гипотиреоза или гипертириоза), а также 3) при подозрении на неблагоприятную реакцию (когда токсичность обусловлена высокой концентрацией препарата в плазме — например, у пациента, принимающего дигоксин, наблюдается анорексия или у пациента, принимающего противосудорожные средства, отмечается слабость). Кроме того, метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов можно использовать с целью определения достижения оптимальной терапевтической концентрации препаратов, применяемых для лечения болезней, опасных для жизни пациента, а также когда для изменения дозировки метод проб и ошибок является неприемлемым (например, назначение противосудорожных лекарственных препаратов для лечения пациента, предрасположенного к эпилепсии, или применение аминогликозидов для лечения пациента, страдающего септицемией). Если ожидается постоянное применение лекарственных средств, метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов можно использовать для определения эффективных значений концентрации препаратов в плазме. Намеченное значение концентрации препаратов в плазме можно использовать впоследствии в случае изменения фармакокинетики организма пациента в течение периода приема препарата вследствие прогрессирования заболевания или его успешного лечения, изменений окружающей среды, возрастных изменений или взаимодействия между различными лекарственными веществами (например, фенobarбитал, а также препараты, используемые для стимуляции щитовидной железы).

При помощи метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов можно также обнаружить неожиданное повышение токсичности вследствие взаимодействия лекарственных веществ, например, индуцированную энрофлоксином токсичность теofilлина или индуцированную хлорамфениколом токсичность фенobarбитала. Мониторинг лекарственных средств также используется для определения степени готовности хозяина животного соблюдать предписанные рекомендации, которая может снизиться в результате отсутствия успеха терапии или при появлении неблагоприятных реакций.

Характеристики контролируемых лекарственных препаратов

Лекарственные средства, в отношении которых наиболее целесообразно применять метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий, как правило, в той или иной степени имеют следующие свойства: 1) сильная токсичность в сочетании с недостаточно четко определенным сроком действия (например, противосудорожные средства), 2) непропорциональная зависимость реакции от дозы, при которой незначительное увеличение дозы может привести к явному усилению желательной или нежелательной реакции (например,

мер, теофиллин), 3) нелинейная фармакокинетика, которая может привести к быстрому накоплению лекарственного вещества в токсических дозах, 4) узкий терапевтический диапазон (дигоксин), 5) выраженная индивидуальная фармакокинетическая изменчивость, увеличивающая изменчивость взаимоотношения между дозировкой и концентрацией препарата в плазме (например, фенobarбитал) и 6) отсутствие данных об особенностях распределения конкретного препарата в организме животного конкретного вида (например, фенobarбитал в организме хорька).

При помощи метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов можно контролировать не все препараты. Кроме того, необходимо соблюдать определенные критерии. Во-первых, реакция пациента на лекарственные средства должна соответствовать концентрации препарата в плазме. Во-вторых, необходимо исследовать свойства всех активных метаболитов и характеристики лекарственного средства, от которого они были образованы, в случае если от активных метаболитов в значительной степени зависит желательная фармакологическая реакция. В-третьих, для конкретных видов животных и конкретных болезней необходимо определить фактический терапевтический или токсический диапазон. Как правило, на животных не проводились клинические испытания с целью определения терапевтических диапазонов. В большинстве случаев при определении терапевтического диапазона ветеринары руководствуются практикой лечения соответствующих болезней у людей. В-четвертых, фармакокинетические свойства лекарства необходимо определить для большой популяции животных, для которых это лекарство предназначено, с целью обеспечения нормального диапазона для предсказанных фармакокинетических параметров. В-пятых, необходимо, чтобы лекарственное вещество можно было обнаружить в относительно небольшой пробе сыворотки. Необходимо также наличие аналитических методов для быстрого и точного обнаружения лекарственного вещества в плазме. Методы должны быть специфичными для конкретного лекарственного средства. Необходимо, чтобы они позволяли устанавливать отличия лекарственных препаратов от других соединений, представляющих интерес, в том числе неактивных метаболитов. В-шестых, результаты анализа лекарственного вещества должны быть достоверными для видов, представляющих интерес (или необходимо предоставить контрольные образцы сыворотки животного того же вида, не содержащей лекарственного вещества, для сравнения с пробой, содержащей интересующий препарат). В-седьмых, стоимость аналитического метода должна быть доступной.

К лекарственным веществам, соответствующим вышеуказанным критериям, в отношении которых в ветеринарной практике успешно применялся метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий, относятся некоторые противосудорожные средства (фенobarбитал, примидон, бромид калия, некоторые бензодиазепины), противомикробные средства (аминогликозиды, гентамицин, амикацин), кардиотонические препараты (дигоксин, прокаинамид, лидокаин, квинидин), а также теофиллин (таблица 1). Несмотря

на то, что тироидные гормоны (гормоны щитовидной железы) имеют эндогенное происхождение, при экзотическом изменении их концентрации возникает необходимость применения метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ, УЧЕТА И ОЦЕНКИ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Влияние периода полувыведения лекарства на систематическую регистрацию, учет и оценку побочных действий лекарственных средств

После решения об изучении свойств лекарственного средства необходимо ответить на некоторые вопросы. Через какой промежуток времени после начала применения лекарства необходимо приступить к контролю его действия? Достаточно ли одной пробы плазмы или необходимо брать две пробы? Через какое время после применения лекарства необходимо брать пробу? Каким образом следует проводить взятие пробы? Ответы на первые три вопроса главным образом зависят от соотношения периода полувыведения лекарственного средства и интервала между его приемами. При этом лекарственные средства с продолжительным и коротким периодом полувыведения являются диаметрально противоположными.

Лекарственные средства с продолжительным периодом полувыведения по сравнению с интервалом между приемами препарата

Как правило, метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов не следует применять до стабилизации значения концентрации лекарственного средства в плазме у пациента. Данный показатель находится в стабильном состоянии, когда количество поступившего в организм лекарственного вещества равно количеству выведенного из организма препарата. Стабильность этого показателя имеет важное значение для лекарств, накапливающихся в организме при повторном применении, поскольку пиковое значение концентрации препаратов в плазме в период стабильности превышает значение концентрации после приема первой дозы. Лекарственное вещество накапливается в плазме, если период полувыведения больше, чем интервал между приемами лекарственного средства. Например, период полувыведения фенobarбитала из организма большинства животных составляет около 72 часов. Если давать этот препарат через каждые 12 часов, то животное получит 6 доз (6×12 часов) до того момента, когда 50% первой дозы будет выведено из организма. В этом случае лекарственное вещество начинает накапливаться в организме. Сравнение значения концентрации препарата в плазме со значением концентрации этого препарата после принятия первой дозы называется *коэффициентом аккумуляции*. Количество аккумулярованного лекарственного вещества зависит от того, насколько период его полувыведения превышает интервал между приемами. Коэффициент аккумуляции лекарственного вещества, период полувыведения которого равен интервалу между приемами, составит 2 (то есть в стабильном состоянии пиковое значение концентрации препарата в плазме будет в два раза больше, чем концен-

Таблица 1. Лекарственные препараты, в отношении которых в ветеринарной практике применялся метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий

Препарат	Обычная дозировка	Интервал (ч)	Терапевтический диапазон	Объем распределения (л/кг)	Период полувыведения	Время до стабильного состояния	Номер пробы
Амикацин (для собаки)	7–20	12–24	2–25	0,25	1–2 ч	1 день	2 (только пластик)
Аспирин (для собаки) (для кошки)	10 мг/кг 10 мг/кг	8–12 72	50–100 мкг/мл	0,19 0,19	8 ч 38 ч	40 ч 8 дней	1
Бензодиазепин (для собаки)	1–2 мг/кг		100–200 нг/мл *		< 8 ч	1 день	2
Дигоксин (для собаки) (для кошки)	0,011 мг/кг 0,008 мг/кг	12 12–24	0,9–3,0 нг/мл 0,9–2,0 нг/мл	19 14,5	31,3 ч 33,5 ч	7 дней 7 дней	1–2 ** (только стекло)
Гентамицин (для собаки)	2–8 мг/кг	12–24	0,5–1,5 мкг/мл т	0,3–0,4	0,9–1,3 ч	6,5 ч	1–2
Фенобарбитал (для собаки)	2 мг/кг	12	14–45 мкг/мл	0,7	32–75 ч	14–16 дней	1–2 ***
КВГ ¹ (для собаки)	15–20 мг/кг	12–24	1,0–3,5 мг/мл	–	24 дня	2–3 месяца	1
Примидон **** (для собаки) (для кошки)	11–25 мг/кг 11–20 мг/кг	12–24	Зависит от фенобарбитала ***	0,7	6,1 ч	14–16 дней	1–2
Прокаинамид (для собаки)	15 мг/кг	12		1,4–2,1	2,9 ч	15 ч	1–2
Хинидин (для собаки) (для кошки)	6–20 мг/кг не рекомендуется		2,5–5,0 мкг/мл	2,9 2,2	5,6 ч 1,9 ч	28 ч 10 ч	1–2
Теофиллин (для собаки) (для кошки)	7–11 мг/кг 4 мг/кг		10–20 мкг/мл	0,82 0,46	5,7 ч 7,9 ч	29 ч 40 ч	1–2 *****

* Значение 600 нг/мл отмечено для людей. Производится анализ всех бензодиазепинов (исходные и метаболиты) в зависимости от интервала между приемами лекарственного средства. При использовании лекарственных веществ с очень коротким периодом полувыведения в пробе, забранной при минимальной концентрации, может не оказаться анализируемого препарата. Необходимо, чтобы между временем взятия проб с пиковой и минимальной концентрацией прошло от 1 до 2 предполагаемых периодов полувыведения лекарственного средства.

** При коротком периоде полувыведения.

*** При трудноконтролируемых приступах судорог рекомендуется производить взятие проб как при пиковой, так и при минимальной концентрации.

**** В зависимости от концентрации фенобарбитала.

***** Для препаратов медленного действия может быть достаточно одной пробы.

1 - Калия бромид

трация после принятия первой дозы). Коэффициент аккумуляции лекарственного средства, применяемого через промежутки времени, равные $1/2$ периода полувыведения, составит 3. При применении лекарства через интервалы, составляющие $1/3$ периода полувыведения, коэффициент аккумуляции составит 4 и т. д. В случае применения нескольких лекарственных препаратов значения концентрации препарата в плазме составит 50% значения в стабильном состоянии по истечении одного периода полувыведения, 75% — по истечении двух периодов полувыведения, 87,5% — по истечении трех периодов полувыведения и т. д. Таким образом, независимо от лекарственного средства значение концентрации в стабильном состоянии достигается только по истечении 4 или 5 периодов полувыведения после начала применения фиксированной схемы приема препарата. При любом изменении первоначальной схемы приема (дозировка, частота или способ применения) значение концентрации препарата в плазме в стабильном состоянии будет вновь достигнуто по истечении такого же времени (то есть через 4 или 5 периодов полувыведения). Оценивать эффективность лекарства целесообразно лишь после достижения стабильного состояния, поскольку лишь в этом случае будут достигнуты максимальные и мини-

мальные значения концентрации препарата и, тем самым, максимальная реакция. Значение максимальной и минимальной концентрации препарата в стабильном состоянии также зависит от периода полувыведения. Если период полувыведения лекарственного средства значительно превышает интервал между его приемами, максимальное и минимальное значения концентрации вряд ли будут сильно различаться (например, если период полувыведения составляет 72 часа, в течение 12-часового интервала между приемами будет выведено незначительное количество фенобарбитала). Несмотря на то, что концентрация препарата в плазме в определенной степени изменяется в течение интервала между приемами препарата в стабильном состоянии, пиковое и минимальное значения концентрации в промежутках между приемами препарата в стабильном состоянии остаются постоянными (рис. 1).

Во многих случаях целесообразно внимательно следить за концентрацией препарата для обеспечения достижения в стабильном состоянии безопасных, но эффективных значений концентрации. Такое наблюдение имеет большое значение при лечении пациентов, у которых бывают припадки и которые получают лекарство с большим периодом полувыведения. Определение будущей концен-

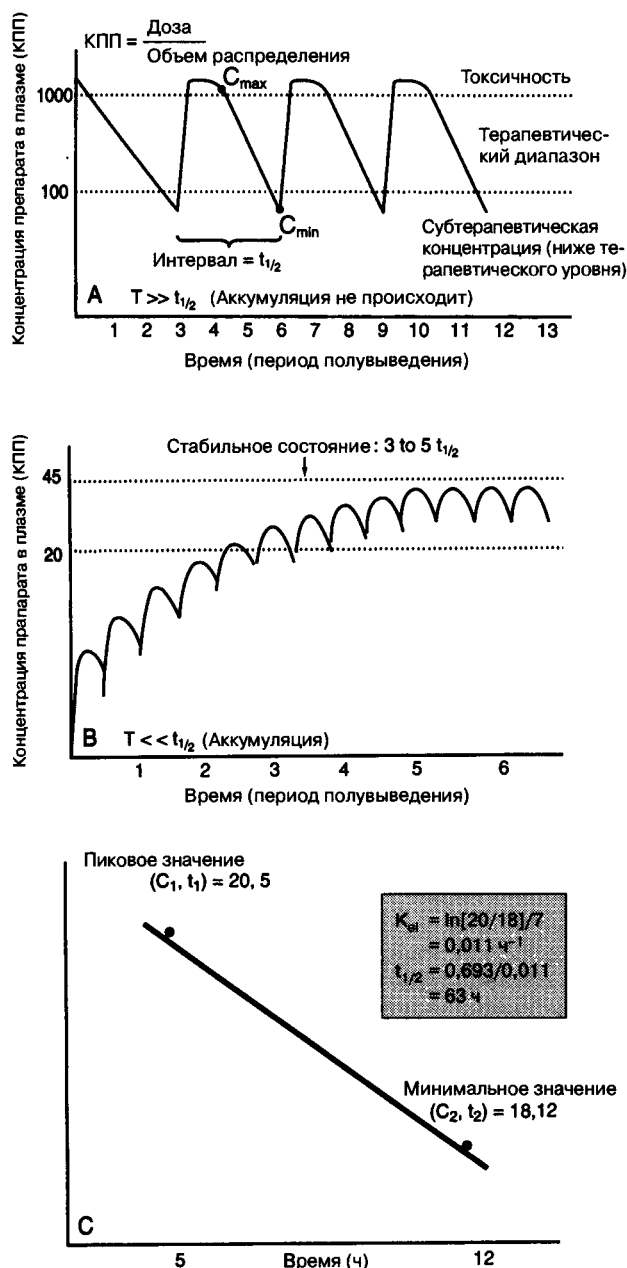


Рис. 1. Кривые зависимости концентрации лекарственного вещества от времени при экстравазальном введении нескольких доз. Терапевтический диапазон лекарственного вещества определяется его максимальной концентрацией ($C_{\max}$), при превышении которой увеличивается опасность токсичности, и минимальной концентрацией ($C_{\min}$), ниже уровня которой не следует опускаться, чтобы не поставить под угрозу успех лечения. Степень аккумуляции определяет концентрацию лекарственного вещества в стабильном состоянии и зависит от интервала между приемами препарата T и периода его полувыведения ($t_{1/2}$). Если интервал между приемами лекарственного средства превышает период его полувыведения (А), то оно вряд ли будет накапливаться в организме, поскольку большая часть препарата будет выводиться в течение интервала между его приемами. Если же интервал между приемами лекарственного средства будет меньше периода его полувыведения, то препарат будет накапливаться, потому что большая его часть останется в организме к моменту введения следующей дозы. Стабильное состояние наступает по истечении 5 периодов полувыведения, когда количество лекарственного вещества, введенного в течение одного интервала между приемами препарата, будет равно объему дозы, попадающей в большой круг кровообращения. Значение периода полувыведения лекарственного вещества можно определить на основании пиковой ($C_{\max}$) и минимальной ($C_{\min}$) концентрации плазмы (С).

Метод наблюдения за концентрацией препарата в плазме можно также использовать при необходимости мгновенного достижения значения концентрации препарата, типичного для стабильного состояния. Для достижения терапевтического значения концентрации препарата в плазме можно применить ударную дозу вещества (см. рис. 1В). Ударная доза, необходимая для достижения известной терапевтической концентрации препарата, зависит от объема распределения (V_d) этого препарата в организме пациента (таблица 2) и намеченной концентрации (таблица 1). Хотя ударная доза может уменьшить время, которое требуется для достижения максимального воздействия, опасность неблагоприятной реакции на медикамент более реальна, поскольку организм не имеет времени для приспособления к препарату. Таким образом, ударные дозы, как правило, не рекомендуются для лекарственных средств с незначительным терапевтическим индексом, например для дигоксина. Однако применение ударной дозы допускается в случае необходимости, если речь идет о более безопасных лекарствах (например бромид, фенobarбитал). В случае применения ударной дозы поддерживающая доза может оказаться слишком высокой или слишком незначительной. Однако потребность в изменении поддерживающей дозы иногда становится явной только после наступления стабильного состояния (то есть по истечении 3–5 периодов полувыведения). В случае использования ударных доз метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов следует применять после полного введения ударной дозы для определения базового значения, а затем применить вновь по истечении одного периода полувыведения (для бромид — от 24 до 30 дней), чтобы поддерживающей дозы было достаточно для поддержания в плазме концентрации препарата, достигнутой ударной дозой. Если характеристики второй пробы (забранной по истечении одного периода полувыведения) недо-

трации бромид в стабильном состоянии (2 или 3 месяца) может оказаться эффективным способом предотвращения припадков в течение этого периода. В таких случаях значение концентрации препарата в плазме можно измерять по истечении приблизительно одного периода полувыведения, известного для популяции. Концентрация препарата в плазме в это время должна составлять около 50% концентрации в стабильном состоянии. В любом случае дозу можно заблаговременно изменить, не ожидая получения значения концентрации препарата в плазме для стабильного состояния. Такой подход целесообразен для оценки действия фенobarбитала (период полувыведения до 5 дней; стабильное состояние через 2–3 недели) и в особенности для бромид (период полувыведения 24 дня; стабильное состояние через 2–3 месяца).

статочно приближаются к характеристикам первой пробы (забранной после применения ударной дозы), можно изменить поддерживающую дозу, не ожидая наступления стабильного состояния и потенциальных неблагоприятных реакций на препарат.

Лекарственные средства с незначительным периодом полувыведения по сравнению с интервалом между приемами препарата

У многих лекарственных средств период полувыведения намного меньше, чем интервал между приемами препарата. В случае использования таких препаратов аккумуляция не происходит или происходит в незначительном объеме, и концепция стабильного состояния, возможно, не имеет значения. Если период полувыведения меньше, чем интервал между приемами лекарственного средства, реакцию на препарат часто можно оценить по первой дозе (или по истечении достаточного времени для проявления симптомов болезни или реакции организма). Например, многие антимикробные средства (в частности, аминогликозиды) с периодом полувыведения менее двух часов (например, амиокоцин у собак) применяются с интервалом 8–12 часов. Таким образом, к моменту введения следующей дозы пройдет от 4 до 6 периодов полувыведения, и в организме останется менее 5% дозы. При такой схеме приема лекарственного средства амиокоцин не будет накапливаться в плазме и не будет достигнуто равновесие стабильного состояния.

Метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов целесообразно использовать в отношении этих препаратов для обеспечения и поддержания на достаточном уровне терапевтической концентрации, а также предотвращения токсической концентрации на протяжении отдельно взятого интервала между приемами препарата. При использовании лекарств с коротким периодом полувыведения концентрация препаратов в плазме может резко изменяться между приемами лекарственного средства. Диапазон изменения будет значительно выше для лекарств с более коротким периодом полувыведения. Концентрация лекарственного вещества в плазме может становиться токсической после каждой дозы, а затем опускаться ниже минимального значения эффективной концентрации перед приемом следующей дозы. При увеличении дозы повышается опасность достижения токсической концентрации после приема лекарства. Уменьшение дозы, с другой стороны, увеличивает вероятность неудачного исхода лечения. В подобных случаях для уменьшения колебаний такого рода необходимо изменить интервал между приемами препарата. Новое значение интервала между приемами лекарственного средства следует определять не только на основании значения периода полувыведения препарата, но и с учетом других его побочных действий. Для некоторых лекарственных веществ интервалы между приемами препарата могут быть более продолжительными, чем ожидается, что обусловлено периодом полувыведения. Для тех лекарственных средств (аминогликозиды и многие другие антибиотики), чье действие проявляется и при отсутствии препаратов в плазме, интервал не следует изменять, даже если значение дозы выходит за пределы терапевтического диапазона в течение интервала между приемами препарата. В ор-

Таблица 2. Формулы расчета необходимых данных для составления схем приема лекарственных препаратов

Постоянная скорость выведения	$K_{el} = \ln(C_1/C_2)/(t_2 - t_1)$
Период полувыведения лекарственного средства	$T_{1/2} = 0,693/k_{el}$
Максимальное время, которое может пройти между применением доз	$T_{max} = \ln(C_{max}/C_{min})/K$
Количество лекарственного вещества, которое необходимо ввести в течение одного интервала между приемами препарата	$D_{M,max} = (V_d/F) \cdot (C_{max} - C_{min})$
Доза в единицу времени	$D_{M,max}/T_{max}$
Доза в течение каждого интервала	$D_{M,max} \cdot \text{интервал} / T_{max}$
Ударная доза	$D_L = (V_d/F) \cdot C_{ss,max}$
Коэффициент аккумуляции	$1/(1 - [1/2]^Z)$

C_{max} — максимальное (пиковое) значение концентрации препарата в плазме; C_{min} — минимальное значение концентрации препарата в плазме; $C_{ss,max}$ — максимальное (назначенное) значение концентрации препарата в плазме; V_d — объем распределения лекарственного вещества (л/кг); F — биологическая доступность (100% при IV); Z — $T/t_{1/2}$ (интервал/период полувыведения)

ганизме животных, находящихся в нормальном состоянии, аминогликозиды нельзя будет обнаружить при соблюдении 12-часового, а еще лучше — 24-часового интервала между приемами лекарственного средства. Однако эти препараты сохраняют свою эффективность, потому что их постантибиотическое действие позволяет выдерживать относительно продолжительный (и удобный) интервал между приемами препарата, несмотря на короткий период полувыведения.

Для некоторых лекарственных препаратов терапевтическую концентрацию препарата необязательно контролировать непосредственно перед наступлением стабильного состояния. В качестве примера можно назвать лекарственные вещества, воздействующие на эндокринную систему. Несмотря на то, что период полувыведения тиреоидных гормонов составляет менее 12 часов для собак и кошек, физиологическая реакция на их действие может продолжаться в течение нескольких недель. Таким образом, до момента достижения стабильного состояния (что включает достижение физиологического баланса этого гормона) проходит больше времени, чем 5 периодов полувыведения препарата.

Одно или два взятия пробы?

Количество образцов плазмы, взятие которых производится при применении метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов, зависит от периода полувыведения препарата и цели контроля. Для большинства лекарственных средств значение концентрации препарата в плазме, скорее всего, будет колебаться в течение фиксированного интервала между приемами препарата, если только период полувыведения значительно не превышает интервал между приемами лекарства (как, например, в случае бромида). Минимальная концентрация препарата в течение интервала между его приемами C_{min} (см. рис. 1) наблюдается непосредственно до введения следующей дозы. Этой концентрации соответствует максимальный эффект выведения лекарственного средства (то есть метаболизм и экскреция), наблюдаемый в период между введением доз.

Время наступления пиковой или максимальной концентрации препарата в плазме ($C_{\max}$) после введения определенной дозы менее предсказуемо, чем время наступления минимальной концентрации. Пиковое значение концентрации препарата в плазме зависит от способа применения, скорости абсорбции (если препарат не вводился внутривенно) и скорости распределения по периферийным тканям. Как правило, интерес представляет пиковое значение концентрации, наблюдаемое после достижения препаратом намеченного места воздействия. Для лекарственных веществ, вводимых внутривенным путем, величина $C_{\max}$ зависит от объема распределения препаратов. При введении средства перорально эта величина также зависит от скорости и объема абсорбции препарата.

Для лекарств с продолжительным периодом полувыведения в сравнении с интервалом между приемами пиковое и минимальное значения концентрации не будут значительно различаться в течение интервала между приемами препарата. В большинстве случаев для изменения дозировки таких лекарств достаточно произвести разовое взятие пробы. Для обеспечения согласованности и состоятельности оценки проб плазмы одного и того же пациента, забранных в разное время, автор рекомендует производить взятие пробы с минимальной концентрацией (непосредственно перед введением следующей дозы), поскольку в этом случае не вызывает сомнения правильный выбор времени (то есть минимальная концентрация будет наблюдаться непосредственно перед применением следующей дозы). Взятие разовых проб можно рекомендовать в случае использования препаратов пролонгированного действия (например, теofilлин), поскольку постоянная абсорбция препарата уменьшает заметное различие между пиковыми и минимальными значениями концентрации независимо от периода полувыведения. Взятие отдельных проб можно также производить после применения ударной дозы (например, бромид), поскольку в данном случае целью является определение величины концентрации препарата в плазме после применения ударной дозы.

Соотношение между пиковым и минимальным значениями концентрации препарата в плазме определяется периодом полувыведения препарата. Лекарственные вещества с коротким периодом полувыведения в сравнении с интервалом между приемами имеют различные пиковые и минимальные значения концентрации. При изучении таких лекарственных веществ необходимо производить взятие пробы как в момент пиковой концентрации, так и в момент минимальной концентрации, поскольку разовая проба, забранная в любой момент времени в течение интервала между приемами препарата, не дает какой-либо информации о концентрации в другие моменты времени на протяжении интервала между приемами препарата. Таким образом, преимуществом взятия проб плазмы как в момент пиковой, так и в момент минимальной концентрации препарата является подтверждение наличия минимальной эффективной концентрации ($C_{\min}$) в течение интервала между приемами препарата, при котором концентрация препарата не превышает максимального значения ($C_{\max}$). Взятие по меньшей мере двух проб в течение одного интервала между приемами препарата имеет большое значение, в особенности для лекарственных препаратов с незначительным периодом

полувыведения (в сравнении с интервалами между приемами) и узкий терапевтический диапазон (например, дигоксин). Значения эффективной и токсической концентрации этих препаратов довольно близки, и поэтому высока вероятность неблагоприятных реакций.

Часто для того, чтобы ответить на вопрос, является ли период полувыведения конкретного препарата коротким или продолжительным, требуется произвести взятие проб и при пиковом, и при минимальном значениях концентрации. Для фенobarбитала период полувыведения первоначально может быть намного продолжительнее (например, более 48 часов), чем интервал между приемами лекарственного средства. Однако через несколько месяцев после начала лечения период полувыведения может сократиться (например, даже составить менее 12 часов) для одного и того же пациента вследствие воздействия ферментов, преобразующих лекарственные вещества. Необходимость производить взятие проб при пиковой и минимальной концентрации может быть не столь очевидной в случае, если предполагается продолжительный период полувыведения. В начале применения фенobarбитала целесообразно произвести взятие проб с пиковой и минимальной концентрацией, которые будут взяты за основу для дальнейшего анализа, а затем производить взятие разовых (однократных) проб в случае, если пациент реагирует на применяемые методы терапии. У пациентов, не реагирующих на применяемые методы терапии, необходимо производить взятие проб плазмы, чтобы исключить вероятность незначительного периода полувыведения и неоптимальной (ниже терапевтического уровня) концентрации лекарственного вещества. Наглядным примером опасности, связанной со взятием только разовой пробы, является дигоксин. Токсичность можно определить путем анализа разовой (однократной) пробы, взятие которой было произведено в момент проявления клинических симптомов токсичности. Однако в течение интервала между приемами лекарственного средства токсичность и эффективность можно подтвердить только при взятии двух проб (при пиковой и минимальной концентрации). Для дигоксина характерен период полувыведения от 12 часов (для которого показан 12-часовой интервал между приемами лекарственного средства) до более чем 36 часов (для которого наиболее целесообразным может быть 24-часовой интервал между приемами лекарственного средства). Последнее наиболее вероятно для пациента с заболеванием почек. Как правило, период полувыведения сокращается при увеличении почечной перфузии и выведения (клиренса) дигоксина в случае проведения терапевтических мероприятий при сердечной недостаточности.

В случае применения метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов с целью оценки динамических (кинетических) характеристик организма пациента необходимо произвести взятие не менее двух проб для построения кривой зависимости концентрации препарата в плазме от времени. Желательно производить взятие проб при максимальной и при минимальной концентрации, за исключением случаев, когда интервал столь велик, что лекарственное вещество не может быть обнаружено при минимальной концентрации. Например, период полувыведения аминогликозидов в большинстве случаев

составляет около 2 часов, однако эти лекарства применяются с интервалом 12 или 24 часа. Если произвести взятие пробы при минимальной концентрации до применения следующей дозы, то к этому моменту пройдет не менее шести периодов полувыведения, и концентрацию препарата, скорее всего, обнаружить не удастся. В связи с тем, что данные были получены только для одного момента времени, невозможно будет составить динамическую характеристику (то есть объем распределения в организме и период полувыведения). В таких случаях необходимо произвести взятие пробы при минимальной концентрации по истечении 1–2 периодов полувыведения (с использованием значений для нормальных животных, приведенных в специальной литературе). Наиболее точные данные о динамических особенностях организма пациента можно получить при введении определенной дозы лекарственного вещества внутривенным способом, поскольку в этом случае можно оценить объем распределения препарата в организме (см. таблицу 2), а также период полувыведения. При введении лекарственного вещества пероральным путем можно определить только скорость выведения и период полувыведения препарата.

Определение времени взятия пробы

При необходимости произвести взятие только разовых (однократных) проб рекомендуется анализировать пробы, забранные при минимальной концентрации. Это позволит произвести их состоятельную оценку. Производить взятие проб при минимальной концентрации следует непосредственно перед введением следующей дозы. Время достижения пикового значения концентрации препарата в плазме предсказать труднее, поскольку этот показатель следует определять после завершения абсорбции и распределения препарата в организме. Способ применения лекарственного вещества может оказать влияние на время достижения пикового значения концентрации препарата в плазме. Абсорбция лекарственных веществ, вводимых перорально, происходит медленнее (1–2 часа), а процесс распределения зачастую завершается ко времени достижения максимального значения концентрации препарата в плазме. Однако скорость абсорбции (всасывания) может значительно изменяться в зависимости от формы (способа приготовления) лекарственного вещества, индивидуальных особенностей пациента, а также под воздействием принимаемой пищи. Очевидно, что лекарственное вещество, приготовленное в форме эликсира (крепкого настоя), поглощается быстрее, чем тот же самый препарат в форме капсулы или таблетки. Пища может замедлять абсорбцию многих лекарственных средств, поэтому до начала применения метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов, как правило, рекомендуется максимально ограничить прием пищи (если это не представляет опасности для здоровья пациента). Как правило, пиковое значение концентрации препарата в плазме достигается через 2–4 часа после его применения пероральным способом. Некоторые лекарственные вещества (например, фенobarбитал) просто всасываются более медленно, чем другие, и в связи с этим для взятия пробы при пиковой концентрации препарата в плазме требуется больше времени (например, 2–5 часов для фенobarбитала). Для лекарствен-

ных веществ, вводимых внутривенно, большее значение имеет не абсорбция, а распределение вещества в организме. В некоторых случаях при внутривенном и подкожном введении абсорбция происходит быстро (за 30–60 минут), однако для распределения препарата в организме может потребоваться больше времени. Таким образом, пиковое значение концентрации препарата в плазме, как правило, измеряют через 1–2 часа после парентерального введения лекарственного вещества в организм, вне зависимости от конкретного способа применения. Исключения возможны при использовании медленно абсорбируемых лекарственных веществ.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ, УЧЕТА И ОЦЕНКИ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Информация, необходимая для применения метода

Минимальная информация, необходимая для оценки значения концентрации препарата в плазме, включает следующие параметры.

1. *Суммарная дневная доза* (мг/кг) лекарственного вещества, значение концентрации которого в плазме пациента будет измеряться. При этом значение концентрации препарата в плазме сравнивают с нужной концентрацией и в соответствии с этим изменяют дозировку.
2. *Время применения лекарственного вещества и взятия пробы* (для каждой дозы при взятии двух проб). Это имеет особенно важное значение для лекарственных веществ с незначительным периодом полувыведения (например, аминогликозидов). На основании этих данных можно рассчитать период полувыведения лекарственного вещества и соответствующий интервал между его приемами.
3. *Клиническое состояние пациента*, поскольку заболевания, протекающие в острой и хронической форме, могут резко изменить особенности распределения препарата в организме. Такие изменения наиболее характерны для пациентов с заболеваниями почек, печени или сердца. При отсутствии такой информации невозможно отличить изменения в распределении препарата в организме, вызванные болезнью, и изменения, причиной которых стали другие факторы (например, несоблюдение режима приема препаратов или взаимодействие нескольких лекарственных веществ).
4. *Информация об одновременно применяемых лекарственных веществах*, поскольку они могут изменить особенности распределения препарата в организме и тем самым вызвать индивидуальные различия в этом отношении.
5. *Физиологические характеристики* (например, вид, порода и возраст пациента), которые могут оказать влияние на распределение препарата в организме или фармакодинамические реакции. При внутривенном введении лекарственных веществ для определения объема их распределения необходимо знать значение веса.
6. *Причина анализа* результата применения метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов (то есть что послужило причиной: отсутствие положительных результатов лечения или наличие симптомов токсичности).

Расчет кинетических (динамических) характеристик

Для определения фармакокинетической характеристики необходимы по меньшей мере два показателя. Как правило, при использовании метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов производится анализ проб, забранных при пиковой и минимальной концентрации (см. рис. 1) в течение 1 интервала между приемами лекарственного средства. В целях удобства можно производить взятие пробы при минимальной концентрации непосредственно перед введением определенной дозы, а пробы при пиковой концентрации — через 2–5 часов после применения препарата. Такой метод основан на предположении, что лекарственное вещество последовательно перерабатывается в организме в течение обоих интервалов между применением препарата. Часто утренняя доза отличается от вечерней. Независимо от времени взятия проб (при условии, что взятие производилось после полного завершения процесса абсорбции и распределения) при изображении на полулогарифмической бумаге тангенс угла наклона прямой, соединяющей эти две точки, соответствует значению K_{el} (см. рис. 1), который используется для определения значения периода полувыведения препарата из организма пациента. Период полувыведения можно рассчитать или приблизительно определить при помощи кривой зависимости концентрации препаратов в плазме от времени, изображенной на логарифмической бумаге. На графике две точки соединены, а соединяющая прямая линия экстраполируется на оси x и y . В этом случае значение периода полувыведения можно приблизительно оценить путем определения времени (то есть ось x), прошедшего между моментами, в которые отмечались любые два значения концентрации (ось y) при условии, что одно значение концентрации в два раза превышает второе. Период полувыведения можно также определить на основании тангенса угла наклона (углового коэффициента прямой) с использованием двух точек. Данная величина также является постоянной величиной скорости выведения ($t_{1/2}$). В формуле расчета пиковое значение концентрации обозначается C_{1,t_1} , а минимальное — C_{2,t_2} . Таким образом, K_{el} равен значению натурального логарифма $[\ln]$ разности ординат или $[C_1 - C_2]$, деленному на разность абсцисс $[t_2 - t_1]$; $K_{el} = \ln[C_1/C_2]/t_2 - t_1$ (см. таблицу 2).

После определения значения интервала полувыведения можно рассчитать соответствующий интервал между приемами лекарственного средства. Значение интервала зависит от максимального времени, которое может пройти между введением отдельных доз пациенту до момента снижения концентрации препаратов в плазме ниже рекомендованного минимального эффективного значения концентрации в течение интервала между приемами препарата (T_{max}) (см. таблицу 2). Объем распределения (V_d) лекарственных препаратов, введенных внутривенно, можно рассчитать на основании пикового значения концентрации препаратов плазмы и дозы (см. таблицу 2). С помощью этих данных можно рассчитать соответствующую дозу. При 100%-ной биологической доступности лекарственного вещества, введенного перорально, подкожно или внутримышечно, V_d можно также приблизительно оценить при помощи

этой информации. Если неизвестна степень биологической доступности лекарственных веществ, применяемых пероральным путем, следует пользоваться значением V_d , измеренным для популяции нормальных животных. Однако это значение не всегда позволяет точно оценить объем распределения лекарственного средства в организме конкретного пациента. Легче всего оценивать изменения значения V_d у конкретного пациента по сравнению с нормальным значением в том случае, если известна информация об особенностях организма пациента, оказывающих влияние на V_d (например, ожирение, отечность, асцит, обезвоживание, концентрация протеина в сыворотке). Величина V_d используется для определения количества лекарственного вещества, которое необходимо использовать для достижения C_{max} , намеченного (в большинстве случаев максимального) эффективного значения концентрации препарата (ударная доза D_1), а также количества препарата, необходимого для замещения объема лекарства, выведенного в течение интервала между приемами (поддерживающая доза D_{max}) (см. таблицу 2). После определения D_{max} и T_{max} можно соответствующим образом изменить схемы приема лекарственного средства, чтобы концентрация препаратов в плазме (КПП) находилась в пределах рекомендованного терапевтического диапазона (см. таблицу 2). Производить фармакокинетические расчеты требуется не во всех случаях изменения схемы приема лекарственного средства. В большинстве случаев для изменения дозы можно воспользоваться следующим уравнением при условии, что значение концентрации измерялось в стабильном состоянии:

$$\text{Новая доза} = \text{старая доза} \times \frac{\text{Измеренное значение КПП}}{\text{Наблюдаемое значение КПП}}$$

или

$$\text{Новый интервал} = \text{старый интервал} \times \frac{\text{Измеренное значение КПП}}{\text{Наблюдаемое значение КПП}}$$

Решение относительно изменения дозы или интервала зависит от вида лекарственного средства, его терапевтического индекса, а также необходимости поддержания концентрации препарата в плазме в пределах терапевтического диапазона (спектра) в течение интервала между приемами лекарственного средства. Даже в случае применения метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов с целью поддержания концентрации препарата в плазме в пределах терапевтического диапазона в течение интервала между приемами лекарственного средства у пациента может наблюдаться неблагоприятная реакция, в том числе и отсутствие какой-либо реакции на проводимые меры терапии. Рекомендуемый терапевтический диапазон, как правило, обозначает границы, в пределах которых ожидается реакция на проводимый курс лечения у определенного количества пациентов (95%). Некоторые пациенты реагируют в нижней части диапазона, а у некоторых реакция не наблюдается, пока не будет достигнут максимум. В то же время незначительное количество особей одной популяции будет реагировать при значении

ях концентрации, выходящих за пределы рекомендованного диапазона. Минимальная эффективная концентрация, необходимая для каждого пациента, может зависеть от характера заболевания, возраста и других факторов. Из этого вытекает необходимость оценки значения концентрации препарата в плазме в сочетании с намеченной конечной целью терапии (то есть полное прекращение приступов, а не уменьшение их тяжести и частоты), а также с учетом клинического состояния пациента.

ГДЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ МЕТОД СИСТЕМАТИЧЕСКОЙ РЕГИСТРАЦИИ, УЧЕТА И ОЦЕНКИ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ?

В настоящее время метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных средств в качестве дополнения рациональной фармакотерапии применяется в различных ветеринарных академических учреждениях и ветеринарных диагностических лабораториях Северной Америки. Лаборатории имеют разные возможности применения метода систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов для анализа конкретных препаратов. Кроме того, данный метод получил широкое распространение при лечении болезней у людей. Клинические лаборатории, использующие метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов при лечении людей, могут также предоставить эти услуги практикующим ветеринарам. Некоторые лаборатории взаимодействуют на договорной основе с круглосуточными службами доставки, что позволяет за небольшую плату производить взятие пробы и ее доставку в лабораторию в течение суток. Для выяснения вопроса об организации системы взятия проб следует обратиться в конкретную лабораторию.

Терапевтический диапазон может быть различным для животных и человека. Примерами являются хлоразепат и бромид. Независимо от типа лаборатории (например, лаборатория, специализирующаяся на лечении людей), ветеринару следует в первую очередь обращаться в те из них, которые гарантируют хороший контроль за качеством. Специальные программы контроля качества подтвердили надежность анализов, позволяющих обнаружить присутствие лекарственных веществ в организме животных определенных видов. Для обеспечения достоверности результатов анализа контроль производится ежедневно или при каждом взятии пробы. Многие ветеринарные лаборатории используют автоматическую систему анализа, позволяющую обнаружить наличие лекарственных средств в организме человека. Будет ошибкой считать, что такой анализ позволит обнаружить препарат и в организме животного, поскольку составные компоненты плазмы значительно отличаются в зависимости от вида животных и могут оказывать влияние на методику

проведения некоторых анализов. Необходимо заблаговременно обращаться в лабораторию, чтобы убедиться в соблюдении правил контроля качества и в том, что достоверность применяемых методов анализа была подтверждена при значениях концентрации, наиболее типичных для животных.

Необходимо обратить внимание на порядок обращения с пробой после ее взятия. Для некоторых лекарственных веществ требуется охлаждение или замораживание. В зависимости от применяемой методики анализа объем пробы может быть разным у различных лекарственных веществ или даже у одного препарата. Лекарственные вещества могут вступать в реакцию с материалом, из которого сделаны емкости для взятия пробы или пересылки. Как правило, для взятия или пересылки проб, содержащих лекарственные вещества, не следует использовать пробирки для сепаратора сыворотки, поскольку лекарственные вещества могут вступить в реакцию связывания с силиконовым гелем (силикагелем), что приведет к уменьшению измеренного значения концентрации вещества в крови. Аминогликозиды могут вступать в реакцию связывания со стеклом, поэтому пробы следует забирать и пересылать на анализ в пластиковых пробирках. Гемолиз и гиперлипидемия оказывают различное влияние на исследование лекарственных препаратов. Тем не менее, рекомендуется исключить воздействие на пробу какого-либо из этих факторов. Необходимо выяснить в лаборатории, в которую будет отправлена проба, возможность идиосинкразии, связанной с временем взятия пробы, а также особенности системы хранения (например, пробирки и антикоагулянты), правила пересылки (включая действующие условия) и стоимость услуг.

Литература

- Abbott Laboratories: Therapeutic Drug Monitoring, Clinical Guide. Dallas, TX: Diagnostic Division, 1984.
- Atkins CE, Snyder PS, Keene BW, et al: Effects of compensated heart failure on digoxin pharmacokinetics in cats. *J Am Vet Med Assoc* 195:945, 1989.
- Bundtzen RW, Gerber AU, Conn DL, et al: Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 3:28, 1981.
- Drayer DE: Review problems in therapeutic drug monitoring: The dilemma of enantiomeric drugs in man. *Ther Drug Monit* 10:1, 1988.
- Neff-Davis CA: Therapeutic drug monitoring in veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18:1287, 1988.
- Pippenger CF, Massoud N: Therapeutic Drug Monitoring. In: Benet LZ, ed: *Pharmacokinetic Basis for Drug Therapy*. New York: Raven Press, 1984, p 367.
- Price CP: Analytical techniques for therapeutic drug monitoring. *Clin Biochem* 17:52, 1984.
- Ravis WR, Nachreiner RF, Pedersoli WM, et al: Pharmacokinetics of phenobarbital in dogs after multiple oral administration. *Am J Vet Res* 45:1283, 1984.
- Wilson RC: Therapeutic drug monitoring. *Auburn Vet* 42:20, 1987.

Основные принципы антимикробной терапии

ДОН МЕРТОН БУТ

ВВЕДЕНИЕ

Целью антимикробной терапии является достижение эффективной концентрации соответствующего лекарственного вещества в очаге (у ворот) инфекции и в то же время исключение возможности накопления препарата в токсических дозах. При проведении курса противомикробной терапии врач должен принять несколько решений (табл. 1), учитывающих различные особенности микроорганизмов, лекарственных веществ и организма пациента (табл. 2).

Будьте осторожны при назначении курса антимикробной терапии

Характерной ошибкой является использование антимикробных средств при отсутствии инфекции. Необоснованное использование противомикробных препаратов не рекомендуется по нескольким причинам, в том числе из-за опасности суперинфекции, развития резистентных микроорганизмов, стоимости, неудобства и увеличения опасности накопления препарата в токсических дозах в организме реципиента. Для обнаружения источника инфекции необходимо провести тщательное обследование пациента. Несмотря на то, что инфекции полости рта, дыхательных, мочевыводящих путей и кожи можно легко установить, инфекции, вызывающие бактериемию и желудочно-кишечные заболевания, могут развиваться менее заметно. Высокая температура, воспаление, клинические симптомы или патологии, характерные для нарушения функций внутренних органов, или структурные изменения, выявленные рентгенографией или другими методами получения изображения (визуализации), могут служить лишь косвенными доказательствами наличия инфекции. Для подтверждения присутствия бактерий можно использовать методы цитологии, анализа культуры микроорганизмов, а также анализ на грамотрицательные или грамположительные микроорганизмы, однако для точной диагностики

инфекции в большинстве случаев необходима дополнительная информация.

Необходимость воздействия на конкретный организм

Выбор антимикробных лекарственных веществ даже для простых инфекций необходимо производить на основе предполагаемых или известных данных о виде инфицирующего микроорганизма. Безусловно, лекарственное средство широкого спектра действия можно выбрать эмпирическим путем. Однако при выборе препарата необходимо руководствоваться ожидаемой эффективностью его воздействия на предполагаемый инфекционный микроорганизм. Необходимость более точной идентификации бактерий возрастает в случае хронической или рецидивирующей инфекции, а также в том случае, если инфекция связана с высокой опасностью заболеваемости или летального исхода. Часто выбор метода антимикробной терапии легко сделать эмпирическим путем на основании источника инфекции, поскольку некоторые бактерии чаще находятся в определенных системах органов тела. Например, мочеполовые пути часто инфицируются грамотрицательными аэробными микроорганизмами, а инфекционные заболевания органов брюшной полости, как правило, на первом этапе вызывают грамотрицательные аэробы, а затем анаэробные микроорганизмы. У пациентов с гранулоцитопенией или сниженным иммунитетом более высока вероятность инфицирования аэробными грамотрицательными микроорганизмами. Патогенные микроорганизмы часто являются отражением

Таблица 1. Решения, которые необходимо принять при назначении курса антимикробной терапии

Необходимость антимикробной терапии
Источник инфекции и микроорганизм — объект воздействия
Культивирование и чувствительность
Эмпирическая терапия
Оценка клинического состояния
Состояние иммунитета
Физиологическое состояние
Определение особенностей организма реципиента, оказывающих отрицательное влияние на эффективность лекарственного средства
Выбор антимикробного средства
Простая или комбинированная терапия
Фармакокинетика лекарственного средства
Определение схемы приема препарата
Оценка реакции
Эффективность
Токсичность
Повторный анализ методов антимикробной терапии
Прекращение курса терапии

Таблица 2. Общие критерии для выбора антимикробных препаратов

Факторы, связанные со свойствами микроорганизмов
Микроорганизм, на который оказывается воздействие
Особенности чувствительности
Бактерицидные или статические потребности
Присутствие липополисахаридной (LPS) оболочки (грамотрицательные бактерии)
Аэробные или анаэробные
Факторы, связанные со свойствами организма реципиента (хозяина)
Влияние болезни на распределение лекарственного вещества
Влияние болезни на токсичность лекарственного вещества
Степень тяжести заболевания
Намеченное место воздействия
Доступность
Воздействие на окружение
Иммуноактивность
Факторы, связанные со свойствами лекарственных веществ
Механизм:
Действия
Токсичности
Резистентности
Характеристики распределения
Распределение
Способ выведения
Удобство применения
Токсичность
Доступность
Стоимость

нормальной бактериальной флоры очагов заражения, например *Escheria coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* или *Staphylococcus aureus*. На организм пациентов, находящихся в особенно критическом состоянии, могут оказывать воздействие микроорганизмы из пищеварительного тракта или пазухокомальные организмы, часто обладающие резистентностью, для эффективного воздействия на которые требуются более дорогие и потенциально токсичные лекарственные вещества.

Правильно произведенный сбор тканей, подвергшихся анализу на грамотрицательные или грамположительные микроорганизмы, часто имеет значение для выбора метода антимикробной терапии. Анализ одного вида бактерий часто свидетельствует о необходимости проведения антибиотикотерапии. В то же время изоляция нескольких видов бактерий может означать заражение пробы, образующей колонии микрофлоры, или полимикробную инфекцию. Важную роль играет различие между грамположительными и грамотрицательными бактериями. Липополисахаридная оболочка (LPS) грамотрицательных бактерий может защищать их от воздействия защитных сил организма, препятствовать прохождению лекарственных веществ в организм, а также являться источником эндотоксинов, от которых зависит заболеваемость и смертность, связанные с заражениями, вызванными грамотрицательными организмами. Если вид патогенного микроорганизма точно не установлен, для проведения эмпирической терапии следует использовать антимикробные средства широкого спектра или комбинированные средства с незначительной вероятностью проявления резистентности и токсичности. Важную также установить различие между аэробными и анаэробными бактериями, поскольку анаэробы обладают присущей им резистентностью ко многим противомикробным средствам. Кроме того, анаэробная среда может оказать отрицательное влияние на антимикробную эффективность и воздействие защитных сил организма, в особенности в случае применения бактериостатических лекарственных препаратов.

Не забывайте о данных исследования бактериальной культуры и противомикробной чувствительности при сложных инфекциях

Бактериальное культивирование и определение чувствительности к антибиотикам имеет особое значение в случае, если инфицирующий микроорганизм обладает резистентностью по отношению к используемым противомикробным средствам, когда требуется изменение дозировки лекарственного вещества или в случае доступности менее дорогого препарата, обладающего такой же эффективностью. Особо важное значение бактериального культивирования и чувствительности к антибиотикам имеет для животных, недавно прошедших курс лечения антимикробными средствами. Даже при немедленном начале курса противомикробной терапии бактериальное культивирование и определение чувствительности может иметь решающее значение для успеха лечения. Например, в 35% случаев после культивирования и определения чувствительности вносятся соответствующие изменения в предварительно определенный курс противомикробной терапии критически больных животных.

Бактериальное культивирование и чувствительность к антибиотикам не только позволяют идентифицировать

инфицирующие организмы, но и предоставляют конкретные данные относительно эффективности лекарственных препаратов. Обычно используются два метода бактериального культивирования: дисковая диффузия и разведение в пробирке. Каждый метод исследования дает различную информацию. Дисковая диффузия является полуколичественным методом определения особенностей чувствительности. Концентрация лекарственного вещества в агаре вокруг диска примерно пропорциональна концентрации препарата в сыворотке пациента при введении лекарства в рекомендованный (указанной на этикетке) дозе. Однако относительную чувствительность бактерий к воздействию лекарственных веществ невозможно определить при помощи этого метода. В то же время метод разведения в пробирке позволяет получить количественные данные об объеме лекарственного вещества, необходимого для угнетения роста бактерий.

Анализ способности бактерий размножаться и расти на средах, содержащих уменьшающуюся концентрацию лекарственного вещества, позволяет определить минимальную ингибирующую концентрацию антибиотика (МИК), угнетающую роль бактерий *in vitro* (таблица 3). Величина этой дозы определяет выбор лекарственного вещества, способного достигнуть аналогичных значений концентрации *in vivo*, и является основой для сравнения относительной чувствительности организма по отношению к другим лекарственным средствам. Считается, что для обеспечения эффективности воздействия концентрация лекарственного вещества в очаге инфекции должна быть по меньшей мере равной значению минимальной ингибирующей концентрации антибиотика. С другой стороны, концентрация лекарственного вещества в плазме обычно должна быть более высокой для обеспечения адекватной его концентрации в тканях. Однако неоправданное увеличение доз противомикробных препаратов с целью достижения минимальной дозы антибиотика, угнетающей рост бактерий определенного вида *in vitro*, может привести к накоплению препарата в организме реципиента в токсичных дозах.

«Критической МИК» для конкретного лекарственного вещества является наибольшая достаточно безопасная концентрация препарата, которую можно достигнуть при помощи клинически приемлемой дозы и способа применения препарата (см. таблицу 3). МИК зависит от конкретного вида бактериальной культуры и конкретного вида лекарственного вещества. В то же время критическая МИК является специфической для конкретного реципиента и конкретного лекарственного вещества. Таким образом, критическая МИК будет одинаковой для любого организма (см. таблицу 3). Критическое значение концентрации для конкретного организма может отличаться в зависимости от вида животного (из-за различий в чувствительности или в характере распределения лекарственного средства) и конкретной лаборатории. Необходимо обратиться в лабораторию, предоставляющую данные относительно методов культивирования и чувствительности к антибиотикам, с целью получения критических значений, используемых в ходе проводимых там исследований.

На основании данных о разведении в пробирке бактерии относят к чувствительным (S) к конкретному лекарственному веществу, если МИК значительно ниже критического значения этого показателя. Рост патогенных

Таблица 3. Минимальная ингибирующая концентрация некоторых антибиотиков, подавляющая рост широко распространенных бактерий¹ (МИК₉₀ [мкг/мл])

Препарат	Критическое значение	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella sp.</i>	<i>Proteus sp.</i>	<i>Serratia sp.</i>	<i>Pseudomonas aureus</i>
Амикацин	≥ 32	2 – ≥ 64	1–2	1–2	2–4	4–16	2–64
Амоксициллин (отдельно)	≥ 32	4–64	≥ 8–2048	≥ 16 – 1024	≥ 0,5 – ≥128	≥ 32 – 512	2048
с клавулановой кислотой	≥ 16	0,25 – ≥ 16	8 – 16	8 – 32	1 – 8	≥ 16 – 256	32 – 512
Ампициллин	≥ 32	0,125 – 64	8 – 512	≥ 512 ²	≥ 2	≥ 512 ²	–
Цефазолин	≥ 32	4 – 32	2 – ≥ 128	4 – 32	8 – 16	512	–
Цефотаксим	≥ 32	2 – 64	0,06 – 16	0,125	0,03 – ≤ 0,125	4 – 32	≥ 32 – 64
Цефокситин	≥ 32	≥ 16	4	8	4	64	–
Цефтиофур	≥ 32	–	–	–	–	–	–
Цефалексин	≥ 32	4 – ≥ 128	8 – 32	8 – 32	8 – 64	≥ 32 – 256	≥ 128 – ≥ 2048
Цефалотин	≥ 32	32	8	16	–	≥ 256	–
Хлорамфеникол	≥ 32	8	128	512	64	512	–
Ципрофлоксацин	≥ 32	0,25 – 4	≥ 0,0075 – 0,25	0,03 – 0,25	0,03 – 0,25	0,125 – 8	0,012 – 1
Клиндамицин	≥ 32	25 – ≥ 128	–	–	–	–	–
Доксициклин	≥ 32	8	64	32	32	32	32
Энрофлоксацин	≥ 32	–	–	–	–	–	–
Гентамицин	≥ 32	–	0,5 – 16	0,05 – ≥ 16	0,5 – 4	8 – 32	1 – ≥ 32
Имипенем/циластин	≥ 32	0,06 – ≥ 16	0,125 – 0,5	0,25 – 0,5	1 – 4	2	2 – 8
Канамицин	≥ 32	2	16	32	8	128	–
Пенициллин G	≥ 32	0,5 – 32	–	–	–	–	–
Пиперациллин	≥ 32	4 – 1024	1 – ≥ 1024	16 – 128	2 – ≥ 1024	8 – 256	16 – 512
Тикарциллин (отдельно)	≥ 32	– 2	512	512	8	512	100 – 512
с клавулановой кислотой	≥ 32	–	32	32	0,5	28	512
Тобрамицин	≥ 32	0,25	0,5	1	0,5	32	4 – 6
Триметоприм-сульфонамид	≥ 32	–	–	–	–	–	–
Ванкомицин	≥ 32	1 – 2	–	–	–	–	–

¹ Информация о значении МИК взята из публикаций по вопросам лечения людей. МИК₉₀ – это минимальная доза антибиотика, угнетающая in vitro рост 90% исследованных микроорганизмов. В различных публикациях приводятся разные значения МИК. Приведенные данные можно сравнить с данными о микроорганизмах, культивированных от пациентов, для оценки относительной чувствительности этих организмов по сравнению с бактериями, описанными в литературе (Lorian, 1996).

² *Klebsiella sp.* или *Serratia sp.*

³ Приводится только как значение МИК.

⁴ Дозу антибиотика, необходимую для достижения концентрации в плазме, в 4–10 раз превышающей значение МИК определенного микроорганизма, можно вычислить на основании объема распределения лекарственного вещества (V_d) по формуле: доза (мг/кг) = 4 · МИК · V_d . Например, для гентамицина значение МИК составляет 2 мкг/мл, а терапевтический коэффициент – 4, поэтому доза будет равна 4 · (2 мкг/л) · 0,25 л/кг, или 2 мг/кг.

микроорганизмов со *средним* (MS) или *промежуточным* (IS) значением чувствительности угнетается при концентрации препарата, приближающейся к критическому значению МИК. Такие бактерии могут вызывать отрицательные реакции организма пациента или никак не воздействовать на него. МИК для *резистентных* (R) бактерий превышает критическое значение минимальной дозы. Эффективное значение концентрации в организме пациента такого препарата, воздействующего на определенный микроорганизм, вряд ли будет достигнуто. В таких случаях опасность кумуляции лекарственного вещества в токсических дозах может также перевесить потенциальную выгоду от применения терапии. Критическое значение минимальной дозы антибиотиков нового поколения, угнетающих рост бактерий, в некоторых случаях труднее определить в связи с переходом на профессиональную гибкую маркировку диапазонов дозировки.

Лекарственные вещества необходимо выбирать таким образом, чтобы при их применении в соответствии со схемой, препятствующей накоплению вещества в токсических дозах, можно было достигнуть предельной концент-

рации лекарственного вещества в плазме, существенно превышающей МИК. Многие бактерии будут чувствительны к воздействию определенного лекарственного вещества при концентрациях намного ниже критического значения минимальной дозы. Разницу между критическим значением и собственным значением МИК можно использовать для сравнения относительной эффективности различных антимикробных препаратов. Например, для амикацина критическое значение составляет 32 мкг/мл, поэтому *E. coli* со значением МИК 2 мкг/мл имеет относительно большую чувствительность к амикацину, чем *E. coli* со значением МИК 16 мкг/мл. Оба вида должны считаться чувствительными (хотя второй вид можно рассматривать как имеющий среднюю чувствительность), однако рост бактерий первого вида, по-видимому, угнетается в большей степени. Если тот же самый вид *E. coli* со значением МИК 2 мкг/мл по отношению к амоксицилину имеет значение МИК 16 мкг/мл (при критическом значении 32 мкг/мл), то, по-видимому, росту этого микроорганизма будет легче воспрепятствовать путем применения амикацина, а не амоксицилина, поскольку

ку значение МИК амикацина дальше отстоит от своего критического значения МИК, чем значение МИК амоксициллина. Несмотря на то, что различия между значениями МИК для конкретного вида бактерий и конкретного лекарственного вещества (16 или 32) могут казаться достаточно большими (в особенности в контексте предельной концентрации лекарственного вещества в плазме), такое отличие соответствует только одному раствору в пробирке. Это является примером опасности переоценки данных о чувствительности. Если значение МИК определенного организма находится достаточно близко к критическому значению, то в силу возможных расхождений в интерпретации данному микроорганизму может в одной лаборатории быть присвоена степень чувствительности «S» или «MS», а в другой — «R». Такие возможные расхождения в оценке являются одной из причин, по которой следует избегать использования лекарственных веществ, в отношении которых определенный организм обладает чувствительностью «MS» (или если значение МИК близко к критическому), за исключением случаев, если концентрация лекарственного вещества в очаге инфекции может намного превышать значение МИК, определенное при анализе *in vitro*. Наглядным примером может быть использование лекарственных веществ, выводимых почками, для лечения инфекции мочевыводящих путей или использование лекарственных веществ, выводимых с желчью, для лечения инфекции желчных путей. Накопление определенных лекарственных веществ лейкоцитами (фторхинолоны, макролиды) может также привести к концентрации препарата в тканях, значительной превышающей МИК (или критическое значение МИК), несмотря на более низкую концентрацию в плазме.

МИК бактерий может изменяться при последующих инфекциях, вызванных бактерией того же самого вида, а также способна изменяться в самом процессе инфекционного заболевания. Увеличение значения МИК может просто отражать различный подход к оценке результатов анализа (в особенности если различия выявляются только при разведении в пробирке), однако может также считаться следствием выработки резистентности по отношению к определенному лекарственному веществу. В таких случаях курс антимикробной терапии может быть изменен за счет использования дополнительного препарата или перехода на новый, более эффективный препарат. При полимикробных инфекциях значение МИК определенного лекарственного вещества, вероятно, будет разным для каждой инфицирующей бактерии. Считается, что легче воспрепятствовать росту бактерий с низким значением МИК по отношению к определенному лекарственному веществу, чем росту микроорганизма с более высоким значением МИК по отношению к тому же самому лекарственному веществу.

Необходимость локализации очага инфекции

Период полувыведения многих антимикробных средств намного короче, чем интервал между их введением (например, 2-часовой период полувыведения для аминогликозидов, вводимых с интервалом в 12–24 часа). В результате концентрация лекарственного вещества в плазме или в очаге инфекции может быть намного ниже значения МИК и его нельзя будет обнаружить в течение определенного времени между приемами препарата. К счастью,

этот самый низкий уровень концентрации лекарственного вещества может и не снизить эффективность его воздействия на микроорганизмы. Продолжение воздействия на микроорганизмы определенного антибактериального средства после непродолжительной экспозиции (или отсутствия заметной концентрации препарата) называется *постантибиотическим действием* (ПАД). Постантибиотическое действие имеет терапевтически важное значение для некоторых антибиотиков, применяемых против определенных организмов. Различные лекарственные вещества имеют разную продолжительность ПАД на бактерии. Для некоторых бактерий продолжительность ПАД зависит от отношения между предельной концентрацией лекарственного вещества в плазме и минимальной дозой антибиотика, угнетающей рост бактерий *in vitro*. Например, ПАД аминогликозидов максимально увеличивается при большом коэффициенте угнетения (по-видимому, наилучшим способом определения коэффициента является соотношение концентрации лекарственного вещества в плазме и МИК), а также за счет значительного интервала между приемами лекарственного средства. С другой стороны, эффективность многих антимикробных бета-лактамов препаратов увеличивается при постоянном их применении или сокращении интервалов между введением доз, что приводит к превышению значения концентрации лекарственного вещества в плазме над значением МИК в течение большей части интервала между приемами лекарственного средства. ПАД может изменять интервал между приемами некоторых антибиотиков. По-видимому, интервал между приемами лекарственного средства должен быть равен времени, в течение которого значение концентрации лекарственного вещества в плазме превышает значение МИК, к которому следует прибавить продолжительность постантибиотического действия. ПАД может не наблюдаться при использовании некоторых лекарственных препаратов, присутствии определенных видов бактерий или, например, при лечении некоторых пациентов с пониженным иммунитетом.

Отношение между концентрацией лекарственного вещества в плазме, МИК и терапевтической эффективностью (а также постантибиотическим действием) зависит от свойств лекарственного вещества. Это видно на примере сравнения бета-лактамов антимикробных препаратов и аминогликозидов. Эффективность аминогликозидов зависит от дозы (то есть увеличивается при максимизации коэффициента угнетения), а эффективность бета-лактамов антимикробных препаратов зависит от времени (то есть увеличивается, если концентрация лекарственного вещества в плазме превышает значение МИК в течение большей части интервала между приемами препарата). Таким образом, применение слишком малой дозы особенно вредно при использовании аминогликозидов. В тоже время, при использовании бета-лактамов антимикробных препаратов следует избегать увеличения интервала между приемами лекарственного средства. Оптимальное соотношение концентрации лекарственного вещества в плазме, МИК, а также параметра, позволяющего с наибольшей точностью предсказывать эффективность противомикробного воздействия (например, пиковое значение концентрации лекарственного вещества в плазме; значения, не выходящие за пределы кривой зависимости концентрации препарата от

времени; продолжительность времени, в течение которого концентрация лекарственного вещества в плазме превышает значение МИК) окончательно не определено для всех антибиотиков. Эффективность фторированных хинолонов (фторхинолонов), по-видимому, зависит от дозы, хотя может также зависеть от времени (см. следующую статью).

Соотношение между МИК и концентрацией лекарственного вещества в плазме может также служить критерием для понимания различия между бактериостатическими и бактерицидными лекарственными веществами. Микроорганизмы, рост которых только угнетается бактериостатическими лекарственными веществами, должны уничтожаться иммунной системой организма. В отличие от них, микроорганизмы, подвергаемые воздействию бактерицидных препаратов, уничтожаются этими препаратами. Для ликвидации очагов инфекции в организме пациентов с иммунодефицитом, а также, в особенности, с гранулоцитопенией, требуются бактерицидные лекарственные вещества. Эффективность терапии инфекционных заболеваний пациентов с ослабленным иммунитетом также зависит от бактерицидной активности антибиотика. Это относится к септицемии, менингиту, эндокардиту клапанов и остеомиелиту. МИК очень близка к концентрации, необходимой для уничтожения микроорганизма. Однако различия между бактерицидными и бактериостатическими лекарственными веществами зависят от концентрации, воздействующей на бактерии. Бактерицидное лекарственное средство может легко утратить свою эффективность воздействия на микроорганизмы, если в очаге инфекции не будет обеспечена концентрация, достаточная для уничтожения бактерий. В то же время, если лекарственные вещества сконцентрированы в тканях (например, мочевыводящих путях и предстательной железе), в некоторых случаях даже статическое лекарственное средство может стать бактерицидным.

Необходимо учитывать факторы, уменьшающие концентрацию активного лекарственного вещества в очаге инфекции. В большинстве случаев намеченная концентрация лекарственного вещества в плазме равна значению МИК этого вещества, умноженному на «терапевтический коэффициент», составляющий от 4 до 10. Более высокое значение коэффициента следует использовать при лечении пациентов со сниженным иммунитетом, воздействию на особенно вирулентные микроорганизмы, при серьезных инфекциях или инфекциях, связанных с особенностями организма пациента, снижающих проницаемость инфекции или эффективность воздействия на нее у ворот инфекции. Более высокие значения коэффициента следует также использовать при воздействии на инфекции в тканях, проникновение в которые обычно затруднено (то есть отношение концентрации лекарственного вещества в тканях к его концентрации в плазме не превышает 0,75). В большинстве случаев при умножении значения МИК на величину терапевтического коэффициента концентрация лекарственного вещества в плазме должна быть ниже критического значения МИК для данной бактерии, чтобы избежать накопления лекарственного вещества в токсических дозах.

Таким образом, чем ближе значение МИК для определенной бактерии к критическому значению МИК для лекарственного вещества, тем меньше вероятность ошиб-

ки. При приближении значения МИК к критическому для сохранения величины терапевтического коэффициента необходимо увеличивать рекомендованную дозу лекарственного вещества. К счастью, большинство антибиотиков достаточно безопасны, и при воздействии на инфекции, вызванные микроорганизмами с высоким значением МИК, дозу можно увеличивать выше критического значения (то есть выходить за пределы указанной на этикетке дозы).

Несмотря на достижение намеченной концентрации лекарственного вещества в плазме курс лечения может не дать желаемого результата в случае, если состояние организма пациента уменьшает концентрацию активного лекарственного вещества у ворот инфекции. Изменение состояния пациента может повлиять на распределение лекарственного вещества в организме, в результате чего концентрация препарата в плазме будет меньше предполагаемого значения. Степень распределения лекарственного вещества зависит от состояния полостей, заполненных жидкостью, которое изменяется в соответствии с возрастом, видом животного и состоянием водного баланса. Поступление лекарственного вещества в намеченные органы может сильно изменяться в зависимости от реакции сердечно-сосудистой системы, в особенности вследствие шока или отеков.

При лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии, необходимо учитывать факторы, воздействующие на процесс выведения антибиотиков. Изменения клубочковой фильтрации приводят к параллельным изменениям процесса вывода лекарственных веществ через почки. При дисфункции почек для уменьшения дозировки или увеличения интервалов между приемами потенциально токсических лекарственных препаратов необходимо использовать определенные концентрации креатинина в сыворотке. Точно так же при серьезных изменениях функции печени может быть показан выбор антибиотиков, активизация или выведение которых не зависит от функции печени.

На эффективность действия лекарственных средств у ворот инфекции могут воздействовать также и другие факторы, находящиеся в зависимости от состояния пациента. Отложение волокнистой ткани в инфицированном месте уменьшает возможность проникновения лекарственного средства. Микросреда может значительно снизить активность антимикробного средства (таблица 4). Например, гнойный экссудат, типичными свойствами которого является кислотность, гиперосмотичность и кислородная недостаточность, снижает эффективность многих антибиотиков. Гипоксическая среда может также ослабить фагоцитарную защиту организма. Гемоглобин и продукты воспаления могут вступать с антибиотиками в реакцию связывания. Некоторые антибактериальные средства угнетают нейтрофильную функцию. Эффективность антибиотиков может также снижаться вследствие особенностей организма пациента, изменяющих механизм действия лекарственного вещества. Например, бета-лактамы антибиотиков становятся менее эффективными в гипертонической среде (среде с повышенным осмотическим давлением). Их можно обнаружить в медуллярной интерстициальной ткани или продуктах воспалительного процесса.

Не все факторы, зависящие от состояния организма пациента, оказывают отрицательное воздействие на эф-

Таблица 4. Воздействие микросреды на эффективность антибиотиков

Фактор	Действие
Кислый pH	Пенициллины инактивируются при pH < 6,0 Аминогликозиды и энрофлоксацин более эффективны при щелочном pH
Гипертония, гиперосмолярность	Снижение эффективности бета-лактамов антибиотиков
Гной	Кислый pH Гипертоническое Гиперосмолярное Связывание белка некоторых лекарственных препаратов Связывание с осадком (аминогликозиды)
Низкое напряжение кислорода	Инактивирование аминогликозидов Замедление роста микроорганизмов ⇒ снижение эффективности бактерицидных лекарственных средств Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов
Значительный инокулят	Более высокая концентрация ферментов, инактивирующих антибиотики Требуется более высокая концентрация молекул лекарственного вещества
Действие лейкоцитов	Уменьшение хемотаксиса, фагоцитоза, метаболизма

эффективность антибиотиков. Например, в очаге воспаления лейкоциты могут концентрировать некоторые антибиотики (включая макролиды, линкозамиды и фторхинолоны) более чем в 20 раз активнее, чем плазма или окружающие жидкости.

Таким образом, лекарственные вещества, достигающие только бактериостатической концентрации в плазме, могут стать бактерицидными внутри клеток и, в особенности, в отношении некоторых внутриклеточных патогенных микроорганизмов, за исключением случаев, когда лекарственное вещество изолировано в субклеточных органеллах.

При выборе антибиотика обращайте внимание на особенности его распределения в организме

Большинство противомикробных препаратов хорошо распределяются во внеклеточных жидкостях. Заметным исключением являются головной мозг, предстательная железа и глаза. Растворимые в воде лекарственные вещества (с объемом распределения, как правило, менее 0,3 л/кг) обычно распределяются только во внеклеточной жидкости. В то же время жирорастворимые лекарственные вещества (с объемом распределения, как правило, равным или превышающим 0,6 л/кг) проникают сквозь липидные мембраны и таким образом с большей вероятностью могут распределиться по всей жидкости тела. Для мочеполовых путей самцов в этом отношении характерны две диаметрально противоположные особенности. Если лекарственное вещество выводится в активной форме вместе с мочой, это не порождает никаких проблем. Однако проникнуть в почки и предстательную железу более трудно. Для воздействия на инфекции, поражающие ткани, а также на инфекций, связанные с выраженной реакцией ткани или вызванные внутриклеточными микроорганизмами, следует использовать жирорастворимые антибиотики.

Распределение аминогликозидов и большинства бета-лактамов антибактериальных средств ограничено

внеклеточной жидкостью. В отличие от этих веществ, фторхинолоны и комбинации триметоприма — сульфонамида распределяются по всем тканям тела, включая предстательную железу и глаза. Одним из наиболее труднопреодолимых препятствий в процессе распределения лекарственного вещества является гематоэнцефалический барьер, поскольку он предотвращает проникновение антибиотиков в центральную нервную систему и также активно удаляет или разрушает некоторые лекарственные вещества (некоторые цефалоспорины). Имипенем, сочетание триметоприма-сульфонамида, а также фторхинолоны могут образовывать бактерицидные концентрации в отношении некоторых инфекций центральной нервной системы, а хлорамфеникол способен достигать бактериостатической концентрации в отношении других инфекций.

Необходимо также принимать во внимание особенности проникновения лекарственного вещества в бактерии. Грамотрицательные микроорганизмы скрыты в стенках клеток под несколькими слоями различных структур. Белки, скрытые во внешней мембране и известные под названием поринов или протеинов внешней мембраны, образуют каналы, по которым могут проникать небольшие молекулы (включая лекарственные вещества). В большинстве случаев жирорастворимые лекарственные вещества могут в различной степени пассивно диффундировать сквозь стенки клеток, а водорастворимые лекарственные вещества (например, бета-лактамы антибиотиков и аминогликозиды) попадают в эти микроорганизмы главным образом через порины. Различный размер поринов оказывает влияние на резистентность микроорганизмов к воздействию антибиотиков. Например, *Pseudomonas spp.* имеют очень маленькие порины, что делает их недоступными для проникновения многих видов лекарственных веществ.

И, наконец, определенное значение может иметь степень связывания лекарственного вещества с белками. Лекарственные вещества, связанные с белками, не распределяются в тканях, а у ворот инфекции они могут вновь вступить в реакцию связывания с белками очага воспаления.

Не допускайте формирования устойчивости к воздействию антибиотиков

Из-за устойчивости бактерий к воздействию противомикробных препаратов терапия часто не дает положительного результата. Способность бактерий к выработке резистентности по отношению к противомикробным средствам зависит от вида и штамма. Резистентность может быть врожденной или приобретенной. Аминогликозиды неэффективны по отношению к анаэробным организмам, потому что лекарственное вещество должно активно транспортироваться внутрь клетки (этот процесс зависит от кислорода). Приобретенная устойчивость часто формируется в течение курса терапии. Причиной может быть случайная мутация или перенос генетического материала между микроорганизмами — обычно через плазмиды. Вызванная мутацией устойчивость, как правило, вырабатывается медленно и часто сопровождается другими изменениями, вследствие которых организм становится менее жизнеспособным, то есть увеличивается вероятность его уничтожения другими лекарственными ве-

ществами. С другой стороны, устойчивость, выработанная посредством плазмидов, имеет большое клиническое значение. Выработанная посредством плазмидов устойчивость грамотрицательных бактерий является обычным явлением, может развиваться быстро и передаваться от вида к виду. Разовый перенос плазмидами генетического материала может вызвать устойчивость к нескольким антибиотикам (до 7 антибиотиков).

Механизм бактериальной резистентности имеет различную природу и может включать: 1) изменение в структуре стен клеток, в белках (белки, связывающие пенициллин) или в ферментах; 2) формирование ферментов, уничтожающих антибиотики (бета-лактамазы уничтожают пенициллин) или 3) изменения во внутриклеточных транспортных белках (тетрациклины), метаболических путях (сульфонамиды) или местах связывания антибиотиков (для аминогликозидов — на рибосомах). Бактерии часто реагируют на противомикробное средство при помощи одного или нескольких из этих механизмов. Был установлен факт уменьшения эффективности антибиотиков, которые традиционно считались очень действенными при лечении инфекций, вызванных микроорганизмами. Это подчеркивает значение устойчивости по отношению к противомикробным препаратам. Особенно важную роль играет устойчивость, выработанная посредством плазмидов, поскольку она быстро формируется и может передаваться другим видам микроорганизмов.

В интересах пациента, врача и общества следовать соответствующим методикам с целью уменьшения устойчивости к антибиотикам. Даже если вызванная плазмидами устойчивость к определенному антибиотику (например, энрофлоксацин) наблюдалась нечасто, она может сформироваться в течение нескольких десятков лет. Необходимо выяснить, использовались ли в последнее время антибиотики для лечения пациента. Развитие инфекционных болезней, несмотря на применявшуюся или применяемую противомикробную терапию, позволяет сделать вывод о том, что инфицирующий микроорганизм обладает устойчивостью к использованию антибиотиков. Предшествовавшая антимикробная терапия может изменить особенности резистентности группы микроорганизмов к ряду лекарственных веществ, даже если они до этого не применялись. По-видимому, наиболее эффективным способом уменьшения опасности формирования резистентности является выбор лекарственного вещества на основании информации о бактериальной культуре и чувствительности к антибиотикам. Однако в течение курса антимикробной терапии может развиться и вторичная устойчивость. Последующие анализы бактериальной культуры и чувствительности к антибиотикам во многих случаях позволяют обнаружить устойчивость микроорганизмов, если пациент проходит длительный курс лечения антибиотиками. При сложных инфекциях клиницист должен воспользоваться методами, разработанными фармацевтическими фирмами для уменьшения резистентности. Например, устойчивость микроорганизмов к антибиотикам удавалось снижать за счет: 1) синтеза более мелких молекул, способных проникать в небольшие поры (например, пенициллины расширенного спектра действия, тикарциллин и пиперациллин); 2) «защиты» антибиотика от бета-лактамазы (например, до-

бавление клавулановой кислоты); 3) изменения химического соединения с целью замедления процесса его разрушения бактериальными ферментами (например, амикацин, имеющий более крупную структуру, чем гентамицин); 4) создания растворимых в липидах соединений, более способных к образованию эффективных концентраций в различных тканях (например, доксициклин по сравнению с другими тетрациклинами).

Судя по всему, наиболее важное значение для уменьшения возможности формирования устойчивости к антибиотикам имеет обеспечение адекватной концентрации лекарственного вещества у ворот инфекции. В критической стадии болезни или при хронических заболеваниях устойчивость микроорганизмов к антибиотикам можно свести к минимуму, если подвергнуть их воздействию максимальной концентрации лекарственных веществ в течение достаточно длительного периода времени. Следовательно, внутривенное введение антибиотика следует использовать в ситуациях, угрожающих жизни пациента, а также в качестве меры профилактики или для воздействия на ткани, трудно доступные для проникновения лекарственных веществ. Дозы необходимо по возможности увеличивать в соответствии со значением МИК и на основании данных систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов. Также необходимо соблюдать соответствующий интервал между приемами лекарственного средства. При разработке схемы приема препарата необходимо учитывать факторы, оказывающие влияние на состояние пациента. Необходимо выбирать лекарственные вещества, обладающие большей устойчивостью к инактивации микроорганизмами (то есть амикацин, а не гентамицин). Кроме того, в снижении резистентности микроорганизмов к антибиотикам может сыграть определенную роль комбинированное лечение антибиотиками (например, комбинация антибиотиков, защищенных бета-лактамазой; комбинация бета-лактамов с аминогликозидами).

Не навреди!

Поскольку клетки «хозяина» являются эукариотическими, а большинство антибиотиков, как правило, воздействуют на прокариотические клетки бактерий, токсичность антибиотиков часто не связана с механизмом противомикробного действия. В большинстве случаев антибиотики вполне безопасны и надежны, однако заметные проблемы возникают при использовании комбинаций триметоприма-сульфонамида для лечения болезней, связанных с иммунной системой. При лечении щенков крупных пород энрофлоксацином наблюдаются дефекты хрящевой ткани. Аминогликозиды вызывают нефротоксичность (как правило, ее можно избежать в случае применения лекарственного вещества 1 раз в день). Кроме того, лекарственные вещества, воздействующие на мембраны клеток (колистин, полимиксин В), очень нефротоксичны и поэтому их можно использовать только для местного применения. Выделения эндотоксина после применения антибиотиков может привести к повышению токсичности. Секретция эндотоксина может оказать влияние на выбор антибиотика для лечения животного, инфицированного большим количеством грамотрицательных микроорганизмов. Эндотоксины инициируют выделение цитокинов и других медиаторов септического шока. Многолетний опыт приме-

нения лекарственных веществ для лечения септицемии показывает, что при использовании аминогликозидов выделяется наименьшее количество эндотоксина, а при использовании бета-лактамов (за исключением имипенема) эндотоксин выделяется в наибольшем объеме. При использовании хинолонов эндотоксин выделяется в различных объемах.

Изменяйте схему приема, дозу и способ применения препарата только при наличии показаний

Очевидно, что для успешного лечения болезни необходимо обеспечить адекватную концентрацию лекарственного вещества в очаге инфекции. Рекомендации относительно дозировки, напечатанные на упаковке лекарственного средства, основаны на опыте изучения состояния здоровых представителей конкретного вида животных. Если не руководствоваться научно обоснованными рекомендациями относительно дозировки определенного лекарственного вещества, одобренного для применения с целью лечения животных одного вида, для терапии представителя другого вида, это может не дать желаемых результатов или привести к формированию резистентности, а также к накоплению препарата в организме в токсических дозах. Прежде чем применять для лечения инфицированных животных лекарственные вещества, предназначенные для лечения людей, необходимо тщательно изучить их свойства.

Лечение антибиотиками должно быть своевременным. Доза антибиотика, введенная при первом появлении клинической инфекции, будет иметь намного больший терапевтический эффект. Необходимо соблюдать рекомендации относительно дозировки, указанные на упаковке лекарственного вещества, однако из этого правила существуют исключения. В рекомендациях, приведенных на упаковке продукта, могут быть не учтены новые данные относительно эффективности антибиотиков. Изменения дозировки по сравнению с указанной на упаковке должны быть основаны на последних данных, приведенных в научной литературе, а также продиктованы логикой. Для определения дозы лекарственного вещества или интервала между приемами поддерживающих доз для конкретного пациента можно использовать метод систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов, который позволяет оптимальным образом определить новую дозу для пациентов, находящихся в критическом состоянии. К сожалению, свойства лишь немногих лекарственных веществ можно определить быстро, точно и с небольшими затратами. При наличии достаточных данных о свойствах антибиотика дозу можно рассчитать на основании значения МИК (требуемая доза равна значению минимальной дозы антибиотика, угнетающей рост бактерий, умноженному на терапевтический коэффициент, составляющий от 4 до 10, а затем на величину объема распределения). Если объем распределения лекарственного вещества в организме неизвестен, дозу антибиотика можно увеличить по сравнению с указанной на упаковке в зависимости от того, насколько МИК отличается от критического значения МИК, а также от того, насколько вероятно проникновение этого лекарственного вещества к входным воротам инфекции. Увеличение дозы вдвое показано для лекарственных веществ, эффективность которых опреде-

ляется главным образом на основании соотношения МИК и концентрации лекарственного вещества в плазме (например, фторхинолоны, аминогликозиды, метронидазол). Уменьшение интервала между приемами лекарственного средства показано для антибиотиков, эффективность которых проявляется в случае превышения концентрации лекарственного вещества в плазме значения МИК в течение большей части этого интервала (например, бета-лактамы и «бактериостатические» антибиотики). Парентеральный и в особенности внутривенный способы применения показаны для борьбы с инфекциями, угрожающими жизни пациента. Их также можно использовать при необходимости максимизации концентрации лекарственного вещества в тканях.

Избегайте необоснованного сочетания антибиотиков

Показаниями для комбинированной терапии являются: 1) достижение широкого спектра противомикробного действия для эмпирической терапии; 2) воздействие на полимикробную инфекцию, включающую микроорганизмы, не чувствительные к одним и тем же лекарственным веществам; 3) уменьшение вероятности формирования устойчивости к антибиотикам и 4) уменьшение опасности неблагоприятных реакций при снижении дозы потенциально токсичных антибиотиков. Часто рациональное использование сочетания различных антибиотиков является эффективным методом повышения эффективности противомикробного действия препаратов, применяемых для лечения пациентов, находящихся в критическом состоянии. Основными причинами отказа от комбинированной терапии является повышенная опасность суперинфекции, вероятность накопления лекарственных веществ в организме в токсических дозах, если оба препарата потенциально токсичны, высокая стоимость этого метода и связанные с ним неудобства. Сочетания противомикробных препаратов следует выбирать в зависимости от вида микроорганизма, на который они должны воздействовать, а также механизма действия препаратов (рис. 1).

Сочетание антибиотиков может привести к антагонистическому, аддитивному или синергическому противомикробному действию. Антагонистического действия необходимо избегать, в особенности при ослаблении защитных сил организма пациента. В большинстве случаев не следует использовать лекарственные средства, угнетающие рибосомы и, тем самым, рост микроорганизмов (например, хлорамфеникол, тетрациклин и эритромицин) с препаратами, механизм действия которых зависит от синтеза белка и роста микроорганизмов (бета-лактамы) или формирования белка, на который препарат должен воздействовать (то есть фторхинолоны). Имеется достаточно подтверждений антагонизма между бета-лактамами и бактериостатическими средствами, угнетающими рибосомы. Антагонизм между ингибиторами рибосом и фторированными хинолонами менее явно выражен, хотя имеются документальные подтверждения антагонизма хлорамфеникола и ципрофлоксацина. Возможен также химический антагонизм между двумя и более антибиотиками. Аминогликозиды инактивируются химическим путем при достаточной концентрации пенициллинов. Однако химический антагонизм между этими веществами маловероятен в большинстве клинических

ситуаций. Исключением может быть одновременное внутривенное введение обоих препаратов в больших дозах.

В большинстве случаев лекарственные вещества, обладающие одинаковым механизмом воздействия, вызывают аддитивный эффект. Вероятность аддитивного действия также высока в том случае, если активные метаболиты вырабатываются из активного исходного соединения, например, при преобразовании энрофлоксацина в ципрофлоксацин в ходе обмена веществ. Однако антагонистическое действие может быть следствием конкуренции лекарственных веществ за ограниченное число объектов воздействия (хлорамфеникол и эритромицин).

Синергизм (взаимное усиление действия лекарственных веществ) в большинстве случаев может наблюдаться, если два противомикробных средства уничтожают бактерии при помощи независимых механизмов действия или при последовательном воздействии на метаболические пути и угнетении их. Примером синергизма, вызванного последовательным угнетением метаболических путей, являются комбинации тринитроприма и сульфаномида или амоксацилина и клавулановой кислоты. Примером синергизма, вызванного уничтожением микроорганизмов через независимые метаболические пути, является синергизм между бета-лактамами и аминогликозидами. Их механизм действия дополняет друг друга. Кроме того, их эффективность увеличивается вследствие того, что аминогликозиды легче проникают в бактерии из-за вызванного воздействием бета-лактама увеличения проницаемости стенок клетки. Кроме того, к синергическим сочетаниям относятся комбинация бета-лактамов с фторхинолонами. Такая комбинация может воздействовать на *Pseudomonas sp.*, который нечувствителен к фторхинолонам. Аминогликозиды действуют синергически совместно с потенцированными комбинациями сульфаномида на *Nocardia* и *Actinomyces sp.* Бета-лактамы и, в частности, пенициллины также воздействуют синергически на *Nocardia* и *Actinomyces sp.*

Выбор в пользу комбинированного лечения антибиотиками иногда бывает обусловлен полимикробной инфекцией. Аминогликозиды или фторхинолоны часто используют в сочетании с бета-лактамами, метронидазолом или клиндамицином для воздействия на аэробные грамположительные и грамотрицательные инфекции или ин-

фекции, вызванные как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами.

Профилактика предпочтительнее лечения

Существуют различия между использованием антибиотиков для лечения и их использованием в целях профилактики. При инфекции или предполагаемой инфекции, вызванной бактериями, вследствие инфицирования (открытый перелом; заражение содержимого брюшной полости с кишечной жидкостью) существуют показания для противомикробной терапии, а не противомикробной профилактики. При необходимости проведения противомикробной профилактики в сочетании с инвазивной манипуляцией (хирургическая операция) при принятии решения следует учитывать следующее: 1) антибиотик должен воздействовать на наиболее вероятный патогенный микроорганизм (*Staphylococcus* или грамотрицательные бактерии кишечной группы при большинстве хирургических вмешательств, а также анаэробные микроорганизмы в стоматологии); 2) до момента потенциального заражения у входных ворот инфекции должна быть достигнута адекватная концентрация лекарственного вещества; 3) выбранный антибиотик должен иметь продолжительный период полувыведения или при длительных процедурах необходимо вводить повторные дозы; 4) необходимо выбирать наименее токсичное лекарственное вещество; 5) применять антибиотики следует в течение как можно более короткого периода времени. В большинстве случаев необходимо вводить разовую дозу лекарственного средства, чтобы в момент воздействия на бактерии достигалось пиковое значение концентрации препарата в тканях. При хирургических вмешательствах, во время операции или в послеоперационный период можно ввести вторую дозу. В стоматологии до начала лечения с целью уменьшения количества бактерий в ротовой полости можно ввести несколько доз антибиотика.

Не выбирайте неподходящие методы терапии только из-за низкой цены или большего удобства
Соблюдение хозяином животного рекомендаций врача может оказать значительное влияние на эффективность лекарственного средства. Лекарство, которое можно при-



Рис. 1. Выбор комбинаций лекарственных веществ должен быть обусловлен механизмом действия различных антибиотиков. Бактерицидной концентрации противомикробного средства можно достигнуть путем использования любых антибиотиков, за исключением ингибиторов рибосом. Из ингибиторов рибосом бактерицидными считаются только аминогликозиды. Лекарственные вещества, угнетающие синтез фолиевой кислоты, являются бактерицидными только при использовании в различных комбинациях (например, триметоприм в сочетании с сульфонамидом)

менять два раза в день, по-видимому, будет более эффективным, чем препарат, вводимый через каждые 8 часов. Стоимость антибиотиков, безусловно, оказывает влияние на их выбор, однако цену следует принимать во внимание только после учета всех остальных факторов. Несколько дешевых, но менее эффективных антибиотиков могут стоить дороже, чем сильнодействующее, но дорогостоящее противомикробное средство.

Улучшение клинического состояния пациента можно ожидать через 48–72 часа после начала применения антибиотиков. Симптомами, свидетельствующими о необходимости антибактериальной терапии, являются повышенная температура и лейкоцитоз, однако существуют и другие причины воспалительного процесса и лихорадки, не связанные с инфекцией. Кроме того, лейкоцитоз может не наблюдаться у пациента со сниженным иммунитетом. Отсутствие положительных результатов лечения может быть связано с неправильным выбором или применением антибиотика, неправильной дозой или интервалом между приемами поддерживающей дозы, а также некоторыми факторами, обусловленными состоянием организма пациента. Первые две причины неудачи лечения можно определить путем систематической регистрации, учета и оценки побочных действий лекарственных препаратов, а также посредством бактериального культивирования и определения чувствительности.

При назначении других антибиотиков в случае, если выбранный курс лечения не дал положительных результатов, необходимо выбирать самый дешевый и наименее токсичный антибиотик, эффективность которого подтверждается бактериальным культивированием и определением чувствительности *in vitro* при условии, что активное лекарственное вещество может достичь очага инфекции. Необходимо также использовать антибиотик с наиболее узким спектром действия с целью минимизации угнетения нормальной микрофлоры и опасности выработки устойчивости к антибиотикам. Неоднозначная реакция на антибиотики может свидетельствовать о необходимости использования дополнительных противомикробных препаратов для уничтожения потенциально устойчивых микроорганизмов. Применять антибиотики следует в течение достаточно длительного периода времени для полного разрешения воспалительного процесса. В то же время курс лечения антибиотиками должен быть достаточно коротким для того, чтобы исключить возможность их накопления в организме в токсических дозах, а также формирования устойчивости и возникновения суперинфекции. Продолжительность противомикробной терапии во многих случаях зависит от степени тяжести заболевания. При гранулоцитопении, септице-

мии или других серьезных заболеваниях курс лечения антибиотиками, как правило, должен составлять 10–14 дней. В тоже время, при менее серьезных инфекционных болезнях может быть достаточным применение антибиотиков в течение 7–10 дней. При высокой температуре пациента следует лечить антибиотиками, пока температура не будет нормальной в течение 4–5 дней.

Литература

- Acar JR, Goldstein FW: Disk susceptibility testing. In: Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, p 17.
- Amsterdam D: Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. In: Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, p 53.
- Bergan T: Pharmacokinetics of tissue penetration of antibiotics. Rev Infect Dis 3:45, 1981.
- Blaser J: Efficacy of once- and thrice-daily dosing of aminoglycosides in in-vitro models of infection. J Antimicrob Chemother 27(Suppl C):21, 1991.
- Boothe DM: Principles of pharmacology for the practicing veterinarian. In: Current Veterinary Therapy XII, Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 339.
- Brown SA: Minimum inhibitory concentrations and postantimicrobial effects as factors in dosage of antimicrobial drugs. J Am Vet Med Assoc 191:871, 1987.
- Brumbaugh G: Antimicrobial susceptibility and therapy: Concepts and controversies. Parts I and II. Proc Am Coll Vet Intern Med 8:525, 1990.
- Craig WA, Gudmundsson S: Postantibiotic effect. In: Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 403.
- Eliopoulos GM, Moellering RC: Antimicrobial combinations. In: Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, p 432.
- LeFrock JL, Prince RA, Richards ML: Penetration of antimicrobials into the cerebrospinal fluid and brain. In: Ristuccia AM, Cuhna BA, eds: Antimicrobial Therapy. New York: Raven Press, 1984, p 397.
- Lesar TS, Zaske DE: Modifying dosage regimens in renal and hepatic failure. In: Ristuccia AM, ed: Antimicrobial Therapy. New York: Raven Press, 1984, p 95.
- Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Murray BE: Problems and mechanisms of antimicrobial resistance. Infect Dis Clin North Am 3:423, 1989.
- Nitsche D, Schulze C, Oesser S, et al: The effects of different types of antimicrobial agents on plasma endotoxin activity in Gram-negative bacterial infections. In: Garrard C, ed: Ciprofloxacin I.V.: Defining Its Role in Serious Infections. International Symposium, Salzburg, September 1993. Berlin: Springer-Verlag, 1994, pp 21-38.
- Tomasz A: Multiple antibiotic resistant pathogenic bacteria. N Engl J Med 330:1247, 1994.
- Wiedemann B, Atkinson BA: Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends. In: Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991, p 962.

Применение фторированных хинолонов

ДОН МЕРТОН БУТ

Фторированные хинолоны (фторхинолоны) образуют относительно новый класс минимально токсичных синтетических антибиотиков, эффективных по отношению к грамотрицательным и некоторым грамположительным микроорганизмам. В США в ветеринарии из продуктов этого класса применяются энрофлоксацин, дифлоксацин и орбифлоксацин, а для лечения людей используются ципрофлоксацин и норфлоксацин. В настоящее время изучается возможность использования для лечения людей и животных и других фторированных хинолонов. В эту группу входят данофлоксацин и марбофлоксацин, предназначенные для животных, а также спарфлоксацин, который планируется использовать для лечения людей. Основное внимание в этой статье уделяется одобренным специалистами продуктам на основе фторированного хинолона, используемым в США в ветеринарии. В качестве прототипа продуктов на основе фторированного хинолона, используемого в ветеринарии, будет упоминаться энрофлоксацин. Однако значительное внимание в статье уделено и фторированным хинолонам как классу лекарственных веществ.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Взаимоотношения между структурой и интенсивностью действия

Исходным материалом для фторированных 4-хинолонов является налидиксовая кислота. Благодаря прибавлению одного атома фтора и другим синтетическим изменениям налидиксовой кислоты расширился антимикробный спектр, улучшилось распределение в тканях и уменьшилось число побочных действий антибиотиков. Все фторированные хинолоны содержат карбоксильную группу, необходимую для антибактериального действия, атом фтора, а многие из них также и пиперазиновое кольцо. Значительная часть информации относительно энрофлоксацина заимствована из научных работ, предметом которых было изучение ципрофлоксацина, применяемого для лечения людей. Оба соединения имеют очень похожую структуру, поскольку энрофлоксацин представляет собой этилированный ципрофлоксацин. Оба вещества обладают схожим антимикробным действием и способностью распределения в тканях. Кроме того, в организме многих видов животных энрофлоксацин в процессе обмена веществ по меньшей мере частично превращается в ципрофлоксацин, поэтому информация о ципрофлоксацине действительна и в отношении энрофлоксацина. Меньше данных имеется о орбифлоксацине и дифлоксацине, которые разрешается использовать только в ветеринарии. Таким образом, информацию о других фторированных хинолонах не всегда можно применять к орбифлоксацину.

Механизм действия

Фторированные хинолоны угнетают гиразу ДНК (топоизомеразу ДНК) — топоизомеразный фермент, отвечающий за сверхспирализацию молекулы ДНК при делении бактерий (рис. 1). До начала репликации ДНК бактерии должна разделиться, однако перед разделением проис-

ходит избыточная (позитивная) сверхспирализация ДНК. Гирази ДНК бактерии — фермент, зависящий от аденозинтрифосфата (АТФ), — вызывает негативную сверхспирализацию ДНК и поддерживает разделенные нити (тяжи) ДНК, когда каждая нить проходит сквозь место разрыва, а затем вновь соединяется. Гирази ДНК бактерии состоит из двух альфа-подгрупп и двух бета-подгрупп. Альфа-подгруппы выполняют функцию разрыва нитей, а бета-подгруппы вызывают гидролиз аденозинтрифосфата, необходимые для сверхспирализации гиразы. Действие альфа-подгрупп, которые являются целью антибиотиков на основе хинолона, угнетается при концентрации энрофлоксацина 0,1–10 мкг/мл.

Концентрация энрофлоксацина (и ципрофлоксацина), необходимая для угнетения роста чувствительных микроорганизмов (то есть минимальная ингибирующая концентрация антибиотика, или МИК), очень близка к значению концентрации, необходимой для уничтожения этих микроорганизмов (минимальная бактерицидная концентрация). Уникальный механизм антимикробного действия фторированных хинолонов обуславливает быстрое бактерицидное действие, сопровождаемое минимальными побочными реакциями организма пациента. Эукариотические клетки не содержат гиразу ДНК, хотя в них имеется топоизомераза ДНК II типа. Однако молекулярное притяжение эукариотических топоизомераз и фторированных хинолонов составляет менее 0,001 значения характерного для гиразы ДНК бактерии.

Спектр действия

Спектр действия фторированных хинолонов как класса можно считать широким. Однако этот термин относится не ко всем представителям этого класса. Например, несмотря на широкий спектр воздействия энрофлоксацина на грамотрицательные микроорганизмы, этот антибиотик не столь активен при воздействии на грамположительные бактерии и вообще неэффективен по отношению к анаэробам. К грамположительным микроорганизмам, которые считаются чувствительными к энрофлоксацину, относятся *Staphylococcus sp.* и некоторые виды *Corynebacterium*. Большинство грамотрицательных микроорганизмов чувствительны к энрофлоксацину. Особенно чувствительны к энрофлоксацину такие широко распространенные патогенные микроорганизмы, поражающие домашних животных, как *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* и *Pseudomonas aeruginosa*. Чувствительными являются также различные виды *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*. Кроме того, чувствительностью к воздействию этого антибиотика обладает и *Yersinia*. Энрофлоксацин по-разному воздействует на *Streptococcus spp.* и *Enterococcus faecalis*. (Концентрация антибиотика, при которой наблюдалось угнетение роста 90% всех исследуемых изолятов (культур) бактерий.) Значение МИК₉₀ энрофлоксацина для большинства восприимчивых к нему грамотрицательных микроорганизмов составляет 0,25 мкг/мл и менее. Исклю-

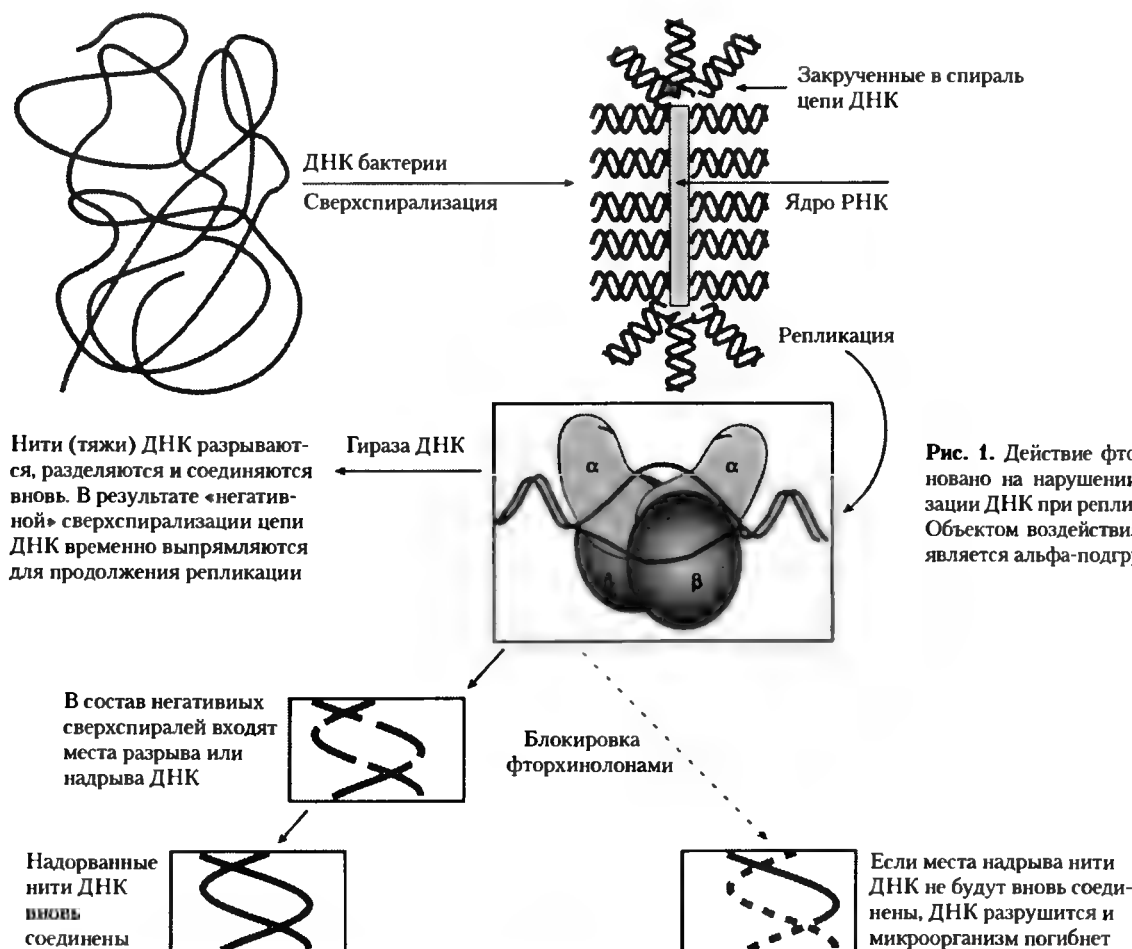


Рис. 1. Действие фторхинолонов основано на нарушении сверхспирализации ДНК при репликации бактерий. Объектом воздействия фторхинолона является альфа-подгруппа фермента

чением является *P. aeruginosa*, значение МИК которого часто приближается к критическому значению МИК энрофлоксацина (то есть 1 мкг/мл, см. таблицу 1). Например, в одной научной работе сообщалось, что значение МИК для 97% изолятов *Staphylococcus intermedius* составило 0,25 мкг/мл или еще меньше (Stegemann et al., 1996). Чувствительными к энрофлоксацину считаются микроорганизмы, для которых значение МИК составляет 2 мкг/мл, а резистентными — микроорганизмы, для которых значение МИК превышает 4 мкг/мл, однако при условии, что доза препарата составляет 2,5 мг/кг (перорально).

Ветеринарные врачи, направляющие пробы для анализа бактериальной культуры и чувствительности в лаборатории, которые специализируются на исследованиях заболеваний человека, скорее всего, получают информацию относительно ципрофлоксацина, а не энрофлоксацина. Спектр действия ципрофлоксацина близок к спектру действия энрофлоксацина. Критическое значение МИК ципрофлоксацина составляет ≤ 2 мкг/мл для чувствительных бактерий. Бактерии, для которых значение МИК составляет 8 мкг/мл и более, считаются устойчивыми к ципрофлоксацину. Для норфлоксацина информация о чувствительности относится только к бактериям, заражающим мочевыводящие пути. При значении МИК 2 мкг/мл или менее бактерии считаются чувствительными к антибиотику.

Спектр действия орбифлоксацина близок к спектру действия энрофлоксацина. Орбифлоксацин является относительно новым лекарственным веществом и поэтому пока еще нет единого мнения относительно критического значения минимальной дозы этого антибиотика, угнетающей рост бактерий *in vitro*. Однако из рекомендаций фирмы-производителя следует, что микроорганизмы могут считаться чувствительными к этому антибиотику при значении МИК 1 мкг/мл. При значениях МИК от 1 до 4 мкг/мл микроорганизмы считаются умеренно чувствительными, а при значении МИК 8 мкг/мл и больше — устойчивыми к антибиотику. К чувствительным грамположительным микроорганизмам относятся *Staphylococcus intermedius* и *aureus*, а также *Streptococcus spp.* (МИК₉₀ = 0,39 мкг/мл). Чувствительными к данному антибиотику являются многие грамотрицательные бактерии, в частности *Pasteurella spp.* (значение МИК составляет от 0,003 до 0,78), *E. coli* (МИК₉₀ = 0,39 мкг/мл) и *Klebsiella sp.* (значение МИК составляет от 0,0975 до 0,195 мкг/мл). К менее чувствительным грамотрицательным микроорганизмам относятся *Bordetella bronchiseptica* (МИК₉₀ = 2) и некоторые виды *Proteus* (для *P. mirabilis* значение МИК₉₀ составляет от 0,048 до 1,56). Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к данному антибиотику находится под вопросом, поскольку значение МИК₉₀ превышает критическое значение (12,5 мкг/мл).

Таблица 1. Значения МИК₅₀ и МИК₉₀ (мкг/мл) некоторых антибиотиков в плазме при воздействии на некоторые микроорганизмы

	Ципрофлоксацин (≤2) ^{а)}		Энрофлоксацин (1,3) ^{б)}		Орбифлоксацин (2,3) ^{б)}		Дифлоксацин (1,8) ^{в)}	
	МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀	МИК ₅₀	МИК ₉₀
<i>Staphylococcus sp.</i>	0,125–1	0,25–4	0,3–1	0,25	–	–	0,23	0,46
<i>Escherichia coli</i>	0,0075–0,06	≥0,075–0,25	<0,01–0,5	0,125	0,0975	0,39	0,05	0,11
<i>Klebsella pneumoniae</i>	≥0,0075–0,03	0,03–0,25	0,03–0,5	0,25	–	–	Y 0,11	0,11
<i>Proteus sp.</i>	≥0,004–0,125	0,03–0,25	0,03–0,5 ^{б)}	–	0,78	1,56	Y 0,11	1,83
<i>Serratia marcescens</i>	0,03–0,125	0,125–8	0,01–1	–	–	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥0,0075–12,5	0,012–1	0,25–2	2,0	3,12	12,5	0,11	0,92

а) Критическое значение МИК (мкг/мл)

б) Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови после введения пероральным путем дозы в объеме 2,5 мг/кг (мкг/мл)

в) Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови после введения пероральным путем дозы в объеме 10 мг/кг (мкг/мл)

См.: Wiedemann B., Atkinson B.A. Susceptibility to antibiotics Species incidence and trends. In: Lorian V., ed: *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1966, p. 962; and Aucoin D. Target. *The Antimicrobial Reference Guide to Effective Treatment*. Port Huron, MI: North American Compounds, Inc., 1993.

Некоторые внутриклеточные микроорганизмы также чувствительны к энрофлоксацину. К ним относятся *Brucella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* и некоторые виды *Mycobacterium* (включая *M. tuberculosis*). Риккетсиозные микроорганизмы также обладают чувствительностью *in vitro*. Данные о клинической эффективности энрофлоксацина при лечении эрлихиоза и пятнистой лихорадки Скалистых гор (американского клещевого риккетсиоза) животных появляются лишь в последнее время. Как и аминогликозиды, анаэробные организмы в большинстве случаев резистентны к фторированным хинолонам. Исключением является спарофлоксацин, который в настоящее время не сертифицирован для лечения животных в США. Однако в отличие от аминогликозидов, фторированные хинолоны эффективны по отношению к чувствительным факультативным анаэробным микроорганизмам в анаэробной среде. Новые фторированные хинолоны, вероятно, будут обладать другим антимикробным спектром, который необходимо изучить перед применением этих лекарств. В большинстве случаев отсутствуют данные, подтверждающие различия в спектре действия фторированных хинолонов, сертифицированных для использования в ветеринарии. Однако эффективность необходимо оценивать на основании различий в концентрации в тканях у входных ворот инфекции в сравнении со значением МИК₉₀ микроорганизма, на который оказывается воздействие или, в идеальном случае, со значением МИК микроорганизма, культивированного от пациента (см. таблицы 1 и 2). При этом необходимо сравнивать эквивалентные дозы.

Устойчивость к антибиотикам

Значительным преимуществом фторированных хинолонов по сравнению с многими другими антибиотиками является отсутствие вызванной плазмидами устойчивости в клинических условиях. Устойчивость вырабатывается в результате мутационных изменений гиразы ДНК или изменений размера порин, расположенных на внешнем липополисахаридном покрытии грамотрицательных микроорганизмов. Усиленное выведение лекарственного вещества из организма было также подтверждено для *S. aureus*. Изменения гиразы ДНК происходят только в альфа-подгруппе. Эта часть фермента отвечает за разделение ДНК бактерии. Устойчивость такого рода доказана для *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. freundii* и *S. marcescens*. Изме-

нения во внешнем липополисахаридном слое грамотрицательных микроорганизмов затрудняет поступление в них лекарственного вещества. Устойчивость *Pseudomonas* к фторированным хинолонам часто отражает изменения в размере или полное отсутствие поринов на внешней мембране. Несмотря на то, что устойчивость имеет мутационное происхождение, она может быстро сформироваться в течение курса терапии. Однако устойчивость, вызванная мутационными изменениями ДНК бактерии, может вызвать изменения в других кодах, вследствие чего производный (вторичный) микроорганизм станет менее жизнеспособным, и тем самым увеличится вероятность его уничтожения другими лекарственными средствами или защитными силами организма. Из-за сходства в структуре ципрофлоксацина и энрофлоксацина существует также вероятность перекрестной резистентности, хотя документальное подтверждение этому пока отсутствует. Если данные анализа бактериальной культуры и чувствительности свидетельствуют о наличии устойчивости к энрофлоксацину и в то же время чувствительности к ципрофлоксацину, то эти данные следует рассматривать критически.

По сравнению с плазмидопосредованной устойчивостью мутационная устойчивость вырабатывается более медленно. Однако несмотря на то, что терапевтическое использование хинолонов, по-видимому, не ограничивается в случае выработки плазмидопосредованной устойчивости, применять антибиотики этого класса в течение продолжительного периода времени следует осторожно. Плазмидопосредованная устойчивость может сформироваться по истечении нескольких десятков лет после начала интенсивного применения антибиотиков. Это позволяет предположить, что в конечном счете использование фторированных хинолонов может быть так же ограничено плазмидопосредованной устойчивостью, как и применение других антибиотиков. Из-за опасений относительно возможности формирования устойчивости к фторированным хинолонам у бактерий, воздействующих на организм человека, было принято решение о запрете на использование фторированных хинолонов при лечении животных, мясо которых употребляется в пищу (за исключением домашней птицы), включая пищевые добавки (стимуляторы роста). Уже отмечается тенденция усиления клинической устойчивости к ципрофлоксацину (при лечении людей) и энро-

флораксину (в ветеринарной медицине) некоторых бактерий, включая *S. aureus*, *P. aeruginosa*, а также других грамотрицательных микроорганизмов. Для замедления выработки устойчивости эти лекарственные средства следует использовать осторожно (например, ограничить их применение и использовать только для лечения пациентов в критическом состоянии, а также хронических инфекций, не реагирующих на другие лекарственные вещества). Для лечения простых, неосложненных инфекций автор рекомендует использовать не фторированные хинолоны, а другие лекарственные вещества. Необходимо, чтобы применение энрофлоксацина по возможности основывалось на анализе данных исследования бактериальной культуры и чувствительности.

Фармакокинетика

В ходе обмена веществ в организме многих животных энрофлоксацин частично преобразуется в ципрофлоксацин. Для определения концентрации энрофлоксацина в тканях организма животных можно использовать различные методы. Тип применяемого метода исследования может оказать значительное влияние на его результаты. Например, метод количественного определения биологической активности лекарственных препаратов позволяет определить как активные метаболиты энрофлоксацина (ципрофлоксацин), так и сам энрофлоксацин. В отличие от этого метода, жидкостная хроматография высокого разрешения позволяет обнаружить только исходное лекарственное вещество (энрофлоксацин). Таким образом, при использовании метода количественного определения биологической активности концентрация энрофлоксацина в организме животных часто превышает значение концентрации энрофлоксацина, измеренное путем жидкостной хроматографии высокого разрешения. Минимальную дозу антибиотика, угнетающую рост бактерий *in vitro*, можно определять любым из этих методов, поскольку энрофлоксацин в ходе обмена веществ не преобразуется в ципрофлоксацин. Метаболиты орбифлоксацина и дифлоксацина, по-видимому, не являются активными.

После перорального введения энрофлоксацин, орбифлоксацин и дифлоксацин быстро и практически полностью (более 80%) поглощаются желудочно-кишечным трактом. Магний и алюминий уменьшают пероральную абсорбцию. После перорального введения собакам пероральная биологическая доступность норфлоксацина и ципрофлоксацина существенно снижается. Для собак биологическая доступность ципрофлоксацина может составлять всего 30%. При введении одинаковых доз биологическая доступность (необходимая концентрация) ципрофлоксацина составляет менее 35% такого же показателя энрофлоксацина. Различная биологическая доступность антибиотиков при пероральном введении животным приводит к тому, что концентрация ципрофлоксацина в плазме менее предсказуема, чем концентрация энрофлоксацина. Невозможность прогнозирования концентрации лекарственного вещества в плазме является нежелательным свойством антибиотиков на основе фторированных хинолонов, потому что эффективность препарата, как правило, значительно увеличивается при высокой концентрации его в плазме. При пероральном введении энрофлоксацина максимальная концентрация его в плазме достигается через 1–2,5 часа. Концентрация энрофлоксацина в плазме увеличивается пропор-

ционально дозе. Количественный анализ полной микробиологической активности энрофлоксацина показал, что максимальная концентрация данного антибиотика (а также его активных метаболитов) при внутривенном введении собакам два раза в день в течение четырех дней в дозах 2,5 мг/кг, 5,5 мг/кг и 11 мг/кг составляют соответственно 1,0 мкг/мл, 2,45 мкг/мл и 4,56 мкг/мл (Walker et al., 1992). Эти данные можно сравнить со значением минимальной дозы антибиотика, угнетающей рост бактерий *in vitro*, для микроорганизма, на который оказывается воздействие. В отличие от данных, полученных методом количественного определения полной микробиологической активности, максимальная концентрация энрофлоксацина, определенное методом жидкостной хроматографии высокого разрешения после введения разовой дозы объемом 5 мг/кг, составило 1,3 мкг/мл (Kung et al., 1993). Максимальная концентрация антибиотика при пероральном введении меньше приблизительно на 8%, хотя биологическая доступность препарата приближается к 100%. При подкожном введении максимальная концентрация антибиотика превышает максимальное значение, которое достигается при пероральном применении такой же дозы.

В настоящее время не имеется препаратов энрофлоксацина для внутривенного введения. Существует препарат для парентерального введения, предназначенный для животных, которым его невозможно ввести перорально, а также для тех животных, которым необходимо обеспечить максимальную концентрацию препарата в плазме и тканях. Такой препарат предназначен для внутримышечного или подкожного введения, однако при условии соблюдения осторожности его можно вводить и внутривенно. Быстрое внутривенное введение может вызвать тошноту или рвоту. У некоторых животных наблюдалась анафилактическая реакция. Препарат необходимо развести в соотношении не менее 1:1 в солевом растворе и вводить медленно (в течение 20–30 минут) с целью минимизации этих негативных реакций.

Фторированные хинолоны не вступают в активную реакцию связывания с сывороткой или белками тканей. Эти антибиотики растворяются в липидах и поэтому легко распределяются по большей части тканей тела, включая костную ткань, предстательную железу, а также попадают в желчь и мочу. Объем распределения энрофлоксацина в организме нормальных взрослых собак составляет 2,7 л/кг. Более высокой концентрации энрофлоксацина можно достичь во многих тканях, включая легкие, печень, почки, селезенку, мышцы, а также в моче и желчи (таблица 2). Эффективной концентрации для воздействия на многие бактерии можно достигнуть в предстательной железе и центральной нервной системе, хотя для борьбы с микроорганизмами, у которых значение МИК приближается к критическому, вероятно, потребуется применение нескольких препаратов или увеличение дозы. Максимальная концентрация препарата в тканях, как правило, достигается не так быстро, как максимальная концентрация в плазме. Однако период полувыведения препарата из тканей, вероятно, будет более продолжительным (5–6 часов).

И энрофлоксацин, и ципрофлоксацин выводятся вместе с мочой в практически неизменном виде. Однако небольшая часть энрофлоксацина в ходе обмена веществ трансформируется (по-видимому, печенью,

однако, возможно, и другими тканями) в микробиологически активные метаболиты, включая ципрофлоксацин. В организме и собак и кошек энрофлоксацин в ходе обмена веществ трансформируется в ципрофлоксацин. Данные лабораторных исследований, проведенных автором, показывают, что критическое значение минимальной дозы ципрофлоксацина, угнетающей рост бактерий *in vitro* (≤ 2 мкг/мл), будет достигнуто у животных обоих видов при введении им дважды в день перорально дозы антибиотика в объеме 5 мг/кг. Преобразование лекарственного вещества в ходе обмена веществ в активный метаболит не только увеличивает антимикробную эффективность энрофлоксацина, но и увеличивает продолжительность антимикробного действия. При повышенном содержании щелочи в моче увеличивается количество антибиотика, способного распространяться в моче, что увеличивает резорбцию энрофлоксацина и ципрофлоксацина, а также период полувыведения. Период полувыведения энрофлоксацина и его активных метаболитов для собак составляет от 6,5 ч (2,75 мг/кг) до 4,0 ч (5,5 мг/кг дважды в день в течение четырех дней; Walker et al., 1992; Stegemann et al., 1996). В то же время период полувыведения собственно энрофлоксацина (5 мг/кг внутривенно) составляет от 2,5 часов (Cester et al., 1996) до 3,9 часов (Kung et al., 1993). Период полувыведения марбофлоксацина составляет приблизительно 10 часов (Cester et al., 1996).

Различие в данных, полученных путем анализа собственно энрофлоксацина (жидкостная хроматография высокого разрешения), и данных, полученных при анализе энрофлоксацина и его активных метаболитов (количественное определение микробиологической активности), позволяет предполагать, что при введении ципрофлоксацина пациентам, получающим энрофлоксацин, достигается дополнительный антибактериальный эффект. Данный факт, менее значительная биологическая доступность ципрофлоксацина, сходство в антимикробном спектре ципрофлоксацина и энрофлоксацина, а также неправомерность использования вместо ветеринарного продукта лекарственного вещества, предназначенного для лечения людей, ставят под вопрос возможность использования ципрофлоксацина вместо энрофлоксацина в ветеринарии. Рекомендуемая в настоящее время к применению доза энрофлоксацина не всегда позволяет достичь терапевтической концентрации в отношении микроорганизмов, обладающих чувствительностью к этому антибиотику, но для угнетения роста которых требуется более высокая минимальная доза. Более высокие дозы (5–20 мг/кг) могут потребоваться, в частности, для борьбы с *Pseudomonas sp.*, инфицирующей труднодоступные ткани. К таким тканям относятся предстательная железа, глаз, центральная нервная система, а также ткани со значительными остатками продуктов воспалительного процесса. Эффективность хинолонов, по-видимому, в большей степени зависит от максимальной концентрации, чем от времени, в течение которого концентрация лекарственного вещества в плазме превышает значение минимальной дозы, угнетающей рост бактерий. Поэтому необходимо исключить возможность введения заниженных доз.

Объем распределения орбифлоксацина (1,3 л/кг) меньше, чем объем распределения энрофлоксацина. Тем

не менее, этот показатель свидетельствует о липофильной природе лекарственного вещества. Меньший объем распределения позволяет предположить, что в тканях данный антибиотик может распространяться не так хорошо, как энрофлоксацин или дифлоксацин. Орбифлоксацин выводится главным образом через почки, вследствие чего период полувыведения составляет 5–6 часов. Максимальная концентрация антибиотика в сыворотке при пероральном введении дозы объемом 2,5 мг/кг (нижний предел рекомендованной дозы) должна составить около 2,3 мкг/мл. В то же время при введении дозы объемом 7,5 мг/кг (верхний предел дозы) значение концентрации должно приблизительно составить 5,5–6 мкг/мл. Несмотря на то, что концентрация орбифлоксацина при равных дозах приблизительно равна или незначительно превышает концентрацию энрофлоксацина, критическое значение минимальной дозы, угнетающей рост бактерий, для орбифлоксацина выше, чем для энрофлоксацина. Это позволяет предположить, что для достижения одинаковой эффективности по отношению к чувствительному микроорганизму необходимо увеличить концентрацию этих двух антибиотиков в плазме. Несмотря на то, что орбифлоксацин легко распределяется по тканям, к моменту выхода в свет данной статьи во вкладышах в упаковке с информацией о лекарственном средстве не указывались конкретные данные относительно концентрации антибиотика в тканях (см. таблицу 2). В настоящее время не существует документальных подтверждений аккумуляции орбифлоксацина или дифлоксацина в лейкоцитах.

Дифлоксацин является самым новым фторированным хинолоном, сертифицированным для лечения собак и кошек. При введении дозы объемом 5 мг/кг максимальная концентрация составляет 1,8 мкг/мл, что по-видимому, является критическим значением при такой дозе. Спектр действия дифлоксацина аналогичен спектру действия орбифлоксацина и энрофлоксацина. Диапазон значений минимальной дозы антибиотика, угнетающей рост бактерий *in vitro*, составляет для *Escherichia coli* 0,05 – 3,66 мкг/мл, а для *Staphylococcus spp.* – от 0,05 до 1,83 мкг/мл. Наряду с орбифлоксацином и энрофлоксацином дифлоксацин рекомендуется для применения один раз в день. В отличие от орбифлоксацина и энрофлоксацина дифлоксацин выводится через желчные пути, имеет больший объем распределения (3,8/кг) и более продолжительный период полувыведения (9,3 часа). Хотя больший объем распределения позволяет предположить, что дифлоксацин легче распределяется в тканях, чем энрофлоксацин, сравнение отношения концентрации в тканях к концентрации в сыворотке показывает, что такое соотношение для энрофлоксацина превышает или равно соответствующему соотношению для дифлоксацина в большинстве тканей. Больший объем распределения, по-видимому, частично объясняется выведением через желчные пути и аккумуляцией в желчных путях. Более продолжительный период полувыведения дифлоксацина по сравнению с энрофлоксацином и орбифлоксацином, по-видимому, связан с кишечнo-печеночным кровообращением. Не совсем ясно, какое значение имеет более продолжительный период полувыведения, поскольку эффективность этих препаратов зависит от концентрации, а не от времени действия. Возможно, что определенный

Таблица 2. Концентрация активных ингредиентов в организме собаки после перорального введения разовой дозы фторхинолона^{а)}

Ткань	Энрофлоксацин (5 мг/кг) ^{б)}	Орбифлоксацин (5 мг/кг) ^{в)}	Дифлоксацин (10 мг/кг) ^{а)}
Сыворотка	0,9	1,56	1,2
Моча	Более 30	–	21
Желчь	Более 30	280	–
Спинальная жидкость	0,9	0,548	–
Головной мозг	0,4	0,66	–
Легкие	2,5	1,81	0,9
Почки	3,5	4,28	2,8
Печень	5,8	3,30	7,8
Селезенка	2,8	–	1,1
Кожа	0,97	1,57	–
Жировая клетчатка	1,4	–	0,8
Мышечная ткань	2,3	2,21	1,2
Кости	0,97	0,152	7,2
Ребра	0,7	–	–
Сердце	3,1	–	1,6
Надпочечники	2,1	–	–
Матка	0,3	–	–
Предстательная железа	2,2 ^{г)}	1,35	1,5
Тонкий отдел кишечника	1,11 ^{г)}	6,91	38,7 ^{д)}
Внутриглазная жидкость	0,66 ^{г)}	0,526	–

а) Данные, приведенные в этой таблице, можно использовать для сравнения концентрации фторхинолонов в тканях. Необходимо сравнивать эквивалентные дозы, применяемые через равные промежутки времени. Значение концентрации препарата в тканях также необходимо сравнивать с минимальной дозой антибиотика, угнетающей рост конкретного микроорганизма.

б) Через 8 часов после применения, см. Sheer M. Concentrations of active ingredient in serum and tissue after oral and parenteral administration of Baytril. Vet Med Res 2:104–118, 1987.

в) Через 6 часов после применения, данные получены от Gerryll Gae, Schering–Plough (орбифлоксацин) и заимствованы из инструкции по применению (дифлоксацин).

г) Через 8 часов после введения дозы объемом 2,5 мг/кг.

д) Обусловлено кровообращением ЖКТ и печени.

микроорганизм будет обладать одинаковой чувствительностью к любому из этих лекарственных веществ, включая ципрофлоксацин. Однако оценивать данные анализа бактериального культивирования и чувствительности к антибиотикам следует осторожно, убедившись, что для достижения критических значений концентрации, определяющих чувствительность к каждому антибиотику, были использованы сравнимые дозы. Например, если при дисковой пробе для энрофлоксацина взять за основу дозу объемом 2,5 мкг, а для такой же пробы для орбифлоксацина — дозу объемом 7,5 мг/кг, различная чувствительность может объясняться просто различиями в дозировке. В настоящее время, по-видимому, ни один из сертифицированных для применения в ветеринарии фторированных хинолонов не обладает клинически значимыми преимуществами над веществами этого же класса.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Для выбора антибиотиков необходимо знать: 1) чувствительность микроорганизма (предполагаемую или определенную на основании данных культивирования и чувствительности к антибиотикам); 2) характер распределения лекарственного вещества (при этом главное внимание должно уделяться поступлению антибиотика к входным воротам инфекции и обеспечению безопасности животного); 3) влияние факторов, определяющих состояние пациента, на эффективность и безопасность лекарственного вещества.

Влияние факторов, определяющих состояние пациента, на эффективность фторированных хинолонов

Бактерицидное действие фторированных хинолонов зависит от времени действия и в особенности от концент-

рации. Постантибиотическое действие (продолжительность угнетения микроорганизма после кратковременного воздействия на него лекарственного средства) этих препаратов может быть продолжительным (до 8 часов), однако оно зависит также от концентрации. Для многих бактерий постантибиотическое действие не проявляется, пока концентрация антибиотика не превысит в 10–20 раз значение минимальной дозы, угнетающей рост бактерий. При такой концентрации лекарственных веществ не только увеличивается продолжительность постантибиотического действия, но и возникает дополнительное бактерицидное действие и уменьшается вероятность появления резистентных микроорганизмов. В отношении микроорганизмов, для угнетения роста которых требуется высокая минимальная доза антибиотика, например *Pseudomonas aeruginosa*, постантибиотическое действие может не наблюдаться из-за слишком низкой концентрации антибиотика, в особенности в тканях. Однако даже если доза антибиотика, воздействующего на эти микроорганизмы, меньше значения МИК, такое воздействие может повысить вероятность уничтожения бактерий лейкоцитами организма хозяина. Например, при воздействии на *Pseudomonas aeruginosa* ципрофлоксацина в дозе, меньшей, чем МИК, бактерии данного вида в меньшей степени могут отражать экзотоксины и тем самым становятся более чувствительными к фагоцитозу.

Величина бактериального инокулята должна оказывать минимальное влияние на эффективность фторированных хинолонов, поскольку бактерии не вырабатывают ферменты, способные нейтрализовать данные лекарственные вещества. Однако для уничтожения более объемных инокулятов бактерий требуются более высокие концентрации антибиотиков. Растущие клетки в большей степени подвержены воздействию фторированных хино-

лонов по сравнению с клетками, рост которых прекратился. Таким образом, антибиотики, угнетающие рост микроорганизмов (ингибиторы рибосом), воздействующие на воспалительный процесс или на анаэробную среду, могут снизить эффективность фторированных хинолонов. В анаэробных условиях может также снижаться активность лейкоцитов (то есть фагоцитоз и внутриклеточные защитные механизмы), в результате чего снижается способность хозяина уничтожать бактерии. Точная диагностика анаэробной среды у входных ворот инфекции может иметь большое значение в выборе антибиотика, поскольку за исключением *Pseudomonas* sp. многие грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы являются факультативными анаэробами (то есть могут выживать в анаэробной среде). Аэробные культуры, полученные у входных ворот инфекции, вызывают рост микроорганизмов, в результате чего у врача складывается мнение, что в этом месте существует аэробная, а не анаэробная среда. Однако не существует убедительных доказательств эффективности фторированных хинолонов при воздействии на микроорганизмы в анаэробной среде. По-видимому, энрофлоксацин в анаэробной среде эффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, однако может быть менее эффективным по отношению к *Staphylococcus*.

Продукты воспалительного процесса могут образовывать механический барьер, препятствующий пассивной диффузии лекарственных веществ. Однако растворимость фторированных хинолонов в липидах делает их менее восприимчивыми к воздействию продуктов воспалительного процесса при пассивной диффузии по сравнению с водорастворимыми антибиотиками, например, бета-лактамами и аминогликозидами. И действительно, продукты воспалительного процесса могут на самом деле увеличивать концентрацию фторированных хинолонов у входных ворот инфекции. Фторированные хинолоны (флуорохинолоны) аккумулируются в лейкоцитах. Внутриклеточная концентрация фторированных хинолонов может в 10–20 раз превышать значение их концентрации в плазме или окружающей жидкости. Высокой внутриклеточной концентрации фторированных хинолонов может объясняться клиническая эффективность антибиотиков в том случае, если анализ бактериальной культуры и чувствительности свидетельствует об устойчивости микроорганизмов. Выделения антибиотика лейкоцитами, перемещающимися к очагам инфекции, в которых отсутствуют антибиотики, может также увеличить внеклеточную концентрацию последних. Фторированные хинолоны не вступают в реакцию связывания с воспалительными белками или другими продуктами воспалительного процесса. Эффективность фторированных хинолонов зависит от значения pH. Значение pH воспаленных тканей, в особенности при абсцессах, а также внутри фагоцитирующих клеток, смещается в сторону кислой среды. В результате не только снижается активность лейкоцитов, но и логарифмически уменьшается пропорция неионизированного, то есть способного диффундировать, фторхинолона по мере уменьшения значения pH от 8,0 до 6,3.

Изменения значения pH сопровождаются уменьшением концентрации активного лекарственного средства, достигающего бактерии, на которую оно воздействует.

Однако в кислой среде в тканях увеличивается количество лейкоцитов, содержащих фторированные хинолоны. Таким образом, несмотря на то, что эффективность фторированных хинолонов *in vitro* может уменьшаться в кислой среде, *in vivo* эти антибиотики сохраняют эффективность воздействия на инфекции, связанные с продуктами воспалительного процесса. При определении дозы энрофлоксацина необходимо учитывать данные, подтверждающие наличие воспаления.

Схема применения лекарственных препаратов

Действие фторированных хинолонов, в особенности энрофлоксацина, начинается через 30 минут после применения. Постантибиотическое действие может продолжаться в течение 8 часов после применения антибиотика. Эффективность фторированных хинолонов, так же как и эффективность аминогликозидов, по-видимому, в большей степени зависит от соотношения максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови (МКЛВ) и минимальной дозы антибиотика, угнетающей рост бактерий (МИК), чем от продолжительности времени между приемами лекарственного средства, в течение которого значение МКЛВ превышает значение МИК. Таким образом, нормальной схемой приема лекарственного средства можно, а может быть, и следует считать дачу препарата один, а не два раза в день. Орбифлоксацин и дифлоксацин применяются в соответствии с гибкой схемой приема, и похожая схема была одобрена для энрофлоксацина. Однако эффективность действия лекарственного средства при его применении один раз в день следует оценивать на основании изучения результатов клинических испытаний. По мнению автора, необходимо уделять большее внимание изучению результатов клинических испытаний для определения эффективности определенного препарата в случае его применения один раз в день. При необходимости, с учетом значения МИК, дозу можно увеличить до четырех раз. Эта рекомендация имеет особо важное значение при инфекциях труднодоступных тканей, в которых развивается ярко выраженный воспалительный процесс, а также в том случае, если значение МИК бактерий приближается к критическому. Исключением являются инфекции мочевыводящих путей, при воздействии на которые может быть эффективным применение антибиотика один раз в день.

Значение минимальной дозы фторированных хинолонов, угнетающих рост чувствительных микроорганизмов, часто бывает ниже аналогичного параметра большинства других антибиотиков, при этом легко обеспечить высокие коэффициенты угнетения (то есть МКЛВ : МИК > 10). Исключением из этого общего правила может быть *Pseudomonas aeruginosa*, потому что значение МИК часто приближается к критическому значению МИК энрофлоксацина и еще в большей степени — к критическому значению МИК орбифлоксацина. По возможности различия в эффективности воздействия фторированных хинолонов на чувствительные к ним микроорганизмы следует определять на основании значений МИК и в соответствии с этим изменять необходимую дозу. Например, при максимальной концентрации антибиотиков в плазме, равной 1,3 мкг/мл, для микроорганизмов со значением МИК 0,1 мкг/мл или меньше в плазме будет достигнута концентрация, превышающая МИК не менее чем в 10 раз,

хотя в намеченной для воздействия ткани может быть достигнуто более низкое соотношение. Однако для *Pseudomonas* при значении МИК 1 мкг/мл это значение может быть достигнуто в плазме и не достигнуто в тканях. В связи с тем, что инфекции поражают ткани и часто вызывают образование продуктов воспалительного процесса, которые могут замедлить процесс проникновения лекарственных препаратов к входным воротам инфекции, высока вероятность того, что в ткани антибиотик не поступит в дозе, достаточной для угнетения чувствительных микроорганизмов, имеющих относительно высокие значения МИК. В этом случае необходимо соответственно изменить дозу. В противном случае увеличивается вероятность того, что лечение не принесет желаемых результатов, и повышается опасность выработки привыкания к антибиотикам.

Комбинированная терапия

Комбинированная антибактериальная терапия с использованием фторированных хинолонов может быть показана: 1) для воздействия на полимикробные инфекции, вызванные анаэробами или другими бактериями, устойчивыми к фторированным хинолонам; 2) для увеличения эффективности воздействия на определенный чувствительный организм и достижения возможной синергии, в особенности при лечении опасного для жизни заболевания и оказания воздействия на труднодоступные ткани; 3) для повышения безопасности лекарственного вещества, которое может производить токсическое действие; 4) для уменьшения опасности формирования устойчивости бактерий к антибиотикам. При выборе антибиотиков для использования в курсе комбинированной терапии следует руководствоваться антимикробным спектром и механизмом действия.

В большинстве случаев не следует использовать лекарственные вещества, угнетающие рост бактерий (ингибиторы рибосом), в сочетании с препаратами, действие которых зависит от быстрого роста бактерий. Некоторые лекарственные вещества являются антагонистами фторированных хинолонов. Например, ингибитор рибосом хлорамфеникол нейтрализует действие фторированных хинолонов (ципрофлоксацин) *in vitro*. Можно предположить, что причиной такого действия хлорамфеникола является то, что в микроорганизмах, рост которых прекратился, синтезируется меньшее количество фермента, на который оказывается воздействие (гираза ДНК). Лекарственные вещества, воздействующие на гиразу ДНК (например, новобиоцин), также являются антагонистами фторированных хинолонов. Рифампин, по-видимому, уменьшает бактерицидное действие цiproфлоксацина на *Staphylococcus sp.*

Случаи антагонизма фторированных хинолонов с другими антибиотиками являются достаточно редкими. В то же время имеются подтверждения синергии при применении фторированного хинолона (обычно — цiproфлоксацина) в сочетании с другими антибиотиками. При использовании цiproфлоксацина в сочетании с аминогликозидами также, хотя и не часто, наблюдается совместное действие этих препаратов на отдельные штаммы *Enterobacteriaceae*. Совместное действие по меньшей мере на 1/3 изолятов *Pseudomonas sp.* наблюдается при использовании цiproфлоксацина в комбинации с энрофлокса-

цином. Однако синергия более часто наблюдается при применении цiproфлоксацина вместе с бета-лактамом (например, имипенем). Совместное действие может наблюдаться и в отношении *Pseudomonas aureus*, которые обычно обладают устойчивостью к фторированным хинолонам. Синергия фторированных хинолонов и других противомикробных средств может частично отражать снижение устойчивости микроорганизмов. Синергия фторированных хинолонов и бета-лактамов, так же как и синергия фторированных хинолонов и аминогликозидов, может частично объясняться увеличением объема поступления хинолона в клетку. Хотя комбинированная терапия может увеличить эффективность каждого из препаратов, используемых в комбинации, не следует уменьшать их дозировку. Для обеспечения эффективной концентрации у входных ворот инфекции следует применять рекомендованную дозу или дозу, рассчитанную (для обоих лекарственных веществ) на основании значения минимальной дозы антибиотика, угнетающей рост бактерий.

При полимикробных инфекциях следует выбирать лекарственные вещества, воздействующие на анаэробные микроорганизмы или улучшающие грамположительный спектр фторированных хинолонов. Обе эти функции одновременно выполняют бета-лактамы (в особенности пенициллины или цефокситин) и клиндамицин. В сочетании с фторированными хинолонами можно использовать и метронидазол из-за его анаэробного спектра действия, однако этот препарат не обладает дополнительным действием по отношению к аэробным грамположительным микроорганизмам.

Побочные эффекты

Неблагоприятная реакция на фторированные хинолоны наблюдается редко. После лечения энрофлоксацином и орбиофлоксацином у молодых собак отмечались случаи деформации хрящевой ткани и нарушения роста суставов. Все фторированные хинолоны могут вызывать дегенерацию хрящевой ткани. Их не следует давать животным в возрасте 12–18 месяцев, а также во время беременности. Если возникает необходимость применения фторированных хинолонов для лечения растущих собак, можно использовать средство защиты хрящевой ткани (полисульфат гликозаминогликана). Механизм разрушения хрящей фторированными хинолонами может быть связан с потерей магния хрящевыми тканями. По-видимому, хинолоны накапливаются в хрящевой ткани и являются сильнодействующими хелатообразователями магния. Хелатообразование магния в хрящах может воздействовать на некоторые белки, содержащиеся в хрящевой ткани. При плохом питании процесс разрушения может ускориться (Stahlman et al., 1995).

Внутримышечные инъекции энрофлоксацина часто болезненны. При введении энрофлоксацина любым способом, в особенности перорально, могут наблюдаться желудочно-кишечные нарушения, такие как тошнота, рвота, а иногда и диарея. Как у людей, так и у животных наблюдались и приступы судорог. Провоцирующими факторами являются предэпилептическое состояние, высокая доза препарата (вызывающая высокую концентрацию препарата в плазме) и одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Побочные эффекты, в том числе тошнота и рвота, наблюдались при

внутривенном введении раствора энрофлоксацина, предназначенного для внутримышечного применения. Раствор, предназначенный для внутримышечного введения, является щелочным (рН равно 10). Разведение лекарственного вещества в солевом растворе и введение его в течение 30 минут может уменьшить тошноту. В редких случаях наблюдается кристаллурия, которая, как считается, может происходить при дегидратации организма.

Выбор антибиотика для лечения животных, инфицированных большим количеством грамотрицательных микроорганизмов, может определяться способностью выделения эндотоксинов (Nitsche, 1994). Эндотоксины вызывают выделение цитокинов и других медиаторов септического шока. Большинство этих действий вызывается внутренним компонентом молекул липополисахаридов (липид А), на который воздействуют антибиотики. Результат лечения антибиотиками людей, находящихся в состоянии эндотоксического бактериально-токсического шока, зависит от уровня эндотоксинов в плазме. Хинолоны (ципрофлоксацин) выделяют различное количество эндотоксина. Объем выделения эндотоксина зависит от конкретного типа лекарственного вещества. Например, в одной из научных работ, посвященной изучению перитонита у мышей, вызванного *E. coli*, приводятся данные о том, что имепенем и цiproфлоксацин в меньшей степени, чем цефотаксим, вызывали выделения эндотоксина (Nitsche, 1994). Высвобождение эндотоксина может также зависеть от дозы. Например, при использовании описанной выше схемы высвобождение эндотоксина увеличивается вдвое при уменьшении в два раза рекомендованной дозы цiproфлоксацина (3 мг/кг вместо 7 мг/кг) (Nitsche, 1994). Пока не определены способы возможной минимизации последствий выделения эндотоксина после лечения антибиотиками. Предполагается, что более медленное введение дозы лекарственного вещества снизит скорость секреции эндотоксина. Имеются подтверждения факта вступления эндотоксина в реакцию связывания с антибиотиками и последующей инактивации. Это может происходить при использовании хинолонов, а также и других антибиотиков, содержащих катионы (например, аминогликозиды и полимиксин; Nitsche, 1994). Эффект связывания, по крайней мере для цiproфлоксацина, по-видимому, зависит от концентрации (превышающей терапевтический уровень). Клиническое значение связывания эндотоксина антибиотиками, включая фторхинолоны, пока не установлено.

Взаимодействие лекарственных веществ

Фторированные хинолоны взаимодействуют с незначительным количеством лекарственных веществ. Такое незначительное взаимодействие частично отражает тот факт, что эти лекарственные вещества в минимальной степени трансформируются печенью в ходе обмена ве-

ществ. Однако исключением являются производные метилксантина, включая теofilлин. И цiproфлоксацин, и энрофлоксацин увеличивают концентрацию теofilлина в плазме при лечении пациентов теofilлином и одним из фторированных хинолонов после нескольких доз этих лекарственных веществ, применяемых в сочетании друг с другом. Концентрация теofilлина может достигнуть токсического значения. Избежать токсичности можно путем снижения дозы теofilлина на 25%. Кроме того, необходимо контролировать концентрацию теofilлина во время проведения и по окончании комбинированной терапии, а также соответствующим образом изменять дозы. Сочетание фторированных хинолонов с нестероидными противовоспалительными лекарственными веществами может уменьшить вероятность судорог. При введении фторированных хинолонов перорально они могут взаимодействовать с пищей или лекарствами, содержащими алюминий и магний, что приводит к снижению биологической доступности препарата.

Литература

- Aucouin D: Target. The Antimicrobial Reference Guide to Effective Treatment. Port Huron, MI: North American Compendiums, Inc., 1993.
- Aucouin DP: Intracellular-intraphagocytic dynamics of fluoroquinolone antibiotics: A comparative review. Suppl Compend Contin Educ Pract Vet 18:9, 1996.
- Boothe DM: Antimicrobial therapy in the critically ill patient. Suppl Compend Contin Educ Pract Vet 18:66, 1996.
- Cester CC, Schneider M, Toutain PL: Comparative kinetics of two orally administered fluoroquinolones in dog: Enrofloxacin versus mar-bofloxacin. Rev Med Vet 147:703, 1996.
- Kung K, Riond JL, Wanner M: Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. J Vet Pharmacol Ther 16:462, 1993.
- McKellar QA: Clinical relevance of the pharmacologic properties of fluoroquinolones. Suppl Compend Contin Educ Pract Vet 18:14, 1996.
- Nitsche D: The effects of different types of antimicrobial agents on plasma endotoxin activity in gram-negative bacterial infections. In: Garrard C, ed: Ciprofloxacin IV: Defining its Role in Serious Infections. International Symposium, Salzburg, September 1993. New York: Springer-Verlag, 1994, pp 21-38.
- Stahlman R, Forster C, Shakibaier M, et al: Magnesium deficiency induces joint cartilage lesions in juvenile rats which are identical to quinolone-induced arthropathy. Antimicrob Agents Chemother 39:2013, 1995.
- Stegemann M, Keukamp U, Scheer M: Kinetics of antibacterial activity after administration of enrofloxacin in dog serum and skin: In vitro susceptibility of field isolates. Suppl Compend Contin Educ Pract Vet 18:30, 1996.
- Walker RD, Stein GE, Hauptman JG, et al: Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to dogs. Am J Vet Res 53:2315, 1992.
- Wetzstein H-G, de Jong A: In vitro bactericidal activity and postantibiotic effect of fluoroquinolones used in veterinary medicine. Suppl Compend Contin Educ Pract Vet 18:22, 1996.
- Wiedemann B, Atkinson BA: Susceptibility to antibiotics: Species incidence and trends. In: Lorian V, ed: Antibiotics in Laboratory Medicine. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 962.

Антигистаминные препараты

МАРК ДЖ. ПАПИЧ

Антигистаминные препараты классифицируются как антагонисты рецепторов H_1 и H_2 . Существует и рецептор гистамина H_3 , выполняющий функцию ингибитора ответной реакции, но в настоящее время отсутствуют данные об использовании в ветеринарии антагониста для рецептора H_3 . H_1 -антагонисты подразделяются на антигистаминные вещества первого поколения (например, хлорфенирамин, дифенгидрамин и гидроксизин) и антигистамины второго поколения (например, терфенадин, астемизол и лоратадин). Антигистаминные вещества первого поколения в большинстве случаев представляют собой старые, хорошо известные препараты, разработанные до 1982 года (таблица 1). Антигистаминные вещества второго поколения — это более новые препараты, не вызывающие седативного эффекта (таблица 2). Антагонисты H_2 -рецептора подавляют секрецию. К ним относятся циметидин, ранитидин и фамотидин, которые используются для снижения кислотности в желудке. H_2 -антагонисты в определенной степени ослабляют воздействие гистамина на кровеносные сосуды, однако главная функция данных лекарственных веществ заключается не в этом. В настоящей статье понятие «антигистамин» мы отнесли к блокаторам H_1 -рецептора. При этом речь может идти об антигистаминных препаратах как первого, так и второго поколения.

Основное различие между антигистаминными средствами первого и второго поколения заключается в том, что последние не так легко преодолевают гематоэнцефалический барьер. Следовательно, их применение не вызывает побочных действий на центральную нервную систему, в частности седативного эффекта, который наблюдается при использовании антигистаминов первого поколения. Антигистаминные препараты второго поколения также не вызывают антимукаринного действия (подобного действию атропина), которое наблюдается при использовании антигистаминов первого поколения.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГИСТАМИНА

Гистамин выделяется базофилами и тучными клетками. Тучные клетки являются основным источником гистамина в тканях, а базофилы — его основным источником в циркулирующей крови. Наиболее высокая концентрация гистамина характерна для таких тканей, как кожа, слизистая оболочка бронхов и слизистая оболочка кишечника и желудка, в которых содержится большое количество тучных клеток.

Гистамин выделяется из аккумулирующих гранул при вступлении антител IgE на поверхности тучных клеток в поперечную связь с антигеном. В случае атопии антитело может представлять собой специфический подкласс IgG (IgGd). К другим медиаторам воспалительного процесса, выделяемым из активированных тучных клеток, относятся лейкотриены, простагландины, гепа-

рин и цитокины. Другие соединения могут вызвать выделение медиаторов из тучных клеток без активации антител. К веществам, активирующим тучные клетки таким образом, относятся конканавалин А (Con A), соединение 48/80, ионофоры кальция, а также рентгенографическое контрастное вещество. Ряд препаратов, применяемых в терапевтических целях (амфотерицин В, морфин, доксорубин), также могут вызывать дегрануляцию тучных клеток и индуцировать системную реакцию, которую ошибочно считают аллергией на лекарственные средства.

Гистамин оказывает различное влияние на весь организм. Главным образом он действует в качестве медиатора воспалительного процесса, вызывающего местные отеки и эритему. Гистамин стимулирует рецепторы H_1 в дыхательных путях и вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, которое у животных некоторых видов (например, морских свинок) приводит к бронхостенозу при анафилактической реакции. Активация H_1 -рецепторов в желудочно-кишечном тракте вызывает сокращение мышц.

Воздействие на сосуды

Стимуляция рецепторов H_1 и H_2 на кровеносных сосудах приводит к их расширению. Раздражение H_1 -рецепторов вызывает быструю и кратковременную вазодилатацию. При стимуляции H_2 -рецепторов кровеносные сосуды расширяются более медленно и в течение более продолжительного времени. H_1 -рецепторы расположены на клетках эндотелия сосудов. При стимуляции клетки эндотелия сжимаются, что приводит к расширению просвета сосудов и прохождению жидкости, клеток и белков. Это приводит к местным отекам, эритеме и воспалению, которое вызывают активированные лейкоциты. Стимуляция местных нервных окончаний в этих тканях вызывает ощущение боли и зуда, которые связаны с выделением гистаминов.

Гистамин вызывает самые различные реакции и в других тканях. За счет вступления в реакцию связывания со специфическими H_2 -рецепторами париетальных клеток желудка гистамин стимулирует секрецию желудочного сока (соляной кислоты). Рецепторы гистамина (H_1) в центральной нервной системе могут играть определенную роль в функционировании механизма регулирования сна, что объясняет сонливость, вызываемую применением некоторых антигистаминных препаратов.

ДЕЙСТВИЕ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Конкурентный антагонизм

Преимуществом антигистаминных препаратов является их способность блокировать воспалительное действие гистамина. Данный антагонизм имеет конкурентный характер, то есть блокада рецепторов зависит от дозы. При недостаточно высокой концентрации лекарственного

Таблица 1. Антигистаминные препараты первого поколения

Класс лекарственного вещества	Общее название	Торговое название, производитель	Форма выпуска	Дозировка
Алкиламин	Малеат хлорамфенирамина	Хлор-Триметон (Schering-Plough) и различные другие наименования	Таблетки 4, 8, 12 мг; сироп 1 или 2 мг/мл; инъекция 10 или 100 мг/мл	Для собак: 4–8 мг перорально через 8–12 часов, но не более чем 0,5 мг/кг Для кошек: 2–4 мг перорально через 12 часов
	Малеат бромфенирамина	Диметан (Robins)	Таблетки 4, 8 мг; сироп 5 мг/мл; инъекция 10 мг/мл	Для животных доза не определена. Для людей: 4 мг перорально через 4–6 часов
Этаноламин	Дифенгидрамина гидрохлорид	Бенадрил (Parke-Davis)	Капсулы 25, 50 мг; эликсир 12,5 мг/5 мл; сироп 6,35 мг/5 мл; инъекция 50 мг/мл	2–4 мг/кг перорально через 8–12 часов 1 мг/кг внутримышечно, подкожно, внутривенно (общая доза не более 40 мг)
	Дименгидринат	Драмамин (Pharmacia & Upjohn) и другие наименования	Капсулы 50 мг; таблетки 50 мг; эликсир 12,5 мг/5 мл; сироп 12,5 мг/4 мл; инъекция 50 мг/мл	4–8 мг/кг через 8–12 часов
	Фумарат клемастина	Тавист (Sandoz) и другие производные	Тавист-1 в таблетках 1,34 мг Тавист-2 в таблетках 2,68 мг сироп 0,67 мг/5 мл	Для собак: 0,05–0,1 мг/кг перорально через 12 часов Для кошек: 0,67 мг перорально через 12 часов
Пиперазин	Гидроксизин	Атаракс (Roerig)	Капсулы 10, 25, 50 мг; таблетки 10, 25, 50, 100 мг; Сироп 10 мг/5 мл; инъекция 25 или 50 мг/мл	0,5–2 мг/кг перорально через 6–8 часов (при зуде использовалась доза 2,2 мг/кг)
Фенотиазин	Тримепразин	Темарил-П (Pfizer), Темарил	Темарил в виде таблеток 2,5 мг или сиропа 2,5 мг/мл Каждая таблетка Темарила-П содержит тартрат тримепразина (5 мг) и преднизолон (2 мг)	0,5 мг/кг перорально через 12 часов (тримепразина)
	Прометазин	Фенерган (Wyeth-Ayerst) и другие производные	Сироп 6,25/5 мл; таблетки 12,5 мг, 25 мг, 50 мг; инъекция 25 мг/мл	0,2–0,4 мг/кг внутримышечно или перорально через 8 часов (или через 4 часа по мере необходимости при рвоте)
	Хлорпромазин	Торазин (SmithKline Beecham) и другие производные	Таблетки 10, 25, 50, 100, 200 мг; сироп 10 мг/5 мл; инъекция 25 мг/мл	Доза для прекращения рвоты: 0,5 мг/кг внутримышечно или подкожно через 6–8 часов
	Прохлорперазин	Компазин (SmithKline Beecham)	Таблетки 5, 10, 25 мг; инъекция 5 мг/мл	0,1–0,5 мг/кг внутримышечно, подкожно или перорально через 6–8 часов
Этилендиамин	Трипеленамина гидрохлорид	PBZ (Geigy)	Таблетки 25, 50 мг	Для животных дозировка не определена. Для людей: 25–50 мг перорально через 4–6 часов
Трициклический антидепрессант антигистаминного действия	Доксепин	Синекван (Roerig)		Дозировка не определена

вещества в месте расположения рецептора (которая должна зависеть от дозы) выделенный гистамин может нейтрализовать действие блокатора гистамина. Следовательно, при лечении некоторых пациентов может возникнуть необходимость увеличения дозы в соответствии с объемом гистамина, высвобождаемого из тучных клеток. В связи с конкурентным характером антагонизма антигистаминные средства наиболее эффективны при введении до того, как гистамин вступит в реакцию связывания с рецепторами.

Воздействие на другие рецепторы

Антигистаминные препараты могут также блокировать холинергические мускариновые рецепторы, рецепторы серотонина (5-HT), а также альфа-адренергические рецепторы. Фармакологические препараты по-разному воздействуют на данные рецепторы. Особенности такого

воздействия будут отмечены при описании конкретной группы препаратов. Ципрогептадин (периактин) также блокирует рецепторы 5-HT_{2A} (серотонина). Терапевтическое значение действия этого препарата при лечении животных недостаточно доказано. Антигистаминные препараты в определенной степени вызывают местное анестезирующее действие, однако для достижения этого эффекта требуется более высокая концентрация препарата, чем значения, полученные в клинических условиях. Местное анестезирующее действие, возможно, не имеет клинического значения.

Противовоспалительное действие

Кроме блокады рецептора гистамина, некоторые антигистаминные препараты уменьшают секрецию медиаторов воспалительного процесса тучными клетками за счет уменьшения объема внутриклеточного кальция,

Таблица 2. Антигистаминные препараты второго поколения *

Класс лекарственных веществ	Общее название	Торговое название, производитель
Пиперидины	Терфенадин	Селдан (<i>Hoechst Marion Roussel</i>)
	Фексофенадин	Аллепра (<i>Hoechst Marion Roussel</i>)
	Астемизол	Гисманал (<i>Janssen Pharmaceutical</i>)
	Лоратадин	Кларитин (<i>Schering-Plough</i>)
	Левакабастин	Ливостин
Пиперазины	Цетиризин	Реактин (<i>Pfizer</i>)

* Для этих препаратов дозировка не указана, поскольку пока еще не определены эффективные дозы

вызывающего дегрануляцию тучных клеток (*Simons, 1992*). Клиническое значение этого действия является спорным. Результаты исследований *in vitro* показывают, что для угнетения дегрануляции тучных клеток требуются более высокие концентрации антигистаминных препаратов, чем концентрация, достигаемая при введении обычных «антиаллергических» доз. Антигистаминные препараты второго поколения терфенадин и лоратадин в зависимости от применяемой дозы подавляют секрецию тучных клеток у собак (*Garcia et al., 1997*). Однако данные клинических испытаний показывают, что терфенадин не эффективен для подавления зуда у собак (*Scott et al., 1994*).

Противорвотное действие

Антигистаминные препараты используют в тех случаях, когда у животного наблюдаются симптомы укачивания, вестибулита и развивается рвота, вызванная лекарственными веществами и токсинами. Лекарственные вещества и токсины вызывают рвоту, воздействуя на триггерную зону хеморецепторов, в которой у собак, в отличие от кошек, гистамин является важным нейромедиатором (*Washabau and Elie, 1995*). В некоторых случаях антигистаминные препараты не могут блокировать рвотный рефлекс, индуцированный в триггерной зоне хеморецептора, поскольку этот рефлекс стимулируется также мускарином и нейромедиаторами допамином, серотонином и норадреналином.

ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТАГОНИСТОВ H₁-РЕЦЕПТОРОВ

H₂-антагонисты используются главным образом для лечения гастрита и нарушений, связанных с гиперхлоргидрией. Соответствующую информацию об их применении можно найти в специализированной литературе (*Papich, 1993*).

Все антигистаминные препараты имеют третичную аминогруппу, связанную с двумя или тремя карбогруппами и двумя ароматическими группами. Антигистаминные препараты имеют низкую основность и являются катионными при физиологических значениях pH. Антигистаминные препараты подразделяются на классы, при помощи которых в определенной степени можно предсказать действие каждого вещества (см. таблицу 1). Названия каждого класса приведены в скобках. *Этаноламины* (дифенгидрамин) обладают самым сильным противорвотным действием, но в то же время вы-

зывают самый сильный седативный эффект. *Алкиламины* (хлорфенирамин) включают некоторые наиболее сильнодействующие антигистаминные препараты. Относительную эффективность препаратов можно оценить при помощи доз, приведенных в таблице 1. Данные препараты вряд ли могут вызвать седацию. У некоторых пациентов они могут вызвать парадоксальную стимуляцию и возбуждение. *Пиперазины* (гидроксизин) могут вызвать сильное угнетение центральной нервной системы. Цетиризин является активным метаболитом гидроксизина, однако не проникает через гематоэнцефалический барьер. *Фенотиазины* (прометазин) блокируют H₁-рецепторы и обладают антиму斯卡риновым действием. Эти вещества оказывают сильное седативное действие и могут быть эффективными противорвотными средствами. *Пиперидины* (терфенадин) обладают высокой избирательностью воздействия на H₁-рецепторы. Они не проходят через гематоэнцефалический барьер и практически не вызывают антиму斯卡риновых побочных действий.

Фармакокинетические свойства

Информация о фармакокинетических свойствах антигистаминных препаратов, применяемых для лечения домашних животных, содержится лишь в некоторых научных работах. Большая часть такой информации основана на предположениях, заимствованных из опыта лечения человека. Все антигистаминные препараты, по-видимому, в большом объеме абсорбируются после перорального введения. Однако не исключена возможность и предсистемного метаболизма в печени. По-видимому, все антигистаминные средства значительно трансформируются в ходе обмена веществ, и лишь незначительное количество препарата выделяется вместе с мочой в неизмененном виде. Некоторые метаболиты активны. Например, цетиризин является активным метаболитом гидроксизина. При использовании для лечения людей антигистаминные препараты имеют период полувыведения от 12 до 24 часов. Для собак период полувыведения хлорфенирамина составляет 24 часа. Антигистаминные препараты трансформируются печенью в ходе обмена веществ, поэтому ветеринарный врач должен исследовать возможность влияния расстройства функции печени и взаимодействия лекарственных препаратов на обмен веществ в печени.

Продолжительность действия

Клиническое действие препаратов продолжается в течение более длительного времени, чем можно было бы предположить на основании значения периода полувыведения лекарственного вещества из плазмы. При лечении людей клиническое действие продолжалось в течение 7 дней после окончания курса лечения. При введении собакам гидроксизина в дозе 3 мг/кг наблюдалось снижение реактивности при аллергической кожной пробе в течение 3–5 дней после окончания лечения. Причиной длительного действия антигистаминных препаратов является их сохранение в тканях, несмотря на выведение из крови. Например, в кожной ткани концентрация антигистаминов может превысить значение их концентрации в плазме. Активные метаболиты некоторых лекарственных веществ могут иметь более продолжительный период полувыведения, чем у исходного препарата.

Побочные эффекты

Побочными эффектами являются нежелательными, но в то же время неизбежными следствиями лечения лекарственными средствами, и обычно связаны с механизмом действия лекарственного вещества. Вторичные побочные действия, как правило, более серьезны и часто требуют прекращения курса лечения. При лечении лекарственными средствами могут наблюдаться различные нежелательные побочные эффекты, однако практика лечения животных показывает, что курс фармакотерапии обычно не прекращают только по этой причине.

Центральная нервная система. Антигистаминные препараты первого поколения вызывают седативный эффект и могут подавлять аппетит. Однако у некоторых людей наблюдалось усиление аппетита и увеличение веса. Стимуляция аппетита у некоторых животных при использовании ципрогептадина, возможно, вызвана воздействием рецептора серотонина и не связана с антигистаминными свойствами. Седативный эффект обычно является преобладающим при воздействии на центральную нервную систему. Например, антигистамины являются активным ингредиентом снотворных препаратов, продаваемых без рецепта. Однако парадоксальная стимуляция в результате воздействия антигистаминных препаратов может наблюдаться у отдельных индивидов или видов животных. Это может вызывать беспокойство и возбуждение. Например, хлорфинирамин и дифенгидрамин могут вызывать возбуждение у кошек. У людей может наблюдаться головокружение, нарушение координации и снижение когнитивной функции. Данных о таком воздействии этих препаратов на животных не имеется.

Антимускаринное действие. Антимускаринное антихолинергическое действие может быть значительным. Сухость ротовой полости может способствовать развитию заболевания зубов. По этой причине некоторые собаки начинают пить больше воды. Сухость дыхательных путей может стимулировать кашель. Антимускаринное действие может также вызывать континкцию, анорексию и кишечные нарушения. У животных может наблюдаться диарея или констипация. У людей наблюдались случаи замедления опорожнения желудка и метеоризм. Антимускаринное действие противопоказано пациентам с глаукомой или недержанием мочи. Может также наблюдаться тахикардия, однако пока не известны противопоказания к применению этих препаратов для лечения пациентов с заболеваниями сердца.

Специфические отрицательные действия антигистаминных препаратов второго поколения. Считается, что антигистаминные препараты второго поколения не вызывают большинства побочных действий, характерных для антигистаминов первого поколения. Однако в последнее время исследователи уделяют внимание побочным действиям антигистаминных препаратов второго поколения. Высокая концентрация терфенадина (Селдан) и астемизола (Гисманал) в некоторых случаях едва не привели к смерти пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это происходило в результате пе-

редозировки (*Otto and Greentree, 1994*) или взаимодействия лекарственных препаратов. Известно, что увеличение концентрации происходит при взаимном действии кетоконазола, итраконазола, эритромицина или других лекарственных веществ, которые могут угнетать ферменты, участвующие в процессе обмена веществ в печени.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Острые аллергические реакции

При острой аллергической реакции, в особенности при угрозе жизни пациента, например, при анафилаксии, необходимо применять адреналин (5 мкг/кг внутривенно или внутримышечно), а не антигистаминные препараты. Эффективность антигистаминных препаратов снижается после выделения гистамина.

Антигистаминные препараты могут принести пользу на так называемой предварительной стадии лечения. Их используют для предотвращения реакций, вызываемых гистамином, поскольку они могут блокировать рецепторы до момента выделения гистамина. Антигистаминные препараты применяют до начала курса терапии, которая может вызвать аллергическую реакцию, например, переливания крови, лечения раковых заболеваний при помощи аспарагиназы (Элспар) или доксорубицина (Адриамицин), а также при введении рентгенологических контрастных веществ. Опыт автора показывает, что для этих целей клиницисты предпочитают дифенгидрамин (Бенадрил). Однако в настоящее время нет сравнительных данных о воздействии других антигистаминных препаратов и нет причины считать, что другие антигистамины не будут эффективными при использовании в данных целях. Обычно дифенгидрамин вводят внутримышечно или внутривенно в дозе 1 мг/кг непосредственно перед применением лекарственного вещества или метода терапии, которые могут вызвать реакцию гистамина. Дополнительным преимуществом дифенгидрамина является его противорвотное действие, которое может принести пользу в некоторых случаях. Из химиотерапевтических веществ часто применяют дексаметазон, который не только ослабляет воздействие гистамина на кровеносные сосуды, но и обладает противорвотным действием.

При использовании метода химиотерапии для лечения опухолей тучных клеток гистаминная реакция может быть вызвана дегрануляцией этих клеток. При использовании такого метода для лечения пациентов применялись антигистаминные препараты типа H_1 и H_2 . Практический опыт автора показывает, что ветеринарные врачи предпочитают применять в этих целях хлорфенирамин в дозе 4–8 мг (при лечении собак) или 2 мг (при лечении кошек) перорально через каждые 8–12 часов, причем максимальная доза не должна превышать 0,5 мг/кг.

Аллергические заболевания кожи

Антигистаминные препараты использовались для лечения зуда и воспаления кожи у животных, однако эти средства не всегда приносили успех. По сообщениям дерматологов, эффективность применения этих препаратов зависела от различных факторов (*Scott et al., 1995*). Однако антигистаминные препараты можно кратковременно применять при лечении зуда у пациентов, плохо перено-

сящих кортикостероиды. Точный механизм их действия неизвестен. По-видимому, данные препараты блокируют воздействие гистамина на H_1 -рецептор. Однако гистамин не всегда является основной причиной зуда у собак. Таким образом, действие этих препаратов может также заключаться в замедлении дегрануляции тучных клеток. Определенную роль может также иметь побочное седативное действие, снижающее потребность животного в расчесывании кожи.

Антигистаминный препарат клемастин (Тавист), созданный на основе этаноламина, по-видимому, обладает наиболее эффективным антигистаминным действием при лечении собак. Согласно данным, приведенным в одной из научно-исследовательских работ (*Paradis et al., 1991b*), в 30% случаев состояние собак улучшалось в результате применения этого препарата. Имеются данные о том, что хлорфенирамин ослабляет зуд у кошек в 73% случаев (см. раздел 7). Клемастин также эффективен при лечении кошек (по имеющимся данным, в 50% случаев). Хлорфенирамин, дифенгидрамин и гидроксизин, по-видимому, оказывают определенное воздействие на состояние собак и эффективны в 10–20% случаев (*Scott and Buerger, 1988*). Подтверждения эффективности использования только тримепразина (Панэктил) не имеется.

Антигистаминные препараты второго поколения астемизол, лоратадин (Кларитин) и терфенадин (при введении в дозе 5 мг/кг через 12 часов) по-видимому, неэффективны для лечения собак и кошек. Эффективность в лечении собак также не обладает доксепин (Синекван) — трициклический антидепрессант с антигистаминным действием, а также ципрогептадин — антигистаминный препарат с противосеротониновым действием.

Сочетания с другими лекарственными препаратами

Эффект синергизма может наблюдаться при использовании антигистаминных препаратов в сочетании с жирными кислотами омега-3/омега-6 или кортикостероидами. Назначение тримепразина — производного фенотиазина с антигистаминным действием — без каких-либо других лекарственных веществ не приносит ощутимых результатов. Однако в сочетании с одним из кортикостероидов (Темарил-П) этот препарат обладает эффективностью (*Paradis et al., 1991a*). При использовании противогистаминных препаратов в комбинации с кортикостероидами дозу преднизолона можно уменьшить (на 30%) (*Paradis et al., 1991a*). Согласно данным, приведенным в одной из работ, сочетание одного из препаратов на основе жирной кислоты с клемастином дало больший эффект при лечении собак (в 43% случаев), чем при использовании каждого из препаратов в отдельности (*Paradis et al., 1991b*). При лечении кошек сочетание хлорфенирамина и жирных кислот имеет большую эффективность, чем использование каждого препарата по отдельности (*Scott and Miller, 1995*).

Аллергические респираторные заболевания

Существует мнение о целесообразности применения антигистаминных препаратов для лечения аллергических заболеваний дыхательных путей и аллергического рини-

та у собак и кошек, однако в настоящее время не имеется данных, подтверждающих эффективность названных препаратов при использовании в этих целях. Аллергические заболевания дыхательных путей или астму у людей не лечат антигистаминными препаратами, поскольку гистамин не является существенным фактором (медиатором), способствующим развитию болезни. Для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей у собак и кошек наиболее часто используют кортикостероиды или бронхолитические средства (метилксантины или бета-агонисты) или соответствующим образом изменяют окружающие условия. Существуют определенные данные, полученные экспериментальным путем, которые показывают, что для лечения астмы у кошек может быть эффективен антагонист серотонина (ципрогептадин), однако пока не имеется данных о клинических испытаниях, которые подтвердили бы это свойство указанного препарата.

Антигистаминные препараты, вызывающие сильно выраженное антихолинергическое действие, могут оказывать влияние на дыхательные пути. Вызываемая ими сухость может временно смягчить определенные симптомы респираторного заболевания, однако неизвестно, какое хроническое действие они могут оказать на дыхательные пути. Практика показывает, что некоторые другие антимускариновые препараты эффективны в лечении астмы у людей, а также хронической обструкции дыхательных путей у лошадей, поскольку ацетилхолин может стимулировать бронхостеноз. Однако не имеется подтверждений эффективности этих препаратов при лечении собак и кошек.

Противорвотная терапия

Антигистаминные препараты часто применяют при тошноте и рвоте. Несмотря на отсутствие результатов испытаний, проводимых в контролируемых условиях, которые подтверждали бы эффективность использования антигистаминных препаратов в этих целях, а также данных о сравнительных характеристиках антигистаминов, эти вещества, по общему мнению ветеринаров, могут быть полезными. Наиболее часто используются этаноламины, дифенгидрамин и дименгидринат (Драмамин). Дифенгидрамин является активным ингредиентом дименгидрината. Для лечения животных использовались также тиазины, блокирующие рецептор H_1 , прометазин (Фенегран) и циклизин (*Washbau and Ellie, 1995*). Противогистаминные препараты в большей степени эффективны для лечения собак, чем для лечения кошек. Болезнь движения (укачивания) у кошек можно лечить при помощи препаратов, обладающих более специфическим антимускариновым действием. Для этой цели, а также в качестве противорвотного средства общего назначения для кошек, использовались прометазин, хлорпромазин (Торазин) и прохлорперазин (Компазин). Ни один из антигистаминных препаратов второго поколения не обладает такими антимускариновыми свойствами.

Антагонисты H_2 -рецепторов

К антагонистам H_2 -рецепторов относятся циметидин, ранитидин и фамотидин. Эти препараты подавляют секрецию и поэтому эффективны при лечении язвы желудка и гиперсекреции желудочного сока. Существуют также оп-

ределенные данные, подтверждающие эффективность этих лекарств при лечении некоторых дерматологических заболеваний. В случаях, когда крапивницу у людей не удавалось излечить при помощи только антагонистов H_1 -рецепторов, циметидин или ранитидин облегчали зуд и замедляли образование волдырей. Однако в одном из исследований приводятся данные, что при использовании только циметидина для лечения зуда у животных положительные результаты практически отсутствовали. По-видимому, эффективность данных препаратов возрастает в случае их использования в сочетании с антагонистами H_1 -рецепторов.

Антагонисты H_2 -рецепторов могут подавлять метаболизм других лекарственных средств. Известно, что эти препараты при совместном применении подавляют метаболизм антагонистов H_1 -рецепторов, тем самым увеличивая содержание последних в плазме.

Литература

- Barbet JL, Halliwell REW: Duration of inhibition of immediate skin test reactivity by hydroxyzine hydrochloride in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 194;1565, 1989. *Describes the duration of antihistamine activity.*
- Garcia G, DeMora F, Ferrer L, et al: Effect of H₁ antihistamines on histamine release from dispersed canine cutaneous mast cells. *Am J Vet Res* 58:293, 1997. *Recent report that describes the effect of antihistamine on in vitro canine mast cells.*
- Otto CM, Greentree WF: Terfenadine toxicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 205:1004, 1994. *Case report of antihistamine toxicosis.*
- Papich MG: Antiulcer therapy. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 23:497, 1993. *Thorough reference that describes the use of histamine H_2 receptor antagonists.*
- Paradis M, Scott DW, Giroux D: Further investigations on the use of nonsteroidal and steroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 27:44, 1991a.
- The most comparative reference on antihistamines and other drugs for treatment of pruritus in dogs.*
- Paradis M, Lemay S, Scott DW: The efficacy of clemastine (Tavist), a fatty acid-containing product (Derm Caps) and the combination of both products in the management of canine pruritus. *Vet Dermatol* 2:17, 1991b. *This reference demonstrates the efficacy of clemastine and combination therapy for treatment of pruritus.*
- Scott DW, Buerger RG: Nonsteroidal antiinflammatory agents in the management of canine pruritus. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:425, 1988. *This is the first reference that compared the efficacy of several drugs, including antihistamines, for treatment of pruritus in dogs.*
- Scott DW, Cayette SM, Decker GA: Failure of terfenadine (Seldane) as an antipruritic agent in atopic dogs: Results of an open trial. *Can Vet J* 35:286, 1994. *This reference demonstrates the failure of second-generation antihistamines for treating skin disease in dogs.*
- Scott DW, Miller WH: The combination of an antihistamine (chlorpheniramine) and an omega-3/omega-6 fatty acid-containing product for the management of pruritic cats: Results of an open clinical trial. *N Z Vet J* 43:29, 1995. *This reference demonstrates the efficacy of chlorpheniramine and combinations for treatment of pruritus in cats.*
- Scott DW, Miller WH, Griffen CE: Immunologic skin disease. In: Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE, eds: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 484. *This is a thorough, current reference that summarizes all of the antihistamines used to treat skin disease in animals.*
- Simons PER: The antiallergic effects of antihistamines (H₁ receptor antagonists). *J Allergy Clin Immunol* 90:705, 1992. *This is a good, current, summary of the effects of antihistamines for treating allergy in people.*
- Simons PER, Simons KJ: The pharmacology and use of H₁-receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 330:1663, 1994. *This is a recent thorough summary of all antihistamines and their uses in people.*
- Washabau RJ, Elie MS: Antiemetic therapy. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 679. *This is a complete, detailed summary of antiemetic drugs for small animals.*

Применение L-депренила для лечения расстройства когнитивной функции у собак

Уильям У. Рул
Бенджамин Л. Харт
Тереза Л. Энтрикен
Дэвид С. Бруйетт

Благодаря улучшению качества медицинского обслуживания в настоящее время увеличивается продолжительность жизни как людей, так и собак. В настоящее время в США насчитывается более 7,3 миллиона собак в возрасте 10 лет и старше. Значительное количество старых домашних собак подвергается опасности заболеваний и поведенческих проблем, связанных с возрастом. Обусловленные возрастом поведенческие проблемы домашних собак их владельцы и ветеринары часто считают проявлением так называемого «синдрома старых собак» или «старости». Обычно владельцы собак объясняют все эти проблемы «просто ста-

рением» или «нормальным старением» и часто делают при этом ошибку. Они недовольны ухудшением качества жизни своих питомцев и связанными с процессом старения нечистоплотностью и ночным беспокойством. Авторы данной статьи стремились дать практические рекомендации, которые могут помочь ветеринарам в диагностике и фармакотерапии расстройств когнитивной функции.

Под расстройством когнитивной функции (познавательной способности) понимаются различные возрастные поведенческие проблемы, которые нельзя полностью объяснить медицинскими проблемами, например,

неоплазией, инфекцией или нарушением функции внутренних органов. Состояние собак с тяжелым расстройством когнитивной функции может отвечать критериям диагностики деменции (*Ruehl et al., 1995*). Под когнитивной функцией в этологии понимаются такие психические процессы, как запоминание, познание, восприятие и чувствительность. Внешними проявлениями когнитивной функции являются ориентация в пространстве, память, познание, чистоплотность, узнавание членов семьи владельца и реакция на них.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ НАЧАЛА БОЛЕЗНИ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Хотя история и клинические симптомы начала расстройства когнитивной функции у каждой собаки разные, как и в случае умственного расстройства у людей, недавно проведенные исследования позволили выявить связанные с этим расстройством модели поведения. У старых собак обычно наблюдаются такие симптомы, как снижение активности и внимания, явное ухудшение слуха, нечистоплотность, расстройство сна, изменение поведения по отношению к членам семьи хозяина, расстройство ориентации, ухудшение способности подниматься по лестнице без какой-либо связи с расстройством зрения или нарушениями функции опорно-двигательного аппарата. Такие изменения в поведении, связанные с расстройством когнитивной функции, можно разделить на следующие категории: 1) нарушение ориентации, 2) изменение поведения по отношению к членам семьи хозяина, 3) утрата чистоплотности, 4) нарушение сна, 5) снижение активности (*Ruehl and Hart, 1998*).

С момента обнаружения первых симптомов расстройства когнитивной функции собаки, как правило, живут в среднем 18–24 месяца. Обычно в этот период наблюдается постепенное ухудшение этой функции. Собак с клиническими проявлениями расстройства когнитивной функции, такими как бродяжничество и утрата чистоплотности, в конечном счете усыпляют. Таким же образом поступают и при общих заболеваниях, не связанных непосредственно с расстройством когнитивной функции.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЛУЧАЕВ РАССТРОЙСТВА КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ДОМАШНИХ СОБАК

Число случаев слабоумия у людей значительно увеличивается с возрастом и составляет 1–3% в возрасте 65–70 лет, достигая 47% в возрасте 85 лет и старше. В настоящее время исследователи изучают вероятность проявления симптомов расстройства когнитивной функции у собак. В базовой больнице Калифорнийского университета были изучены 139 собак (*Nielson et al., in Hart and Hart, 1997*). Исследования проводились на собаках, не страдавших серьезными расстройствами здоровья и не подвергавшихся лечению лекарственными средствами, что могло бы быть причиной поведенческих проблем. Владелец собак отвечал на вопрос о частоте проявления симптомов расстройства когнитивной функции у своих питомцев. Полученные ответы показали, что у 62% собак отмечались симптомы, соответствующие одной из описанных выше категорий расстройства когнитивной функции. В каждой возрастной группе симптомы данного расстройства проявлялись примерно

у одинакового количества стерилизованных самок и кастрированных кобелей. Предметное (обоснованное) сравнение между самками и самцами было невозможно провести из-за недостаточного количества некастрированных особей. Было установлено, что вероятность проявления симптомов расстройства когнитивной функции у собак увеличивается с возрастом, как и у пожилых людей. В возрастной группе 11–12-летних собак у 47% особей были выявлены изменения, относящиеся по меньшей мере к одной из указанных выше категорий. В возрасте 15–16 лет изменения отмечались у 86% собак. С другой стороны, опрос 250 ветеринаров в США и Канаде показал, что только 7% клиентов, обратившихся к врачу за консультацией в связи с состоянием здоровья своих старых, но здоровых собак, считали, что у их питомцев проявляется одна или несколько поведенческих проблем, типичных для расстройства когнитивной функции. Такой низкий процент может частично объясняться тем, что владельцы собак по ошибке считают, что поведенческие проблемы связаны с «обычным старением» и что «ничего нельзя сделать». Таким образом, для уменьшения вероятности того, что владельцы собак умалчат о симптомах расстройства, ветеринарным врачам следует конкретно спрашивать их о проявлениях поведенческих проблем у старых животных.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика расстройства когнитивной функции у собак (как и диагностика слабоумия у людей) часто главным образом основывается на подробной истории болезни и поведения, а также соответствующем медицинском обследовании и, по мере необходимости, других исследованиях. Как уже было замечено, владельцы домашних животных могут умалчать о проявлении соответствующих симптомов у своих питомцев. Поэтому врач должен прежде всего задавать хозяину каждой собаки в возрасте 7 лет и более вопрос о том, отмечались ли у нее специфические изменения в поведении или другие проблемы. Для раннего распознавания возрастных поведенческих проблем и диагностики расстройства когнитивной функции ветеринар может попросить хозяина животного заполнить анкету с вопросами относительно широко распространенных симптомов расстройства когнитивной функции. Данные из анкеты включаются в историю болезни. Если хозяин животного сообщает о какой-либо проблеме или нескольких проблемах, необходимо получить дополнительные данные, которые позволят охарактеризовать поведенческую проблему, — в частности, о начале проявления, степени тяжести, продолжительности, частоте проявления и влиянии на стиль жизни и качество жизни как самого животного, так и его хозяина.

Важно также провести медицинское обследование, поскольку у многих пациентов с расстройством когнитивной функции одновременно наблюдаются не связанные с ним общие заболевания (неоплазия, инфекция, расстройства функции внутренних органов). Такие общие заболевания могут проявляться и после постановки диагноза расстройства когнитивной функции. После постановки диагноза до проявления общих заболеваний может пройти от 1 недели до 1 года. С другой стороны, заболевания общего характера могут также усугубить поведенческие проблемы. В таком случае лечение забо-

ления может смягчить или полностью устранить поведенческие проблемы. Медицинское обследование собак с возрастными поведенческими проблемами часто включает объективное (физикальное) обследование, неврологическое обследование, в ходе которого основное внимание уделяется функции черепно-мозгового нерва и исследованию перинеального рефлекса (в особенности у нечистоплотных собак), а также обычные лабораторные обследования, например, общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи. Могут быть показаны также культуральные исследования мочи и обследование эндокринной системы. Некоторых пациентов необходимо обследовать с использованием методов электрокардиографии, рентгенодиагностики, ультразвукового исследования, магнитно-резонансной визуализации или компьютерной томографии.

Изучение головного мозга человека, страдающего слабоумием, при помощи методов визуализации позволяет исключить возможность того, что причинами ухудшения когнитивной функции являются изменения сосудов и неоплазия. Однако эти исследования не позволяют диагностировать болезнь Альцгеймера, которую можно установить только при помощи микроскопического исследования тканей головного мозга, полученных путем биопсии (в редких случаях) или аутопсии (Morris, 1996). Таким образом, лечение болезни Альцгеймера у людей начинают без диагноза, подтвержденного методом световой микроскопии.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Существует более 60 признанных причин слабоумия у людей. Наиболее частой причиной этого является болезнь Альцгеймера, а затем заболевание сосудов. Этиология этих расстройств и других возрастных изменений головного мозга неизвестна. Последние исследования показывают удивительное сходство между головным мозгом собак с расстройством когнитивной функции и людей, страдающих болезнью Альцгеймера. Неврологические нарушения, обусловленные болезнью Альцгеймера, происходят у собак главным образом в коре головного мозга и гиппокампе, то есть в тех же самых регионах, которые поражаются у людей, страдающих болезнью Альцгеймера.

Пожалуй, наиболее важным открытием, сделанным в результате микроскопических исследований головного мозга старых собак, является обнаружение аккумуляции бета-амилоида и образования бляшек. Дополнительные исследования собак показали, что ухудшение способности решения некоторых нейропсихологических задач тесно связано с объемом бета-амилоида в головном мозге. У людей наблюдается подобная зависимость между количеством амилоидов в головном мозге и способностью к усвоению знаний. Подтверждено также обусловленное возрастом ослабление различных аспектов когнитивной функции у собак и животных других видов. Поскольку увеличение объема накопления бета-амилоида связано с усилением расстройства когнитивной функции у собак и людей, в настоящее время проводятся исследования возможной роли бета-амилоида. Бета-амилоид, идентифицированный в головном мозге, отличается от различных типов амилоида, связанного с заболеваниями других ор-

ганов, например, почек, печени и поджелудочной железы. Звенья аминокислот белков бета-амилоида собак, кошек и людей идентичны. Бета-амилоид нейротоксичен и может нарушить функцию нервных клеток.

Расстройство нейротрансмиссивной функции

В литературе описаны различные аномалии нейротрансмиссивной функции у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера. Они включают истощение или дисбаланс ацетилхолина, серотонина, норадреналина и допамина, вследствие чего происходит нарушение когнитивной функции, связанное с дегенеративными изменениями на поздней стадии развития болезни Альцгеймера. Моноаминоксидаза В — это фермент, катализирующий расщепление допамина, вследствие чего образуются свободные радикалы. У многих видов млекопитающих активность моноаминоксидазы В в головном мозге выше у старых, чем у молодых особей. Она может быть крайне высокой у пациентов с дегенеративными расстройствами, например, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера (Tariot *et al.*, 1993). Это позволяет предположить, что в некоторых случаях для лечения расстройства когнитивной функции можно использовать лекарственные вещества, ингибирующие моноаминоксидазу В, повышающие допаминергический тонус и (или) уменьшающие образование свободных радикалов.

Дисфункция эндокринной системы

Нарушение функции желез внутренней секреции и расстройство обмена веществ могут вызывать у людей слабоумие. Например, у 27–52% людей, страдающих болезнью Альцгеймера, также наблюдается нарушение регуляции системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, при которой не происходит ослабления концентрации кортизола в плазме после применения дексаметазона (Jenike and Albert, 1984). В результате недавно проведенного обследования людей с незначительным расстройством когнитивной функции было установлено, что пациенты с «субклиническим» нарушением системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники в значительной степени подвергались опасности дальнейшего расстройства когнитивной функции (Lupien *et al.*, 1994). При отборе старых собак для клинических испытаний с использованием метода химиотерапии авторам встречались многие особи с симптомами расстройства когнитивной функции и расстройством регуляции системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Повышенное соотношение кортизола и креатинина, содержащихся в моче, наблюдалось у 86% собак. После внутривенного введения дексаметазона в дозе 0,01 мг/кг снижения концентрации кортизола в плазме не наблюдалось у 31% собак (Ruehl *et al.*, 1997). У этих собак не было симптомов, типичных для синдрома Кушинга, — таких, как полиурия, полидипсия, полифагия, алоpecia и изменение экстерьера. В литературе описываются изменения в поведении людей с синдромом Кушинга (Niemann and Cutler, 1995) и собак с гиперандренокортицизмом, связанным с функцией гипофиза.

ТАКТИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ

Вопросу устранения поведенческих проблем старых домашних собак посвящено незначительное количество

статей. Лечение собак, которые ведут себя в целом нормально, с отклонениями в поведении, по крайней мере частично связанными с причиной, которую можно установить, направлено на устранение специфической причины и часто сопровождается симптоматической терапией, о чем пойдет речь ниже. У собак, в поведении которых проявляются симптомы, типичные для расстройства когнитивной функции, которые не связаны с видимой причиной, может наблюдаться патология, напоминающая с болезнью Альцгеймера (*Cummings et al., 1996*). Для лечения таких собак может быть назначен курс симптоматической или профилактической фармакотерапии (*Shihabuddin and Davis, 1996*). Целью симптоматической терапии является замещение исчезнувших нейротрансмиттеров или увеличение продолжительности их действия. Функцию нейротрансмиттеров можно усилить за счет активизации синтеза, уменьшения расщепления, усиления секреции, уменьшения вторичного поглощения или замены их агонистами. Еще одной целью терапии является замедление процесса болезни за счет модуляции воспалительных или иммунных реакций. Другим методом терапии является изменение амилоидогенеза за счет уменьшения токсичности бета-амилоида, подавления синтеза, изменения процесса образования или усиления вывода. Кроме того, можно уменьшить объем токсичных свободных радикалов.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ L-ДЕПРЕНИЛА

Общие сведения

L-депренил (Аниприл) одобрен Канадским бюро ветеринарных препаратов для лечения гиперкортицизма, связанного с функцией гипофиза, и расстройства когнитивной функции. Управление по продовольственным продуктам и лекарственным средствам США одобрило L-депренил для применения при наличии у собак клинических симптомов гиперкортицизма, связанного с функцией гипофиза, а также при проявлении клинических симптомов, связанных с расстройством когнитивной функции. Аниприл выпускается в таблетках, в которых это активное вещество содержится в дозах 2 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 30 мг.

L-депренил может смягчить симптомы расстройства когнитивной функции и (или) замедлить развитие нейродегенеративного заболевания. Во-первых, он увеличивает концентрацию допамина в головном мозге и активизирует обмен веществ за счет необратимого ингибирования моноаминоксидазы В и, возможно, действия других механизмов. Во-вторых, L-депренил увеличивает импульсопосредованное выделение катехоламинов в головном мозге. В-третьих, L-депренил снижает объем образования свободных радикалов и активизирует их удаление. Эти действия имеют клиническое значение, поскольку у некоторых людей L-депренил (Селегилин) может замедлять развитие болезни Паркинсона, а не просто смягчать симптоматические признаки (*Olanow et al., 1995*).

Безопасность и эффективность

Безопасность L-депренила (Аниприла) изучалась на здоровых собаках, а также в клинических условиях на домашних собаках с расстройством когнитивной функции и болезнью Кушинга. Лабораторные исследования, кото-

рые проводились в контролируемых условиях на более чем 400 собаках, показали, что животные в большинстве случаев хорошо переносят данный препарат. Еще одно лабораторное исследование, проведенное в течение 6 месяцев с использованием плацебо, показало, что L-депренил безопасен при пероральном введении через 24 часа в дозах, не превышающих 2,0 мг/кг. При ежедневных дозах, составлявших не менее 3,0 мг/кг, наблюдались повышенное слюноотделение, снижение зрачковой реакции и уменьшение массы тела. При пероральном введении через 24 часа дозы в 6,0 мг/кг отмечалось тяжелое дыхание, уменьшение эластичности кожи и кратковременные стереотипии (покачивания). Не отмечалось изменений кровяного давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографических параметров, а также каких-либо расстройств зрения. Во время проводимых в контролируемых условиях клинических испытаний с использованием плацебо с целью изучения расстройств когнитивной функции (см. ниже) отрицательные реакции в целом наблюдались примерно у одинакового количества собак, принимавших L-депренил, и собак контрольной группы, которым давали плацебо.

Результаты проведенного в контролируемых условиях с использованием плацебо двойного (слепого) исследования показывают, что L-депренил усиливает когнитивную функцию у собак (*Head et al., 1996*). В результате клинических исследований, проведенных с целью определения эффективности L-депренила при лечении расстройства когнитивной функции домашних собак, улучшение состояния отмечалось в 77% случаев через 1 месяц лечения, а положительные изменения в большинстве случаев сохранялись у большого числа пациентов (78%) через три месяца после начала лечения (*Ruehl et al., 1995*).

В ходе проведенного полностью слепого метода исследования с использованием плацебо были изучены 199 домашних собак с расстройством когнитивной функции. На первой стадии лечения собак произвольно распределили на три группы. Первая группа получала плацебо, вторая — L-депренил в дозе 0,2 мг/кг, а третья — L-депренил в дозе 1,0 мг/кг перорально утром через каждые 24 часа. По истечении первых четырех недель собакам еще в течение 8 недель давали L-депренил в дозе 1,0 мг/кг по произвольной схеме. Через 4 недели лечения поведение собак, получавших L-депренил, значительно улучшилось по сравнению с поведением собак контрольной группы, которым давали плацебо. Применение L-депренила в дозе 1,0 мг/кг каждые 24 часа дало более ощутимые результаты по сравнению с дозой 0,2 мг/кг (улучшилось состояние 69% собак). Данное процентное соотношение сохранилось и через 12 недель (*Ruehl et al., 1998*).

Показания и меры предосторожности

L-депренил показан для применения в случае проявления клинических симптомов, связанных с расстройством когнитивной функции у собак. Необходимо также проводить лечение сопутствующих заболеваний. L-депренил не рекомендуется для использования в случае проявления других поведенческих проблем, например, агрессии. Некоторых пациентов следует также показать специалисту-этологу. Если пациент не реагирует адекватно на терапию или переносит рецидив после определенного улучшения на начальной стадии лечения, его необходимо обследо-

вать на предмет наличия сопутствующих заболеваний или поведенческих проблем. L-депренил не следует применять в дозах, превышающих рекомендуемые. В литературе приводятся данные о тяжелых токсических поражениях центральной нервной системы, которые в некоторых случаях приводили к летальному исходу у людей при использовании L-депренила в сочетании с трициклическими антидепрессантами, а также селективными ингибиторами вторичного поглощения серотонина. Хотя результаты испытаний L-депренила в условиях практической работы при лечении собак не показали каких-либо нежелательных последствий взаимодействия данного препарата с другими лекарственными веществами, по-видимому, не стоит применять L-депренил в сочетании с трициклическими антидепрессантами или некоторыми ингибиторами вторичного поглощения серотонина. Это касается также тетрациклических антидепрессантов и других антидепрессантов, таких, как амоксапин, протриптилина гидрохлорид, малеат тримипрамина и венлафаксина гидрохлорид. Лечение трициклическими антидепрессантами или селективными ингибиторами вторичного поглощения серотонина следует начинать не ранее, чем через 14 дней после окончания применения L-депренила. Флуоксетина гидрохлорид (Прозак) и его метаболиты имеют продолжительный период полувыведения, поэтому лечение L-депренилом следует начинать не ранее, чем через 5 недель по окончании применения флуоксетина. Не рекомендуется применять L-депренил одновременно с эфедрином или потенциальными ингибиторами моноаминоксидазы, такими, как амитраз.

L-депренил применялся для лечения кошек с возрастными поведенческими проблемами (нечистоплотность, чрезмерное мяуканье), однако клинические испытания не проводились. Результаты экспериментального исследования на кошках, которым давали L-депренил в дозах, типичных для собак, не показали нежелательных последствий, которые можно было бы связать с применением этого препарата (Ruehl et al., 1996). Однако при более высоких дозах (6,10 мг/кг каждые 24 часа) наблюдались рвота и гиперсаливация.

Дозировка и способ применения L-депренила

Лечение L-депренилом начинают с дозы от 0,5 до 1,0 мг/кг, назначаемой перорально каждые 24 часа (Ruehl et al., 1995; Ruehl and Hart, 1998). Препарат предпочтительнее давать утром, в особенности, собакам с нарушением цикла сна и бодрствования. При пероральном введении L-депренил хорошо абсорбируется. Таблетки можно давать как с кормом, так и отдельно. L-депренил преобразуется в ходе обмена веществ в печени. Метаболиты выделяются с мочой.

Как правило, владельцы собак отмечают улучшение поведения своих питомцев через 2–4 недели после начала курса лечения. В некоторых случаях улучшение началось уже через несколько дней. Улучшение состояния можно ожидать к концу первого месяца лечения примерно у 69–77% пациентов. У некоторых собак улучшение впервые отмечалось в течение 2-го месяца терапии. Дальнейшее улучшение может наступить в течение 2-го и 3-го месяца терапии.

Скорость реакции, а также степень и продолжительность благоприятного воздействия препарата зависит от

индивидуальных особенностей животного. Это может объясняться различной степенью тяжести, различной продолжительностью патологического процесса в головном мозге, протекавшем до начала лечения, различными сопутствующими заболеваниями, воздействием окружающей среды, а также моделью поведения животного до начала расстройства когнитивной функции. Обучаемость или память могут ухудшаться в результате патологии центральной нервной системы. Следовательно, при необходимости нужно принимать меры по коррекции поведения (повторное приучение к чистоплотности), изменению окружающей обстановки (например, специальная дверь для собаки, ограда), информированию владельца животного, а также проводить поддерживающую терапию.

В течение первых трех месяцев терапии необходимо повторно оценивать состояние пациента на основании данных, полученных из опроса владельца по телефону или, при необходимости, при личной встрече и объективном обследовании животного. Если через три месяца после начала лечения не наступит видимого улучшения или при осложнении поведенческих проблем в какой-либо момент в ходе терапии пациента следует повторно обследовать на предмет сопутствующих заболеваний. Если признаки расстройства когнитивной функции сохраняются или изменяются у пациентов, состояние здоровья которых в целом нормальное, авторы рекомендуют проводить повторное обследование через 3–6 месяцев, поскольку у старых собак в течение этого периода часто проявляются новые заболевания.

Литература

- Cummings BJ, Head E, Ruehl WW, et al: The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiol Aging* 17:259, 1996. *A review of the evidence supporting the use of the aged canine as a model of human aging, including neuropathology, clinical aspects, and response to L-deprenyl therapy.*
- Hart BL, Hart LA: Selecting, raising, and caring for dogs to avoid problem aggression. *J Am Vet Med Assoc* 210:1129, 1997. *Data are presented from a study on age-related behavioral changes in elderly dogs.*
- Head E, Hartley J, Kameka AM, et al: The effects of L-deprenyl on spatial short-term memory in young and aged dogs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 20:515, 1996.
- Prospective study of spatial memory task performance in young and aged dogs given L-deprenyl or placebo, showing that L-deprenyl improved spatial memory in aged dogs.*
- Jenike MA, Albert MS: The dexamethasone suppression test in patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Geriatr Soc* 32:441, 1984.
- Documents inadequate dexamethasone suppression in people with severe cognitive dysfunction or dementia.*
- Lupien S, LeCours A, Lussier I, et al: Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 14:2893, 1994. *Documents that altered cortisol levels precede and predict the development of cognitive dysfunction.*
- Morris JC: Diagnosis of Alzheimer's disease. In: Khachaturian ZS, Radebaugh TS, eds: *Alzheimer's Disease: Cause(s), Diagnosis, Treatment, and Care*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996, p 76. *Discusses differentiating dementia from normal aging, the criteria for the clinical diagnosis of dementia of the Alzheimer's type and for definite histopathologic diagnosis of Alzheimer's disease.*
- Nieman LK, Cutler GB: Cushing's syndrome. In: DeGroot LJ, ed: *Endocrinology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1741. *Discusses human Cushing's syndrome, including behavioral signs.*

- Olanow CW, Hauser RA, Gauger L, et al: The effect of deprenyl and levodopa on the progression of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 38:771, 1995. *This clinical trial confirms that L-deprenyl slows the clinical progression of neurodegenerative disease.*
- Pfizer Animal Health: Anipryl tablets package insert. Exton, PA: Pfizer Animal Health, 1997. *Package insert for the veterinary formulation of L-deprenyl.*
- Ruehl WW, Hart BL: Canine cognitive dysfunction. In: Dodman NH, Shuster L, eds: *Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders*. Maiden, MA: Blackwell Science, 1998, pp 283-304. *Reviews recent studies in both dogs and human patients pertaining to age-related behavior changes, including prevalence, etiopathogenesis, results from neuropsychological laboratory studies, pharmacotherapy clinical trials, diagnosis, and management.*
- Ruehl WW, Bruyette DS, DePaoli A, et al: Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: Clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to L-deprenyl therapy. *Prog Brain Res* 106:217, 1995. *Discusses similarities of cognitive dysfunction between dogs and people and presents findings of a prospective clinical trial of L-deprenyl therapy in dogs with cognitive dysfunction.*
- Ruehl WW, Bruyette DS, Entiken TL, et al: Adrenal axis dysregulation in geriatric dogs with cognitive dysfunction. *J Vet Intern Med* 11:119, 1997 (abstract). *Results of endocrine function tests from 249 geriatric dogs with cognitive dysfunction confirm that hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysregulation occurs in the absence of typical physical signs of Cushing's syndrome or medical problems expected to activate the HPA axis.*
- Ruehl WW, Griffin D, Bouchard G, et al: Effects of L-deprenyl in cats in a one-month dose escalation study. *Vet Pathol* 33:621, 1996 (abstract). *Results of a dose-escalation study to assess the toxicity of L-deprenyl in four cats.*
- Ruehl W, Hart B, Reisner I, et al: L-Deprenyl therapy for geriatric dogs with cognitive dysfunction (Abstract). *J Vet Intern Med* 12:206, 1998. *Results of a clinical trial to assess the efficacy and safety of L-deprenyl in management of geriatric behavioral problems associated with cognitive function.*
- Shihabuddin L, Davis KL: Treatment of Alzheimer's disease. In: Khachaturian ZS, Radebaugh TS, eds: *Alzheimer's disease: Causes(s), Diagnosis, Treatment and Care*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996, p 258. *Discusses rationales and drugs for the treatment of dementia of the Alzheimer's type.*
- Tariot PN, Schneider LS, Patel SV, et al: Alzheimer's disease and L-deprenyl: Rationales and findings. In: Szeleenyi I, ed: *Inhibitors of Monoamine Oxidase B*. Basel: Birkhauser Verlag, 1993, p 301. *Summarizes rationales and clinical trial results of L-deprenyl treatment for dementia of the Alzheimer's type.*

Купирование острой боли

ПАУЛА К. ХЕНДРИК

БЕРНИ ХАНСЕН

В прошлом считалось, что если животное испытывает боль, то его следует поместить в вольер во избежание развития осложнений. С тех пор используемые в ветеринарной медицине методы устранения боли существенно изменились. Современные методы диагностики и снятия боли основаны на более глубоком понимании патофизиологических причин возникновения болевых ощущений и важности принятия адекватных мер для облегчения боли у животных. Раньше полагали, что если животное испытывает боль, не следует принимать никаких мер, поскольку из-за неприятных ощущений животное не будет слишком активно двигаться и не получит дополнительных повреждений. Такое мнение сейчас является неприемлемым. Адекватные меры устранения боли стали важной составной частью нехирургических и хирургических методов лечения в ветеринарной медицине.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИАГНОСТИКА БОЛИ

Традиционно болевые ощущения считались всего лишь защитным механизмом, предназначенным для предохранения от дальнейших повреждений тканей или органов. Однако данные последних исследований показывают, что болевые синдромы включают в себя патофизиологические реакции, которые сами по себе губительны для организма (Sinatra, 1992). Периферические реакции на повреждение тканей включают выделения местных алогогических (вызывающих боль) веществ,

включая гистамин, простагландин, вещество Р, серотонин, брадикинин, а также ионы водорода и калия. Эти химические вещества не только вызывают или способствуют развитию местной воспалительной реакции, но и выступают посредниками в передаче ноцицептивных сигналов в центральную нервную систему (Woolf, 1993). Постоянная стимуляция со стороны воспаленной ткани сенсibilизирует центральную нервную систему, что вызывает функциональные изменения спинного и головного мозга, сопровождаемые биохимическими изменениями в ноцицепторах. Этот процесс, который также называют нервным возбуждением, усиливает реакцию центральной нервной системы на последующую стимуляцию и может сделать болевые ощущения более интенсивными. Процесс сенсibilизации может быть причиной таких широко распространенных явлений, как повышенная болевая чувствительность после травмы и фантомные боли после ампутации конечностей.

Патологическими последствиями сенсibilизации периферической и центральной нервных систем являются повышение активности симпатической нервной системы и изменения нейрогуморального баланса (баланса медиаторов). Повышение концентрации адреналина и норадреналина в плазме приводит к усилению частоты сердцебиения, кровяного давления и системного сосудистого сопротивления. Активизация симпатической нервной системы приводит к повышению концентрации в

плазме кортизола, глюкагона, адренкортикотропного гормона (АКТГ), лактата и китона. Вызванные болью спазмы мышц стенки грудной клетки уменьшают возможность изменения объема легких при колебаниях давления и сокращают дыхательный объем. Следовательно, боль необходимо устранять как из гуманных, так и из медицинских соображений.

Первым шагом для принятия необходимых мер с целью снятия боли является диагностика и определение степени тяжести болевых ощущений. Диагностировать болевые ощущения у животного особенно трудно, если речь идет о видах, поведение которых лишь незначительно меняется вследствие травмы. Особи многих видов скрывают физические признаки боли, поскольку животные, привлекающие к себе внимание, могут легко стать жертвой. Такое поведение, целесообразное для животных, живущих в дикой природе, существенно затрудняет ветеринарным врачам диагностику и снятие боли. Даже одомашненные животные, в течение длительного периода селекции привыкшие к общению с человеком, могут не показывать признаков боли, хотя наша интуиция подсказывает нам, что они ее ощущают. Ситуация дополнительно осложняется тем, что реакция отдельных животных часто может быть совершенно непредсказуемой в зависимости от их индивидуальных особенностей.

Общими признаками боли у домашних животных являются уклонение от контакта с человеком, отсутствие аппетита, тахикардия, учащенные поверхностные дыхательные движения и вокализация. Реакция домашних животных на боль в значительной степени зависит от их вида. Например, кошки, испытывающие боль, могут уклоняться от контакта с человеком, пытаясь спрятаться в глубине вольера, а собаки в такой же ситуации могут, наоборот, попытаться обратить на себя внимание человека и, возможно, громко залают.

Не всегда следует полагаться только на анализ поведения, вызванного болью. Если в поведении животного не проявляются внешние признаки болевых ощущений, то врач может сделать неверное предположение о том, что животное не испытывает боли или что боль не настолько серьезна, чтобы применять методы терапии, даже если речь идет о серьезных травмах. Кроме того, при аномалиях в поведении животного врач может диагностировать боль, в то время как на самом деле изменения в поведении могут быть вызваны реакцией на какой-либо другой раздражитель. Например, трудно отличить лай собаки, вызванный чувством страха и беспокойства, от лая, вызванного болью. Не следует игнорировать проявляющиеся в поведении животного признаки боли, даже если раздражитель кажется незначительным. Однако если в поведении животного не проявляются признаки боли, решение о проведении курса терапии лучше всего принимать на основании *тяжести травмы, а не только физических признаков*. У животных и у людей имеется сходство в отношении порога болевой чувствительности и патофизиологических реакций на повреждение тканей (Haskins, 1992). Следовательно, в большинстве случаев, когда человек испытывает боль, оказавшееся в сходных условиях животное может также испытывать боль. Поэтому необходимо начинать лечение.

Причиной незначительной боли может быть локализованная травма мягких тканей, например, при абсцессе или растяжении конечностей, поверхностная рана, введение внутривенных катетеров большого диаметра или плевральных дренажных трубок. В большинстве случаев для снятия слабой боли достаточно успокоить животное, погладить и применить обезболивающий препарат местного действия или системное анальгезирующее средство короткого действия. Сильную боль или боль средней степени тяжести могут вызвать инвазивные ортопедические процедуры или хирургические вмешательства на мягких тканях, например, удаление когтей, обработка переломов, восстановление крестообразной связки, овариогистероэктомия, обследование брюшной полости и грудной клетки, резекция уха и энуклеация глазного яблока. При значительных травматических повреждениях мягких тканей или опорно-двигательного аппарата, а также при вызывающих сильные болевые ощущения заболеваниях желудочно-кишечного тракта, например, при синдроме расширения/заворота желудка, панкреатите или перитоните, животным необходимо давать соответствующие анальгезирующие средства. Как правило, чем тяжелее болезнь животного, тем настоятельнее необходимость применения анальгезирующих препаратов. К сожалению, некоторые травмированные или больные животные, испытывающие достаточно сильную боль, не получают анальгетики из-за необоснованных опасений, что это приведет к ухудшению их состояния.

УСТРАНЕНИЕ БОЛИ

Для того чтобы облегчить боль, достаточно просто создать животному покой, согреть и обеспечить спокойную обстановку, исключив стрессовые факторы. Для уменьшения боли можно также закрепить мягкую подкладку на травмированной части тела, стабилизировать место травмы, ограничить передвижение, поддерживать животное при передвижении. Однако при резкой сильной боли необходимо фармакологическое воздействие.

Принципы купирования боли

Применение местных, региональных или системных анальгетиков непосредственно перед началом или во время операции уменьшает сенсibilлизацию центральной нервной системы у людей и животных, находящихся под общим наркозом, проводимым с применением изофлорана или галотана, и сокращает потребность людей в болеутоляющих средствах в послеоперационный период (Abram and Yaksh, 1993; Dickenson and Sullivan, 1987; Tverskoy et al., 1990). Эти наблюдения доказывают правильность концепции *упреждающей анальгезии* (Woolf, 1993). При использовании перед началом операции опиоидов и (или) местных анестезирующих препаратов может уменьшаться воспалительная реакция и вместе с тем снижаться потребность в применении анальгетиков в послеоперационный период по сравнению с анальгезией, проведенной после того, как появились болевые ощущения. Следовательно, необходимо иметь в виду возможность применения в течение предоперационного периода анальгезирующих препаратов, например, только опиоидов или какого-либо опиоида в сочетании с соответствующим местным или региональным блокирующим средством.

У многих пациентов введение одной дозы анальгетика в предоперационном периоде или во время операции снизит болевые ощущения после незначительных хирургических вмешательств. Если требуется применение анальгетиков, интервал между приемами этих препаратов следует определять в зависимости от продолжительности действия выбранного лекарственного средства, а не давать их «по мере необходимости». При применении лекарственных веществ «по мере необходимости» в поведении животных будут проявляться видимые признаки боли еще до введения анальгетика. Такой метод снятия боли *не подходит* по ряду причин. Когда в поведении животного проявляются физикальные признаки боли, болевые ощущения во многих случаях уже достаточно интенсивны для того, чтобы вызвать патофизиологическую реакцию. Как упоминалось выше, в поведении многих животных, испытывающих боль, не проявляются ее внешние признаки. Поэтому доза анальгетиков, необходимая для контроля рецидивирующей боли, выше дозы, которая требуется для ее предотвращения. Более высокие дозы лекарственных препаратов часто вызывают неблагоприятные побочные действия.

Опиоиды

Для снятия умеренной или острой боли авторы рекомендуют опиоиды (таблица 1). Опиоиды вступают в обратимую реакцию связывания со специфическими рецепторами опиата центральной нервной системы для подавления восприятия боли. Активация рецепторов опиата вызывает анальгезирующее действие и неблагоприятные действия, связанные с применением опиоидов. Активация мю-рецепторов приводит к глубокой анальгезии в зависимости от дозы, но в то же время вызывает угнетение дыхания. Однако угнетение дыхания после применения опиоидов лишь в редких случаях представляет угрозу для жизни животного и, следовательно, не должно быть противопоказанием к применению данных препаратов. Угнетение дыхания нежелательно в тех случаях, когда у животного серьезная травма головы, метаболический ацидоз или наблюдаются признаки угнетения дыхания центрального генеза. Опиоиды также изменяют возможности восприятия. После применения опиоидов, как правило, наблюдается седативный эффект, который во многих случаях полезен в течение первых часов после операции. У большинства собак после приема мю-агонистов наблюдается седативное действие. Однако у некоторых собак и кошек развивается дисфория, в особенности при быстром внутривенном введении опиоида. Для уменьшения вероятности дисфории, индуцированной опиоидами, рекомендуется одновременное введение молодым здоровым животным небольших доз ацепромазина (0,01–0,03 мг/кг внутримышечно или внутривенно) или применение бензодиазепа для лечения старых или ослабленных животных. Внутримышечное или очень медленное (в течение 2–3 минут) внутривенное введение опиоида может также предотвратить дисфорию.

Большинство опиоидов снижают частоту сердечных сокращений у домашних животных, в особенности при общей анестезии. Если лечение опиоидами привело к появлению признаков уменьшения минутного объема серд-

ца вследствие брадикардии, может быть показано применение какого-либо антихолинэргического средства, например, гликопирролата или атропина. Воздействие мю-агонистов на желудочно-кишечный тракт проявляется в тошноте, рвоте и дефекации. Рвота часто наблюдается у здоровых собак, которым дают опиоиды в фазе премедикации, и в то же время она намного реже наблюдается при использовании опиоидов для снятия у животных боли, связанной с хирургической операцией или болезнью. По наблюдениям авторов, у собак с расстройством желудочно-кишечного тракта и рвотой после приема опиоидов рвота не усиливается.

Полными агонистами опиатных мю-рецепторов являются морфин, оксиморфон и фентанил. Эти препараты рекомендованы для применения с целью предотвращения или снятия умеренной или сильной боли. Выбор специфического мю-агониста зависит от желательной продолжительности действия и способа применения. Меперидин играет очень ограниченную роль в практике лечения домашних животных из-за крайне короткой продолжительности действия и сильных побочных действий на сердечно-сосудистую систему пациентов, находящихся в нестабильном состоянии. Золотым стандартом, с которым сравнивают действие всех опиоидов, является морфин. Морфин — недорогой препарат, обеспечивающий после системного применения 3–4 часа глубокой анальгезии. При внутривенном применении морфин может вызывать выделение гистамина и связанную с ним гипотензию. Следовательно, авторы рекомендуют внутримышечное или очень медленное внутривенное введение небольших доз морфина в случае его применения для лечения собак, находящихся под общей анестезией. Артериальная гипотензия после введения морфина животному, находящемуся в бодрствующем состоянии, обычно свидетельствует о не обнаруженной ранее гиповолемии. Это нарушение можно предотвратить или устранить при помощи соответствующего метода инфузионной терапии. Морфин может системно применяться в целях упреждающей анальгезии перед операцией, в течение послеоперационного периода, а также для облегчения болевых ощущений у травмированных животных. Применение морфина непосредственно после начала общей анестезии и интубации предотвратит рвоту у здоровых собак и уменьшит потребность в ингаляционном наркозе, а также его стоимость. При использовании морфина в сочетании с небольшими дозами ацепромазина достигается превосходный анальгезирующий эффект и длительная транквилизация животных со стабильной гемодинамикой, испытывающих боль.

Оксиморфон является единственным мю-агонистом, сертифицированным для монотерапии собак и кошек. Его можно применять внутримышечно или внутривенно. Этот препарат значительно облегчает боль в течение 1–3 часов. Применение оксиморфона целесообразно в первую очередь при необходимости немедленного снятия боли у животных с гиповолемией или животных, находящихся под общей анестезией, поскольку его можно вводить внутривенно, не опасаясь выделения гистамина. Оксиморфон целесообразно также использовать в фазе премедикации как средство упреждающей анальгезии, а также через рекомендованные интервалы времени для

Таблица 1. Примерная дозировка опиоидов для системного применения при лечении кошек и собак

Кошки				Собаки			
Препарат	Дозировка (мг/кг)	Интервал, (ч)	Примечания	Препарат	Дозировка (мг/кг)	Интервал, (ч)	Примечания
Мю-агонисты				Мю-агонисты			
Морфин	0,1–0,4, внутримышечно, подкожно	3–6	Умеренная или глубокая анальгезия. Рекомендуется также применять транквилизаторы	Морфин	0,5–2,0 внутримышечно, подкожно	3–4	Умеренная или глубокая анальгезия. При медленном внутривенном введении следует применять 10% рекомендованной внутримышечной дозы
Оксиморфон	0,05–0,1 внутримышечно, внутривенно, подкожно	1–3	Рекомендуется также применять транквилизаторы	Оксиморфон	0,1–0,2 внутримышечно, внутривенно, подкожно	1–3	
Бупренорфин	0,005–0,01 внутримышечно, внутривенно, подкожно	6–12	Рекомендуется также применять транквилизаторы	Бупренорфин	0,005–0,02 внутримышечно, внутривенно, подкожно	6–12	
Каппа-агонисты				Каппа-агонисты			
Буторфанол	0,1–1,0 внутримышечно, внутривенно, подкожно	1–3	Слабая или умеренная анальгезия	Буторфанол	0,1–1,0 внутримышечно, внутривенно, подкожно	1–3	Слабая или умеренная анальгезия
Налбуфин	0,1 внутримышечно, внутривенно, подкожно	1–3		Налбуфин	0,1 внутримышечно, внутривенно, подкожно	1–3	
				Пентазоцин	1,0–6,0 внутримышечно, подкожно	1–3	

достижения анальгезии у пациентов группы риска, за которыми требуется тщательное наблюдение. Применение оксиморфона в сочетании с небольшими дозами диазепама или водорастворимого бензодиазепаина мидазолама позволяет достичь хорошего анальгезирующего действия при лечении старых или ослабленных собак или кошек.

Фентанил является очень сильным мю-агонистом, который в большинстве случаев применяется внутривенно для анальгезии животных группы риска во время операции. Фентанил может вызвать сильную брадикардию, поэтому при внутривенном введении необходимо внимательно следить за частотой сердечных сокращений. Продолжительность действия фентанила при внутривенном введении составляет всего 20 минут. Следовательно, его нежелательно применять для достижения длительного анальгезирующего эффекта, за исключением тех случаев, когда данный препарат вводят путем внутривенного вливания.

С недавних пор фентанил можно приобрести в форме кожного пластыря (Дюрагезик), который обеспечивает анальгезию у людей с хронической болью в течение 3 дней. Этот пластырь получил признание в ветеринарии и используется для снятия боли у домашних животных, вызванной травмами, хирургическим вмешательством и раковыми опухолями (Hardie, 1995). Полоску лейкопластыря наклеивают на чистую кожу, с которой предварительно вырывают шерсть. Адекватная концентрация фентанила в плазме достигается лишь через 6–48 часов после наклеивания пластыря. Кроме того, у некоторых животных этот пластырь может вообще не вызвать анальгезии. Следовательно, если после наклеивания фентанилового пластыря животное продолжает чувствовать

боль, ему необходимо ввести какие-либо другие мю-агонисты или неопиоидные анальгетики.

Бупренорфин является частичным мю-агонистом. Он вступает в реакцию связывания с опиатными мю-рецепторами, но не обеспечивает облегчения боли или седации в такой же степени, как полные мю-агонисты, например, морфин. Бупренорфин имеет большую продолжительность действия и снимает боль в течение 4–8 часов. Данный препарат целесообразно принимать для снятия умеренной боли, однако, являясь лишь частичным агонистом, он может быть неэффективен для устранения сильной боли. Кроме того, бупренорфин активно вступает в реакцию связывания с мю-рецепторами и в некоторых случаях его трудно нейтрализовать путем использования какого-либо антагониста или другого мю-агониста.

Анальгезирующее действие также достигается путем активации рецепторов каппа-опиатов, однако оно не такое сильное, как при активации мю-рецепторов. При применении каппа-агонистов наблюдается слабая анальгезия, минимальная седация (иногда вообще не происходит), незначительное угнетение дыхания и в редких случаях рвота. Эти лекарственные средства предназначены для снятия легкой боли в случае, если необходимо достичь минимального седативного эффекта или минимального угнетения дыхания. К агонистам каппа-рецептора относятся буторфанол, налбуфин и пентазоцин. Согласно имеющимся сведениям, буторфанол повышает порог болевой чувствительности у кошек до 6 часов и у собак до 4 часов. Однако при использовании для снятия острой боли его анальгезирующее действие редко продолжается более 1–2 часов. Для поддержания анальгезии требуется частое применение препарата. Кроме того,

буторфанол не обеспечивает в достаточной степени снятия умеренной или острой боли, поскольку он является каппа-агонистом. Продолжительность действия налбуфина и пентазоцина почти такая же, как и у буторфанола. Каппа-агонисты могут также действовать в качестве агонистов рецепторов мю-опиата. Следовательно, их целесообразно использовать для нейтрализации седативного действия мю-агонистов и поддержания легкой анальгезии за счет активации каппа-рецепторов. Действие агонистов опиатных мю- и каппа-рецепторов можно нейтрализовать при помощи налоксона.

Местноанестезирующие средства и методики

Методам местной анестезии уделяется недостаточно внимания, однако они широко доступны, эффективны и недороги, позволяют провести анестезию и достичь анальгезирующего эффекта во время хирургической операции. Местноанестезирующие средства обратимо блокируют передачу нервного импульса за счет инактивации натриевых каналов. Из местных анестетиков в ветеринарной медицине наиболее широко используется лидокаин. В сочетании с раствором адреналина (1 : 200000) он обеспечивает хирургическую анестезию в течение 1–2 часов при локальной инфильтрации и до 3 часов — после эпидурального применения. Другой местный анестетик — бупивакаин (Маркаин) — более эффективен, чем лидокаин, и действует в течение более продолжительного времени. При локальной инфильтрации продолжительность действия составляет 3–6 часов, а при эпидуральном применении — от 6 до 8 часов. При необходимости обеспечения длительной местной или регионарной анестезии рекомендуется применять бупивакаин, а не лидокаин. Мепивакаин (Карбокаин) по своей эффективности близок к лидокаину, однако обладает несколько более продолжительным действием — до 3 часов при локальной инфильтрации.

Токсические концентрации местноанестезирующих препаратов образуются главным образом при случайном попадании в вены или после попадания в вены токсической дозы. Признаками токсичности являются нейротоксичность, приступы судорог, кома и сердечно-сосудистая недостаточность. Для уменьшения риска токсичности местноанестезирующих средств не следует применять лидокаин и мепивакаин в дозах, превышающих 8 мг/кг у собак и 4 мг/кг у кошек. Дозы бупивакаина не должны превышать 4 мг/кг для собак и 2 мг/кг для кошек. Кроме того, при использовании этих препаратов необходимо проявлять осторожность во избежание случайного попадания в вену.

Эффективно снять боль можно при помощи простых методов местной анестезии. Подкожная инфильтрация местноанестезирующих препаратов вдоль направления хирургического разреза обеспечит на несколько часов хирургическую анестезию и послеоперационную анальгезию. Инъекция анестетика с местным действием в обнаженное нервное окончание во время ампутации конечности или резекции уха, а также после удаления когтей может обеспечить определенную послеоперационную анальгезию. Блокада плечевого сплетения обеспечивает анальгезию дистальнее локтя (Skarda, 1996). Межреберная инфильтрация местноанестезирующего препарата в дозе 0,25–0,5 мл непосредственно дорсальнее, а

также непосредственно краниальнее и каудальнее на расстоянии 1–2 межреберных промежутков от сломанного ребра или места межреберного разреза обеспечивает эффективную анальгезию. Интерплевральную анальгезию можно использовать для снятия боли у животных в том случае, если болевые ощущения в стенке грудной клетки невозможно блокировать путем выборочной межреберной блокады нервных окончаний. Для достижения интерплевральной анальгезии можно осторожно ввести 0,5% бупивакаина через заранее введенную плевральную дренажную трубку или ввести его в полость грудной клетки через иглу-бабочку или тонкий катетер. Дозировка составляет от 1,0 мг/кг (для кошек) до 2,0 мг/кг (для собак). Препарат разводят в стерильном изотоническом растворе или в воде в объеме от 5 мл (животное с весом до 10 кг) до 20 мл (животные с весом более 25 кг). После введения раствора рекомендуется придать животному дорсальное лежащее положение на 5–10 минут. Это может усилить действенность препарата за счет блокады отходящих от спинного мозга межреберных нервов. Если у собаки плевральная дренажная трубка установлена рядом с областью повреждения, 0,25%-ного бупивакаина можно вводить в дозе 1 мг/кг через каждые 6 часов. Во время инъекции и в течение 10 минут после нее область повреждения должна быть расположена ниже оставшейся поверхности тела. Внутрисуставное введение 0,5%-ного раствора бупивакаина в дозе 0,5 мл/кг обеспечивает анальгезию после проведения артротомии на коленных суставах у собак (Sammarco et al., 1996).

Местноанестезирующие средства и опиоиды можно также вводить собакам и кошкам эпидуральным путем для обеспечения хирургической анестезии или анальгезии. В литературе описываются методы проведения пояснично-крестцовой эпидуральной пункции и приводятся рекомендованные дозы местноанестезирующих препаратов и опиоидов для собак и кошек (Pascoe, 1997).

Неопиоидные анальгезирующие средства

α_2 -адренергические агонисты

α_2 -адренергические агонисты обеспечивают анальгезию и седацию за счет угнетения секреции стимулирующего нейротрансмиттера адреналина. α_2 -адренергические агонисты отлично снимают боль, в особенности висцеральную. Однако их эффективность ограничивается отрицательными действиями. К таким действиям относятся седация, рвота, выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада второй степени, обширная вазоконстрикция, уменьшение минутного объема сердца, гипертензия с последующей гипотензией, а также угнетение секреции антидиуретического гормона и инсулина. Из-за этих многочисленных нежелательных действий α_2 -адренергические агонисты следует применять только для лечения молодых животных без серьезных патологий. α_2 -адренергические агонисты могут играть определенную роль в ветеринарной медицине для снятия острой боли при условии их использования в малых дозах в сочетании с опиоидами такого же действия.

Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства обеспечивают анальгезию главным образом за счет моди-

фикации очага местного воспаления. Однако последние исследования показывают, что эти препараты могут также оказывать центральное анальгезирующее действие. Основным механизмом действия нестероидных противовоспалительных препаратов является угнетение индуцируемой формы циклооксигеназы, необходимой для выработки альгогенического (вызывающего боль) простагландина. Многие широко распространенные в наше время нестероидные противовоспалительные средства имеют ограниченную эффективность действия при снятии сильной боли, поскольку они обеспечивают недостаточную анальгезию или вызывают серьезное отрицательное действие за счет сильного угнетения основной формы циклооксигеназы. При неоднократном применении этих препаратов наблюдаются побочные действия — признаки раздражения желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся в рвоте, диарее и образовании язв. Острая почечная недостаточность является более серьезным последствием применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Вероятность проявления этих осложнений выше у животных с нестабильной гемодинамикой или у животных, которым неоднократно давали нестероидные противовоспалительные средства.

Один из новых пероральных препаратов, одобренных для лечения остеоартрита у собак, — карпрофен (Римадил) — является слабым ингибитором периферической циклооксигеназы и в то же время эффективным анальгетиком. Данный препарат оказывает незначительное токсичное воздействие на желудочно-кишечный тракт, за исключением отдельных случаев накопления в токсических дозах в печени, и может в определенных условиях вводиться собакам в предоперационный период. Еще одним потенциально хорошим препаратом является кеторолак (Торадол). Кеторолак выпускается в форме инъекций, разрешенных для применения в гуманной медицине. Однократное внутривенное или внутримышечное введение в дозе 0,3–0,5 мг/кг обеспечивает значительную послеоперационную анальгезию с минимальными побочными действиями у собак со стабильной гемодинамикой (Mathews, 1996).

Литература

- Abram SE, Yaksh TL: Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation: The role of preemptive suppression of afferent transmission. *Anesthesiology* 78:713, 1993. *Demonstration of the inability of inhalation anesthesia to block spinal cord sensitization.*
- Clark GN: Epidural analgesia. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy XL*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 96. *Review of pharmacology and technique of epidural analgesia.*
- Dickenson AH, Sullivan AF: Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 26:1235, 1987. *Demonstration of spinal cord dorsal horn windup in response to peripheral stimulation in rats under 1 MAC general anesthesia.*
- Hardie EM: New horizons in pain management: Transdermal fentanyl patches. *Perspectives*, Jan/Feb 1995, p 35. *Review of fentanyl patch use in dogs.*
- Haskins SC: Postoperative analgesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22:353, 1992. *Review of pain pathophysiology, assessment, and treatment in small animals.*
- Mathews KA: Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 37:539-545, 1996. *Indications and adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs and cats.*
- Pascoe P: Local and regional anesthesia and analgesia. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 12:94, 1997.
- Sammarco JL, Conzemius MG, Perkowski SZ, et al: Postoperative analgesia for stifle surgery: A comparison of intra-articular bupivacaine, morphine, or saline. *Vet Surg* 25:59, 1996. *Prospective clinical analysis of intra-articular analgesics in dogs.*
- Sinatra RS: *Acute Pain: Mechanisms and Management*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992. *Comprehensive review of pain pathophysiology, anatomy, and management in humans.*
- Skarda RT: Local and regional anesthesia and analgesia techniques: Dogs. In: Thurman JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds: *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 432. *Review of local anesthetic techniques in dogs.*
- Tverskoy M, Cozaco C, Avache M, et al: Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. *Anesth Analg* 70:29, 1990. *Demonstration of the efficacy of preoperative local and regional anesthesia to limit postoperative pain for days in adult humans.*
- Woolf CJ: Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77:362, 1993. *Review of peripheral and central pain mechanisms, and benefit of preemptive analgesia.*

Способы введения растворов: показания, противопоказания, методы и осложнения

Ли С. Фодскар

Хелио Силва Аутран Де Мораиш

Обычно используются пять способов введения растворов: пероральный, подкожный, внутривенный и внутримышечный. Выбор способа введения жидкости определяется несколькими факторами, в частности: 1) сложностью и продолжительностью ос-

новных патологических процессов, 2) видом вводимой жидкости, 3) стоимостью оборудования и расходных материалов, 4) квалификацией персонала. На выбор способа введения жидкости может также повлиять цель инфузионной терапии. Целью инфузионной терапии

может быть корректировка водного баланса, восстановление васкулярного объема, поддержка сосудистой системы во время анестезии, улучшение транспорта кислорода в ткани, обеспечение парентерального питания, коррекция анемии, коррекция нарушений кислотно-щелочного баланса, доставка лекарственных препаратов или добавок, коррекция нарушений электролитного баланса.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ СПОСОБ

Показания и противопоказания

Пероральному способу введения растворов при заместительной или поддерживающей терапии часто уделяется мало внимания. Пероральная терапия безопасна, экономична и позволяет удовлетворить потребность в калориях и жидкости. Современная пероральная заместительная терапия ведет свое начало с 1940-х годов. В те годы педиатры начали использовать растворы электролитов в качестве поддерживающей терапии для лечения детей с неосложненными формами диареи (*Ferreira and Cash, 1990*). При помощи перорального введения жидкостей ветеринарные врачи успешно лечили диарею, вызванную паразитарными заболеваниями, вирусами, бактериями и неправильным питанием (*Zenger and Willard, 1989*). Пероральная регидратация используется для лечения пациентов с нарушением обмена веществ, например панкреатитом и заболеванием почек (*Zenger and Willard, 1989*).

Состав растворов

Сначала растворы для замещения жидкостей, вводимые пероральным путем, содержали воду и электролиты. Позднее в них стали добавлять углеводы. Это произошло после того, как в 1950–1960 годах было установлено, что натрий и органические вещества (сахар и аминокислоты) в растворенной форме вместе транспортируются через слизистую кишечника (*Ferreira and Cash, 1990*). В результате многочисленных исследований, проведенных за последние 35 лет, были разработаны многие растворы, применяемые перорально для замещения жидкости. Состав электролитов этих растворов подобран таким образом, чтобы восполнить дефицит основных видов ионов, включая натрий, калий, хлориды и бикарбонаты. Несмотря на многочисленные исследования с целью определения оптимального количества натрия в растворах, вводимых перорально для замещения жидкости, по этому вопросу до сих пор нет единого мнения. Идеальные растворы содержат 60–90 ммоль/л натрия и 60–110 ммоль/л глюкозы (*Zenger and Willard, 1989*). До сих пор также неясно, следует ли добавлять в эти растворы основание. Выбор компонентов растворов, применяемых перорально для замещения жидкостей, также зависит от их стоимости и вкуса.

Техника

К пероральному возмещению жидкости можно прибегнуть, в случае если нельзя провести парентеральную инфузионную терапию. Различные растворы можно вводить непосредственно в ротовую полость животного или через назогастральную трубку. Наибольший успех в гуманной медицине приносит пероральное введение растворов для регидратации в объеме, достаточном для воз-

мещения жидкости, выведенной с каловыми и рвотными массами, а также неощутимых потерь жидкости.

При введении растворов пероральным путем необходимо контролировать водный баланс, электролитный статус сыворотки и удельный вес мочи. Необходимо также предоставить животному возможность пить воду в любое время.

При рвоте пероральная инфузионная терапия, как правило, более эффективна, если производится путем введения незначительного объема растворов или капельного вливания через назогастральную трубку. Одновременно с этим может возникнуть необходимость периодического удаления остаточных жидкостей из полости желудка путем отсасывания через назогастральную трубку. Удаление жидкости из желудка можно активизировать за счет применения лекарственного вещества, усиливающего сократительную способность желудка. Для прекращения рвоты можно прибегнуть к капельному инфузионному введению какого-либо противорвотного препарата (см. раздел 8).

Осложнения

Для предотвращения дегидратации или развития гипернатриемии необходимо периодически контролировать электролитный и водный баланс. Осложнения, связанные с введением растворов через назогастральную трубку, можно минимизировать за счет соответствующей подготовки владельца животного. Животным с активной формой панкреатита, постоянной рвотой или большой потерей жидкостей требуется парентеральная инфузионная терапия.

ПОДКОЖНОЕ ВВЕДЕНИЕ

Показания и противопоказания

Подкожный способ введения растворов практичен и недорог, в особенности если речь идет о небольших собаках и кошках. Этот способ наиболее целесообразно применять, если дегидратация у животного выражена не сильно. Подкожный способ введения растворов можно также применять для предотвращения дегидратации у животных с анорексией или в качестве промежуточного способа при переходе от внутривенного к пероральному способу введения растворов. Такой способ введения растворов не следует использовать у животных с выраженной периферической вазоконстрикцией в связи с замедлением абсорбции введенной жидкости. Подкожное введение растворов также не рекомендовано при гипотермии, сильной дегидратации и больших потерях жидкостей. Если введенный раствор остается в подкожном пространстве в течение 6 часов, необходимо перейти к другому способу введения, например, внутривенному или внутрикостному.

Состав растворов

Подкожным путем следует вводить только изотонические или слабые гипотонические растворы. Таким способом можно безопасно ввести до 35 мЭкв/л калия. Растворы, не содержащие электролиты (например, 5%-ный водный раствор декстрозы), как правило, не следует вводить подкожно, поскольку содержащиеся во внеклеточной жидкости электролиты попадут в гипотоническую жидкость в подкожном пространстве до абсорбции этой жидкости.

Техника

Раствор можно вводить под кожу при помощи большого шприца или набора для внутривенного введения. Кожу необходимо аккуратно оттянуть для асептического введения иглы для подкожных инъекций 22 G–18 G. Раствор нагревают до температуры тела и медленно вводят под кожу. При введении значительного количества раствора необходимо делать инъекцию в различных местах, чтобы избежать ощущения дискомфорта, связанного с перерастяжением кожи. Для снижения боли во время введения рекомендуется осторожно массировать место инъекции. Объем раствора, который можно ввести подкожно, зависит от тургора кожи животного и может составлять от 10 до 100 мл для одной области инъекции. Животные по-разному переносят подкожные инъекции. Большинству можно ввести поддерживающее количество растворов (40–60 мл/кг в сутки). Некоторые животные переносят и более значительное количество.

Осложнения

Осложнением при подкожном введении растворов может быть целлюлит и инфекция, приводящая к образованию подкожных абсцессов. Безусловно, необходимым условием является соблюдение стерильности.

ВНУТРИБРЮШИННЫЙ СПОСОБ**Показания и противопоказания**

При внутрибрюшинном введении действуют многие факторы, оказывающие влияние на раствор, введенный подкожно. Во-первых, необходимо, чтобы используемые растворы были соответствующей температуры и осмоляльности. Во-вторых, при введении игл или катетеров в брюшную полость необходимо проявлять осторожность во избежание повреждения внутренних органов. Обычно абсорбция раствора из брюшной полости происходит медленнее, чем абсорбция растворов, введенных внутривенно. Этот процесс может быть замедлен из-за гипотензии и гипотермии. Как правило, внутрибрюшинное введение растворов не рекомендуется производить постоянно. В то же время этот способ позволяет обеспечить быстрое введение растворов животным с системной недостаточностью перфузии и тем самым может обеспечить доступ к сосудам.

Интраперитонеальная абсорбция растворов неэффективна при лечении геморрагического шока. Растворенные вещества и жидкость проходят по разветвленной сети пор, располагающихся на мезотелиальной поверхности брюшины к интерстициальному пространству, окружающему брюшину (McNamara et al., 1993). Абсорбция растворенных веществ из интерстициального пространства брюшины зависит от степени сужения капиллярных пор. Возможно, что мезентериальное сужение капилляров, связанная с шоком, приводит к замедлению абсорбции.

Внутрибрюшинное введение эритроцитов рекомендуется как метод переливания крови при повышенной нагрузке на сосуды (Aba et al., 1991). Молодые собаки и кошки, у которых наблюдается анемия из-за тяжелых паразитарных заболеваний, часто нуждаются в введении эритроцитов, даже если объем сосудов остается в норме. В ходе одного исследования, проводимого на собаках,

эритроциты, меченные радиоактивным железом (^{59}Fe), вводились в брюшную полость в объеме 50% общего объема эритроцитов. Максимальная абсорбция примерно 90% эритроцитов отмечалась через 96 часов. Наблюдалось также произвольное разрушение клеток крови. Ожидаемый период полураспада введенных клеток составил 66% дней. При аутопсии в брюшной полости наблюдались лишь незначительные серьезные реакции, связанные с введением эритроцитов.

Другими показаниями для введения растворов в брюшную полость являются перитонеальный диализ и интраперитонеальная противоопухолевая терапия.

Состав растворов

Таким способом можно вводить только изотонические и не раздражающие растворы. Как правило, не рекомендуется вводить этим способом гипотонические растворы, например, 5%-ный водный раствор декстрозы, в особенности при сильной дегидратации, поскольку электролиты диффундируют в брюшную полость, пока не установится равновесие с жидкостью, что, в свою очередь, может еще больше сократить внеклеточный объем.

Техника

При обследовании детей, потерявших более 10% массы тела вследствие потери объема жидкости, внутрибрюшинное возмещение растворов использовалось в качестве альтернативного метода введения растворов из-за неблагоприятных условий (Tighe et al., 1993). Интраперитонеальные иглы вводились по белой линии между лобковым симфизом и пупком, а затем соединялись с емкостью, содержащей подогретый лактатный раствор Рингера. Иглу продвигали вперед при наполовину открытом регуляторе подачи до момента утраты сопротивления и свободной подачи жидкости при введении иглы в брюшную полость. При применении этого метода необходимо обеспечить стерильные условия. Скорость введения растворов зависит от особенностей организма животного.

Осложнения

При внутрибрюшинном введении растворов могут наблюдаться осложнения, например, уменьшение объема сосудов, инфекция, травмирование внутренних органов, воспаление и поступление растворов в подкожные ткани, непосредственно примыкающие к брюшной полости.

ВНУТРИВЕННЫЙ СПОСОБ**Показания и противопоказания**

Внутривенный способ введения жидкостей рекомендуется в случае сильной дегидратации (шока), а также при острой потере жидкости. Значительные объемы растворов можно быстро вводить внутривенным путем в случае, если у пациента нет заболеваний сердечно-сосудистой системы. Внутривенный способ введения растворов следует использовать при необходимости точного введения жидкости в нужном месте или соблюдения точной скорости инфузионного введения препаратов.

Обычно растворы вводят внутривенным путем с использованием катетеров-бабочек, наружных (канюля «поверх иглы») или внутренних (канюля «через иглу») катетеров. При использовании катетеров малого диамет-

ра, сделанных из мягких материалов, уменьшается опасность повреждения вен.

Катетеры-бабочки используются для непродолжительной инфузионной терапии или для непродолжительного введения лекарственных препаратов. Их легко устанавливать. Однако концевой срез инъекционной иглы остается открытым внутри вены. Таким образом, повышается опасность повреждения дальней стенки сосуда и поступления жидкости в ткани. Катетеры-бабочки имеют небольшую длину и поэтому их положение легко изменяется, если их оставить внутри сосуда на несколько часов.

Наружные катетеры (вида «поверх иглы») часто используются для введения растворов в периферические сосуды. Их можно использовать для кратковременного введения лекарственных препаратов или для внутривенного введения жидкости. Как правило, их используют при лечении домашних животных. Обычно применяют катетеры 24 G–14 G. Катетеры вида «поверх иглы» широко распространены, недороги, их легко устанавливать и закреплять. Основным недостатком катетеров, введенных в периферические вены, является то, что поступление жидкости может изменяться в зависимости от положения конечности. С другой стороны, через более короткие катетеры растворы поступают легче, чем через внутривенные катетеры такого же диаметра, но большей длины. Это различие может сыграть роль при необходимости быстрого введения растворов, например при шоке.

Внутренние катетеры (вида «через иглу») часто используются для введения в центральные вены, хотя их можно также устанавливать и в периферические вены (когда поступление растворов зависит от положения конечности). Такие катетеры гораздо дороже наружных.

Катетер, вводимый в центральные сосуды, имеет относительно большой диаметр и длину и устанавливается таким образом, чтобы его конец находился в краниальной или каудальной полой вене. Длина катетера, необходимого для введения в полую вену, определяется расстоянием от намеченной вены до полой вены. Такой способ введения катетеров применяется в случаях: 1) когда пациенту требуется быстро ввести большое количество жидкости, 2) при необходимости частого взятия проб крови (например, у пациентов с диабетическим кетоацидозом), 3) когда пациенты получают гипертонические или вязкие растворы. Через эти катетеры во многих случаях можно быстро вводить большие объемы растворов, то есть эти катетеры целесообразно применять при экстренном введении жидкостей. Катетеры вида «через иглу» позволяют также производить взятие крови. Введение катетеров в центральные сосуды позволяет измерять центральное венозное давление, что может помочь ветеринарному врачу оптимизировать наполнение правого желудочка у пациентов с гипотензией.

Выбор места венопункции для внутривенной инфузионной терапии зависит главным образом от мнения ветеринарного врача. Как правило, для внутривенной катетеризации выбирают яремную и головную вены. Однако для этих целей также используются латеральная и медиальная вены конечности.

Преимуществом использования яремной вены является возможность измерения центрального венозного давления и периодического взятия проб крови. В яремной вене можно также устанавливать катетеры большого диаметра для быстрого введения жидкости, введения гипертонических или вязких растворов и разведенных лекарственных препаратов, вызывающих раздражение (таблица 1). При введении катетера необходимо учитывать объем кровотока в данной области (вены задних конечностей нельзя использовать у собак с расширением/заворотом желудка или у кошек с тромбозом аорты). Необходимо также учитывать возможность контаминации. Следует избегать областей с повреждением кожи. У животных с полиурией или диареей рекомендуется использовать вены на передних конечностях или яремные вены. У пациентов с приступами рвоты используют вены задних конечностей.

Внутривенная инфузионная терапия является более дорогостоящей, чем подкожный способ введения жидкостей, из-за более высокой стоимости расходных материалов и больших трудозатрат, связанных с обслуживанием катетеров (например, наложение повязок, регулировка скорости введения, промывания).

Состав растворов

Внутривенно можно вводить любые изотонические кристаллоиды (например, 0,9%-ный раствор NaCl, лактатный раствор Рингера), синтетические коллоиды (например, декстраны, гетакрахмал, пентакрахмал), плазму, кровь, гипотонические кристаллоиды (например, 0,45%-ный раствор NaCl, 5%-ный водный раствор декстрозы), гипертонические кристаллоиды (например, 7%-ный раствор NaCl, 50%-ный водный раствор декстрозы), а также вязкие растворы (например, липидные растворы).

Техника

Техника установки внутривенного катетера подробно описана в литературе (Hansen, 1992). При установке катетеров необходимо соблюдать стерильность. Для создания стерильных условий выбривают шерсть вокруг вены и проводят стандартную хирургическую обработку. Место прокола кожи катетером необходимо обработать противомикробной мазью. Для предотвращения проблем при установке катетеров необходимо постоянно соблюдать стерильность. Катетеры должны оставаться в вене не более 72 часов.

Таблица 1. Наиболее удобные вены для инфузионной терапии

Вязкие или гипертонические растворы →	центральная вена
Быстрое введение больших объемов жидкостей →	центральная вена
Рвота →	центральная вена или вены задних конечностей
Полиурия →	центральная вена или вены передних конечностей
Диарея →	центральная вена или вены передних конечностей
Тромбоз аорты →	центральная вена или вены передних конечностей
Иммуноопосредованная гемолитическая анемия →	периферические вены
Расширение/заворот желудка →	центральная вена и вены передних конечностей

Состояние пациентов с постоянными внутривенными катетерами необходимо контролировать, чтобы вовремя обнаружить повышение температуры и лейкоцитоз. Если после установки катетера повышается температура, основной причиной следует считать катетер (при отсутствии каких-либо других данных). Катетер необходимо быстро извлечь и взять смыв с его окончания на бактериальную культуру. При обнаружении роста бактерий необходимо назначить соответствующий курс лечения на основании данных об их чувствительности к антибиотикам. Место установки катетера должно быть чистым и сухим. Неиспользуемые сосудистые катетеры можно промывать гепаринизированным солевым раствором (0,95%-ный солевой раствор с гепарином в дозе 5 единиц на 1 мл) каждые 6 часов для минимизации образования сгустков крови в просвете катетера.

Осложнения

При проведении внутривенной инфузионной терапии могут наблюдаться следующие осложнения: проникновение жидкости в околососудистое пространство, тромбоз, тромбофлебит, инфекции, воздушная эмболия или эмболия, вызванная фрагментами катетера, а также кровотечения. Вероятность тромбоза повышается при установке катетеров в небольшие периферические вены или в вены, проходящих через суставы. Вероятность тромбоза высока при установке внутривенных катетеров животным с иммуноопосредованной гемолитической анемией или васкулитом. У таких пациентов катетеры лучше устанавливать в периферические вены, поскольку тромбоз центральных вен в большей степени повышает вероятность заболевания (например, хилоторакс), чем тромбоз периферических вен.

Для предотвращения распространения инфекции в месте ввода катетера через кожу рекомендуется провести стандартную хирургическую обработку этой области. Место установки катетера необходимо осматривать 1–2 раза в день. Повязки необходимо менять через день или по мере контаминации и намокания. Для уменьшения вероятности развития тромбофлебита и инфекции катетеры следует снимать через 72 часа.

ВНУТРИКОСТНЫЙ СПОСОБ

Показания и противопоказания

Внутрикостный способ введения растворов следует применять только для реанимации животного в том случае, если трудно получить доступ через сосуды. Наиболее часто внутрикостный способ введения растворов используется для лечения новорожденных животных, экзотических животных и пациентов с серьезными нарушениями функции сердца. Внутрикостное введение является приемлемой временной альтернативой в случае, когда невозможен доступ через сосуды или когда большую роль играет фактор времени.

Поглощение и распределение жидкости из костного мозга происходит через медуллярные синусы, соединенные с питающими венами, ведущими к системе общего кровотока. Исследования с использованием альбумина, меченого техницием, показали, что поглощение жидкостей происходит в течение 9,9 секунд у здоровых собак и в течение 12,8 секунд у собак с гиповодемией (Cameron et al., 1989).

Внутрикостное введение является быстрым и надежным методом реанимации до получения доступа к сосудам. Для уменьшения опасности развития остеомиелита рекомендуется удалять внутрикостные иглы сразу после получения доступа к сосудам.

Состав растворов

Внутрикостным путем можно вводить большинство растворов, применяемых внутривенно. Внутрикостно вводились такие лекарственные средства, как антибиотики, атропин, дексаметазон, фосфат натрия, диазепам, дигоксин, добутамин, допамин, адреналин (эпинефрин), гепарин, инсулин, лидокаин, морфин, декстран-70, плазма, декстроза (до 50%), лактатный раствор Рингера, бикарбонат натрия, изотонический и гипертонический солевой раствор, а также цельная кровь (Cameron et al., 1989; Driggers et al., 1991).

Техника

Сначала необходимо выбрать и продезинфицировать здоровый участок кожи. Если пациент находится в сознании, рекомендуется применить местноанестезирующее средство. Для облегчения прокола кожи внутрикостной иглой или биопсийной иглой для костного мозга рекомендуется сделать разрез кожи длиной 2–3 мм. Иглой касаются кортикального слоя кости под углом 45–90° к продольной оси кости, а затем вводят иглу в кость, немного повернув вокруг своей оси. Как правило, при прохождении иглы через кортикальный слой кости и попадании в полость костного мозга чувствуется уменьшение сопротивления. Это подтверждается аспирацией костного мозга или венозной крови, а также незначительным сопротивлением при введении изотонического солевого раствора. Иглу можно прикрепить к коже швом, а также закрыть мягкой повязкой. Место ввода иглы должно быть стерильным. Если для установки внутрикостной иглы требуется несколько попыток, необходимо выбрать другое место для ввода иглы, поскольку растворы будут вытекать из старых отверстий в кортикальном слое кости.

Для внутрикостного введения растворов можно использовать внутрикостные иглы и иглы для биопсии спинного мозга. При введении жидкости животным можно использовать спинальные иглы. Для внутрикостного введения растворов можно использовать также иглы без мандрена. Однако их просвет может закрыться кортикальной костной тканью.

У млекопитающих внутрикостные иглы можно вводить в следующих областях: подвздошный гребень, передняя часть большеберцовой кости, вертельная ямка бедренной кости и головка плечевой кости. У птиц обычно используют локтевую кость.

В обычных условиях достаточно вводить раствор через капельницу (под действием силы тяжести). Однако использование капельницы и специальных, находящихся под давлением, емкостей для растворов, может не обеспечить поступления кристаллоидов в объемах, необходимых для реанимации в случае шока. Исследования показали, что при типичном геморрагическом шоке у собак внутрикостное введение гипертонического солевого раствора и декстранов улучшает минутный объем сердца и среднее артериальное давление (Okrasinski et al., 1992).

Осложнения

При внутрикостном введении жидкости могут наблюдаться следующие осложнения: остеомиелит, проникновение жидкости из места введения, сопровождаемое местными отеком тканей, а также эмболизация (Driggers et al., 1991). При введении жидкости через иглу, установленную в полости костного мозга, могут наблюдаться микроскопические изменения, например, клеточное смещение и разрушение, а также миграция воспалительных клеток. Как правило, у молодых животных иглу направляют в сторону от растущей кости.

Литература

- Aba MA, Pissani AA, Alzola RH, et al: Evaluation of the intraperitoneal route for the transfusion of erythrocytes using rats and dogs. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 41:387, 1991. *Measurements of uptake and survivability of RBCs transfused via the peritoneal cavity.*
- Cameron JL, Fontanarosa PB, Passalacqua AM: A comparative study of peripheral to central circulation delivery times between intraosseous and intravenous injection using a radionuclide technique in normovolemic and hypovolemic canines. *J Emerg Med* 7:123, 1988. *A study demonstrating no difference between intravenous and intraosseous delivery times.*
- Driggers DA, Johnson R, Steiner JF, et al: Emergency resuscitation in children: The role of intraosseous infusion. *Emerg Res* 89:129, 1991. *A description of the indications, technique, and pharmacokinetics of intraosseous infusions.*
- Ferreira RM, Cash RA: History of the development of oral rehydration therapy. *Clin Ther* 12 (suppl A):2, 1990. *A history of the research into and use of oral rehydration therapy.*
- Hansen BD: Technical aspects of fluid therapy: Catheters and monitoring of fluid therapy. In: DiBartola SP, ed: *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 341-370. *A description of catheters, complications, and monitoring of fluid therapy.*
- McNamara RM, Schoffstall JM, Fuerst RS: Inefficacy of intraperitoneal fluid administration in a shock model. *Pediatr Emerg Care* 9:77, 1993. *A study of the response to intraperitoneal fluid resuscitation in hemor-rhaged immature swine.*
- Okrasinski EB, Krahwinkle DJ, Sanders WL: Treatment of dogs in hemor-rhagic shock by intraosseous infusion of hypertonic saline and dextran. *Vet Surg* 21:20, 1992. *Hemodynamic monitoring during shock resuscitation utilizing hyper-tonic saline and dextrans administered intraosseously.*
- Schedl HP: Scientific rationale for oral rehydration therapy. *Clin Ther* 12(suppl A): 14, 1990. *A discussion of the physiology and pathophysiology of intestinal mucosal function as related to the development of oral rehydration solutions.*
- Tighe SQM, Rudland PM, Kershaw CR: Paediatric resuscitation in adverse circumstances: A comparison of three routes of systemic access. *J R Nav Med Serv* 79:75, 1993. *A comparison of IV, IO, and IP routes of fluid administration in dehydrated Kurdish children.*
- Zenger E, Willard MD: Oral rehydration therapy in companion animals. *Comp Anim Pract* 19(4 and 5):6, 1989. *Indications and clinical use of oral rehydration therapy in companion animals.*

Использование коллоидных растворов в медицине

МАРК РЭФФИ

Нормализация водно-электролитного баланса у животных, находящихся в критическом состоянии, часто является трудной задачей. В последние годы для поддержания внутрисосудистого водного баланса и реанимации в случае шока успешно использовались макромолекулярные растворы (коллоиды). Данные исследований и практического опыта подтверждают роль коллоидов в обеспечении задержки жидкости в сосудах и уменьшении ее межполостного перемещения при острых и хронических заболеваниях. В этой статье приводятся общие сведения о значении коллоидов для достижения вышеуказанных целей, а также сравнивается их эффективность с эффективностью солевых растворов, обычно используемых в клинической практике.

ФУНКЦИЯ КОЛЛОИДОВ

Межполостной водный баланс в значительной степени зависит от концентрации натрия и белков плазмы. При уменьшении содержания натрия или протеинов происходят значительные «смещения» объема воды за счет внутрисосудистого и интерстициального водного пространства. Перераспределение воды из этих полостей при-

водит к уменьшению объема внутрисосудистой жидкости и является одним из факторов, приводящих к гипотензии и шоку.

Коллоиды — это «активные» молекулы, которые «притягивают» воду через проницаемые мембраны в полости с коллоидными растворами. Этот физиологический процесс называется *осмосом*. Коллоиды динамически воздействуют на межполостной водный баланс путем регуляции распределения воды в сосудах, вне сосудов и внутри клеток. Динамическое взаимоотношение между осмотической активностью и местной капиллярной перфузией называется *капиллярным законом Старлинга*. Согласно этому закону, роль коллоидов состоит в предотвращении или сведении к минимуму аномального перераспределения жидкости (отеки) из внутрисосудистого пространства в интерстициальное и внутриклеточное пространство. Коллоиды — это не только терапевтические растворы, оказывающие осмотическое действие *in vivo*. Гипертонический солевой раствор (3–10%) и раствор сахара (10%-ный раствор декстрозы, 20%-ный раствор маннитола) также обладают способностью перемещения воды между полостями. Однако по сравнению

Таблица 1. Коллоидные растворы

Коллоид	Средний молекулярный вес (Д)	Коллоидное онкотическое давление (мм рт. ст.)	Период полувыведения из плазмы (ч)	Способ элиминации	Побочные действия	Обычная доза (мл/кг)
Альбумин	69 000	18–20	18	Метаболизм в печени	Анафилактическая реакция	10–20 мл/кг
Гидроксиэтиловый крахмал (гетакрахмал)	69 000	30	36–48	Смешанный Через почки Накопление в печени	Коагулопатия Гиперамилаземия Анафилаксия	20 мл/кг в сутки
Декстран 70 (Гентран; Реомакродекс)	70 000	25	25	Смешанный Через почки Метаболизм в печени	Коагулопатия Анафилаксия	20–30 мл/кг в сутки
Модифицированный жидкий желатин (Плазмагель)	35 000	38	2,5–4	Через почки Через желудочно-кишечный тракт	Анафилаксия	10–20 мл/кг
Связанный с мочевиной желатин (Гемацель)	35 000	39	2,5–4	Через почки Через желудочно-кишечный тракт	Коагулопатия	10–20 мл/кг
Сукцинированный желатин (Гелофузин)	35 000		2–4	Через почки Через желудочно-кишечный тракт	Коагулопатия	10–20 мл/кг
Полиоксигелатин (Ветаплазма)	30 000	45–47	4–8	Через почки Через желудочно-кишечный тракт	Коагулопатия	5 мл/кг 2 раза через 1 ч

с коллоидами эти растворы действуют в течение непродолжительного времени (1–3 часа) и не во всех случаях обеспечивают необходимую клиническую реакцию.

КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ

В фармакологии коллоиды по своему происхождению классифицируются на синтезированные эндогенным путем (альбумин, протеин плазмы) или изготовленные искусственным путем (декстраны, гетакрахмал, пентакрахмал, желатины). Их основные характеристики приводятся в таблице 1.

Протеин плазмы (альбумин). Альбумин — это наиболее важный протеин, вырабатываемый печенью. Молекулярный вес альбумина составляет около 69 тыс. дальтонов (Д). На альбумин приходится примерно 80% внутрисосудистого коллоидного осмотического давления, производимого молекулами протеинов. 1 грамм альбумина может удержать в сосудах 18 мл жидкости.

Синтез альбумина регулируется осморецепторами в интерстиции печени. Скорость биосинтеза зависит от нескольких факторов, в том числе от характера питания и реакции на стресс. Другие протеины плазмы не влияют на биосинтез альбумина. После синтеза и выделения приблизительно 40% альбумина остается во внутрисосудистом пространстве, а 60% — распределяются в интерстициальном и внутриклеточном пространстве. Интерстициальный альбумин может вернуться в большой круг кровообращения путем лимфатического дренажа. Примерно 10% интерстициального альбумина остается связанным с тканями и не может быть мобилизовано. В течение суток в ходе обмена веществ трансформируется приблизительно 80% альбумина.

Альбумин имеет несколько функций, помимо коллоидной активности. Он связывает многие вещества, включая лекарственные препараты, гормоны, металлы, ферменты, и способствует их перемещению по сосудам. Альбумин также выступает в роли «сборщика» свободных радикалов и связывает медиаторы воспалительных про-

цессов, представляющих потенциальную опасность для тканей и органов тела.

Альбумин можно обнаружить во фракции протеина в плазме после отделения компонентов крови. При внутривенном введении максимальное онкотическое действие наблюдается через 30–60 минут. При этом интерстициальная жидкость перемещается во внутрисосудистое пространство. Для предотвращения интраваскулярного гипертонического синдрома в случае сильного обезвоживания рекомендуется дополнительное введение солевых растворов. Период полувыведения альбумина после внутривенного введения составляет около 16 часов.

При использовании альбумина наблюдались различные осложнения. Одним из возможных осложнений является отек легких, однако результаты многих исследований опровергают это теоретическое предположение. Имеются данные, подтверждающие развитие гипокальциемии после применения альбумина. Это может быть связано со свойствами широко используемых антикоагулянтов, связывающих кальций. В литературе сообщается также об изменениях процесса коагуляции, что может быть следствием ослабления действия факторов коагуляции внутри сосудов при увеличении внутрисосудистого объема. В некоторых случаях могут наблюдаться аллергические реакции, для которых характерна гипотензия и активация прекалькреина.

Важными факторами являются также стоимость и срок годности протеинов плазмы, стоимость получения и переработки компонентов крови. Обработанные компоненты плазмы не рекомендуется хранить более 6 месяцев.

Декстран (гентран-70). Декстраны вырабатываются бактерией *Leuconostoc mesenteroides*, выращиваемой в сахарозе. Растворы декстрана содержат целый ряд полимеров, образованных в результате бактериального биосинтеза и последующего процесса очищения. В настоящее время наиболее часто используется раствор

декстрана-70, который содержит полимеры декстрана со средним молекулярным весом 70000 Д. Фармацевтические предприятия изготавливают его в виде 6%-ного раствора в жидкости, содержащей 0,9%-ный солевой раствор. Осмотическое давление раствора составляет 30 мм рт. ст. При смешивании 6%-ного раствора декстрана с изотоническим раствором осмоляльность составляет 308 мОсм/л. Существует несколько способов введения декстранов из сосудов. Небольшие молекулы декстрана непосредственно фильтруются почками. Более крупные молекулы находятся в гепатоцитах и клетках ретикулоэндотелия до преобразования в двуокись углерода и воду.

Вливание декстрана-70 приводит к увеличению объема плазмы и повышению гемодинамических показателей. 1 г введенного раствора может задерживать в сосудистом пространстве до 30 мл воды. Через 3 часа после вливания раствора декстрана-70 приблизительно 70% введенной дозы остается в сосудистом русле. В отличие от декстрана в интраваскулярном пространстве через 3 часа после внутривенного вливания удерживается около 15% раствора жидкости, приготовленного на основе солевого раствора, например, лактатного раствора Рингера. Приблизительно 1/3 введенной дозы декстрана-70 остается в сосудах через 24 часа после вливания. Улучшение гемодинамики после введения декстрана частично объясняется активизацией капиллярного кровообращения. Реологическое воздействие декстрана (вязкость) заключается в уменьшении взаимодействия элементов клеточной крови с эндотелием. Кроме того, после введения декстрана наблюдалось снижение адгезивности тромбоцитов, агрегации эритроцитов и агрегации тромбоцитов.

При использовании декстрана могут наблюдаться различные побочные действия. Имеются данные о развитии острой почечной недостаточности при использовании препаратов декстрана с низким молекулярным весом (декстран-40). Однако при использовании декстрана-70 как для лечения людей, так и в ветеринарии, это осложнение наблюдалось редко. В литературе приводились случаи анафилактической реакции у людей, а иногда и у собак. Такие реакции могут быть тяжелыми. Их вероятность составляет от 0,03 до 0,5%. Источником реакции являются бактерии, вырабатывающие декстран в желудочно-кишечном тракте.

Серьезным побочным действием, связанным с использованием декстранов, является увеличение вероятности кровотечения. Исследования *in vivo* показывают, что в случае применения этих растворов наблюдается ухудшение гемостатических свойств в зависимости от дозы, что в первую очередь связано с уменьшением адгезивности и агрегации тромбоцитов, опосредованным антигенным действием фактора VIII. Кроме того, декстраны, во-первых, уменьшают все уровни факторов свертывающей системы крови за счет гемодилюции, во-вторых, покрывают стенки кровеносных сосудов и клеточные элементы, тем самым затрудняя формирование начального сгустка крови, в-третьих, снижают эластичность и предел прочности при растяжении совокупности фибриновых сгустков. Вероятность кровотечения повышается у пациентов с аномалиями свертывающей системы крови, например, тромбоцитопенией. Если у

пациента уже наблюдалась почечная недостаточность, у него может развиваться уремическая дисфункция тромбоцитов. Кроме того, может быть затруднен анализ крови на перекрестную совместимость, что связано с замедлением образования комплексов антигена-антитела. Имеются данные об отрицательном воздействии раствора декстрана и на определенные анализы глюкозы сыворотки. Однако если скорость вливания декстрана не превышает 20 мл/кг в сутки, эти побочные эффекты проявляются редко.

Гидроксиэтиловый крахмал, гетакрахмал (Геспан).

Гидроксиэтиловый крахмал синтезируется при расщеплении ферментами молекулы амилопектина (крахмала). Подобно декстранам, гидроксиэтиловый крахмал содержит гетерогенную смесь молекул с различным молекулярным весом — от 10000 до 1000000 Д. При этом средний молекулярный вес составляет 69000 Д. При смешивании 6%-ного раствора гидроксиэтилового крахмала с изотоническим раствором осмотическое давление составляет 30 мм рт. ст., а осмоляльность — 310 мОсм/л. Молекулы с весом менее 50000 Д выводятся через почки. Более крупные молекулы задерживаются в печени, селезенке, ретикулоэндотелиальной системе и в процессе обмена веществ превращаются в глюкозу.

Гидроксиэтиловый крахмал является эффективным средством увеличения внутрисосудистого объема жидкости. 1 г этого вещества может удерживать во внутрисосудистом русле 30 мл воды. Через 3 часа после введения эффективный объем внутрисосудистой жидкости превышает объем введенного гидроксиэтилового крахмала. Такая ситуация может сохраняться в течение 24 часов. 50% первоначальной дозы гидроксиэтилового крахмала удерживается в сосудах в течение 48 часов после введения. 1/3 введенной дозы остается во внутрисосудистом пространстве в течение 8 дней после введения. Гидроксиэтиловый крахмал удерживается в сосудах после введения в течение такого же времени, как и протеины плазмы.

После введения гидроксиэтилового крахмала может увеличиваться вероятность кровотечений. Исследования, проведенные в гуманной медицине, показывают, что при введении гидроксиэтилового крахмала уменьшается концентрация фибриногена плазмы и антитромбина III. Также наблюдается увеличение частичного тромбопластинового времени и снижение активности фактора VIII. В медицинской литературе по заболеваниям человека упоминался единственный случай, когда у носителя протекавшей бессимптомно болезни Виллебранда учащались кровотечения после применения гидроксиэтилового крахмала. В настоящее время отсутствуют данные исследований, которые подтверждали бы воздействие этого вещества на домашних животных.

После введения гидроксиэтилового крахмала человеку увеличивается концентрация амилазы в сыворотке. Связанная с применением гидроксиэтилового крахмала гиперاميлаземия, не вызывающая клинических осложнений, прекращается через 72 часа после применения. После введения гидроксиэтилового крахмала в отдельных случаях наблюдались реакции анафилаксии. В среднем после применения гидроксиэтилового крахмала у людей побочные эффекты наблюдались в 0,085% случаев.

Желатины. Коллоидные растворы желатинового происхождения применяются во всем мире, а сравнительно недавно стали использоваться и в США. Желатин является модификацией коллагена (получаемого из костей крупного рогатого скота). Применяемые в медицине растворы включают модифицированный жидкий желатин, желатин, связанный с мочевиной, сукцинированный желатин и оксиполижелатин. В настоящее время для использования в ветеринарной медицине в США сертифицирован только оксиполижелатин. Коллоидные растворы на основе желатина имеют молекулярный вес от 30000 до 35000 Д. Содержание коллоидов составляет 3,5–5,5 г/дл. Из-за своего более низкого среднего молекулярного веса они во многих отношениях значительно отличаются от декстранов и гидроксиполивого крахмала. Более «плотная» концентрация молекул в единице объема вызывает более сильное осмотическое действие. 1 г раствора на основе желатина способен удерживать в сосудах 45–47 мл воды. Однако меньший молекулярный вес имеет и недостаток, который заключается в том, что время нахождения в сосудах после введения составляет в среднем всего лишь около 2 часов. Выведение производится путем непосредственной почечной фильтрации. Однако в некоторых случаях выведение происходит и минуя почки, за счет выделения через желудочно-кишечный тракт и метаболизма. Клинические характеристики коллоидов на основе желатина отличаются от свойств коллоидных растворов на основе декстранов и гидроксиполивого крахмала. По сравнению с другими растворами, для достижения терапевтического эффекта требуется больший объем. Для достижения эквивалентной конечной точки реанимации требуется вводить такие растворы в объеме, приблизительно в два раза превышающем объем кровопотери. Вливание раствора в этой же дозировке необходимо повторять примерно через каждые 2 часа для поддержания адекватного онкотического коллоидного давления.

Побочные эффекты, связанные с применением желатина, включают комплемент-опосредованную анафилаксию, которая приводит к гипотензии, а также крапивницу, отек легких и нарушения функции желудочно-кишечного тракта. При введении желатина в большом объеме может наблюдаться коагулопатия, связанная с разжижением крови. Имеются данные о развитии острого отека легких при передозировке. Однако в специальной литературе нет обоснованного подтверждения этого побочного эффекта. Об осложнениях после применения желатина, связанных с функцией, в литературе не сообщалось.

МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОЛЛОИДОВ

Коллоиды применялись для лечения различных заболеваний как человека, так и животных. Одним из важных показаний для применения коллоидов является реанимация в случае шока. Исследования показывают, что коллоиды обеспечивают эффективную реанимацию в случае острой гиповолемии. Коллоиды имеют большое значение для поддержания объема жидкости в сосудах как на первой стадии реанимации, так и в течение продолжительного периода времени после их введения. Эти характеристики имеют большое значение для пер-

воначального снятия и стабилизации клинического шока. Результаты исследований подтверждают правомерность использования коллоидов для реанимации и показывают, что вероятность неблагоприятного исхода в случае их применения не превышает вероятности такого результата при использовании во время реанимации жидкостей на основе солевых растворов. Значительную опасность при интенсивном применении кристаллоидов для реанимации в случае шока представляет гемодилюционное воздействие бесклеточных растворов на белки плазмы. При проведении реанимации целесообразно сочетать обе эти жидкостные основы. Целесообразность применения такого метода объясняется тем, что кристаллоидные растворы обеспечивают немедленное увеличение внутрисосудистого объема, а коллоиды увеличивают время задержки кристаллоидов во внутрисосудистом пространстве. Оптимальное соотношение объема введенной жидкости для достижения конечной точки реанимации пока не известно. В большинстве публикаций рекомендуется снижение объема вводимых кристаллоидов на 33–50% в случае, если коллоиды применяются совместно с другими растворами в стандартных дозах.

Коллоиды также используются для возмещения предоперационной потери крови. Они позволяют эффективно поддерживать внутрисосудистый объем, в том числе и в послеоперационный период. При лечении людей коллоиды используют для возмещения кровопотери, а также для снижения вероятности передачи инфекционного заболевания при переливании крови.

Коллоиды также рекомендуется применять для лечения пациентов с гипопроотеинемией в целях восстановления и поддержания межполостного водного баланса. Предпочтительнее использовать натуральные коллоиды, такие как альбумин или фракции протеина крови, поскольку у них выше значение времени задержки внутри сосудов. Недавно проведенные исследования пациентов с гипопроотеинемией показывают, что таких же результатов можно добиться за счет использования гидроксиполивого крахмала. Значительная клиническая реакция может наблюдаться в течение 12 часов после применения коллоидов. Она может проявляться в уменьшении периферических отеков, увеличении диуреза, уменьшении внесосудистого объема жидкости в легких (на рентгенограмме проявляется в виде интерстициального отека) и уменьшении «студенистой» консистенции подкожной ткани.

В клинической литературе приводятся и другие показания для применения коллоидов. Коллоиды предотвращают образование отеков при синдроме капилляров с высокой проницаемостью, связанном с сепсисом или другими пансистемными воспалительными заболеваниями. Они предотвращают перемещение воды из сосудов в интерстициальное и внеклеточное пространство, тем самым уменьшая образование отеков и сохраняя гиподинамическую функцию. Коллоиды также успешно применялись для лечения сильных травм головы, характеризующихся ухудшением регуляции межполостного водного баланса. И, наконец, добавление коллоидов после плазмафереза к введенным препаратам, содержащим эритроциты, сокращает вероятность осложнений, связанных с этой процедурой.

Литература

- Concannon KT: Colloid oncotic pressure and the clinical use of colloidal solutions. *J Vet Emerg Crit Care Med* 3:49, 1993. *An excellent review of the principles and use of colloids in clinical practice.*
- Griffel MI, Kaufman BS: Pharmacology of colloids and crystalloids. *Crit Care Clin* 8:235, 1992. *An overview of the comparative pharmacology of synthetic colloids available in clinical practice.*
- Mishler JW: Synthetic plasma volume expanders: Their pharmacology, safety, and clinical efficacy. *Clin Haematol* 13:75, 1983. *An*

- overview of the comparative pharmacology of synthetic colloids available in clinical practice.*
- Prough DS: Crystalloids versus colloids in the perioperative period. *Anesthesiol Clin North Am* 14:341, 1996. *An overview of the comparative role of crystalloids and colloids in surgical patients.*
- Smiley LE, Garvey MS: The use of hetastarch as adjunct therapy in 26 dogs with hypoalbuminemia. *J Vet Intern Med* 8:195, 1994. *A clinical study evaluating hydroxyethyl starch in a population of hypoalbuminemic dogs.*

Лечение анорексии

ШЕРРИ САНДЕРСОН
ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Анорексия — это аномалия, характеризующаяся полной или частичной потерей аппетита или отвращением к еде. Анорексия отличается от насыщения, которое представляет собой состояние, вызванное *удовлетворением специфической потребности*, в данном случае — утоления голода. Голод (потребность в пище) является противоположностью состояния насыщения.

Анорексия — симптом, который часто признают, но еще чаще игнорируют. У человека быстрая непреднамеренная потеря и низкая масса тела ассоциируются с повышением вероятности заболевания и летального исхода. Многие вызванные анорексией осложнения, проявляющиеся у человека, характерны также и для животных. Таким образом, вполне логично предположить, что игнорирование симптомов анорексии у животных приведет к тем же самым результатам. Своевременное лечение анорексии при различных заболеваниях часто приводит к улучшению клинического состояния и сокращению времени пребывания в стационаре.

Некоторые клиницисты предпочитают игнорировать анорексию у пациентов с избыточной массой тела, исходя из ошибочного предположения, что потеря веса пойдет им на пользу. Игнорировать анорексию у пациентов с избыточным весом не рекомендуется, поскольку у них, так же как и у пациентов с малым весом, могут наблюдаться нарушения питания, потеря мышечной ткани и различные нежелательные последствия.

Во многих случаях необходимо сначала излечить анорексию, и лишь после этого пытаться диагностировать и устранить основную причину заболевания. В отношении некоторых пациентов более опасным может быть игнорирование анорексии, чем других проявлений основного заболевания. Принципиальное понимание механизмов и последствий анорексии позволит выбрать для пациента наиболее эффективную терапию и увеличит вероятность успешного завершения лечения.

РАЗВИТИЕ АНОРЕКСИИ

Потребление пищи частично контролируется нервными центрами центральной нервной системы. На прием пищи также оказывает влияние взаимодействие других механизмов, включая неврологические, гормональные, сенсорные факторы, а также факторы, связанные с деятельностью желудочно-кишечного тракта и окружающей средой. Таким образом, анорексия может быть вызвана сложными механизмами. Основными причинами анорексии могут быть физиологические причины (например, стресс, страх или боль), а также патофизиологические причины, например, дегенеративные анатомические аномалии (повреждение и закупорка ротовой части глотки), метаболические, неврологические нарушения, неоплазия, инфекции, воспаления и травмы. Причинами анорексии могут быть также лекарственные средства, вызывающие тошноту, задерживающие опорожнение желудка или изменяющие чувство обоняния и вкуса.

Влияние нейротрансмиттеров. Стимуляция латерального гипоталамуса вызывает чувство голода, а стимуляция «центра насыщения» в медиальном гипоталамусе приводит к уменьшению аппетита (*Morley, 1980*). Расстройства, уменьшающие возбуждение «центра голода» или стимулирующие «центр насыщения», могут привести к уменьшению потребления пищи. Например, нейротрансмиттеры, такие как серотонин, угнетают аппетит. Следовательно, для стимуляции аппетита иногда используются антагонисты серотонина, такие как ципрогептадин. Другие нейротрансмиттеры, например, гамма-аминомасляная кислота, также стимулируют центр голода или угнетают «центр насыщения». Таким образом, лекарственные препараты, активизирующие гамма-аминомасляную кислоту и тормозящие выделение серотонина, такие как бензодиазепины, иногда используются как стимуляторы аппетита.

Влияние гормонов. Гормоны часто играют определенную роль в развитии анорексии. Например, инсулин оказывает отрицательное воздействие на аппетит. Таким образом, пациенты с инсулиновой недостаточностью часто имеют «волчий аппетит». С другой стороны, у пациентов с избыточным количеством инсулина, например, при инсулиноме, может быть пониженный аппетит. Кортизол и стероидные гормоны, как правило, стимулируют аппетит. Этим объясняется, почему у собак с гиперандренокортицизмом и у кошек с гипертиреозом часто бывает чрезмерный аппетит.

Желудочно-кишечные факторы. Стимуляция желудочно-кишечного тракта может воздействовать на аппетит через различные гормональные и неврологические механизмы. Питательные вещества в желудочно-кишечном тракте стимулируют вагусные нервы, которые в свою очередь воздействуют на центр насыщения. Питательные вещества, попадающие в желудочно-кишечный тракт, также вызывают выделение гормонов, например, холецистокинина — сильного ингибитора аппетита. Кроме того, на аппетит может повлиять растяжение желудка и скорость его опорожнения, а также состав корма. Например, у собак жир, попадающий вместе с пищей, не только вызывает выделение холецистокинина, но и уменьшает скорость опорожнения желудка намного сильнее, чем белки или углеводы. Снижение скорости опорожнения желудка часто приводит к уменьшению объема съедаемой пищи.

Сенсорные факторы и воздействие окружающей среды. Аппетит зависит от сенсорных факторов и факторов окружающей среды, например от структуры, вида, запаха и вкуса пищи. Важное значение имеют предпочтения к определенному вкусу и питательным веществам. У разных видов животных такие предпочтения могут быть разными. Например, многие собаки любят сладости, а кошки обычно их игнорируют. Собаки также охотно едят насыщенные углеводами корма, но далеко не все кошки делают это.

Уровень аппетита собак и кошек может также зависеть от приобретенных моделей поведения. Например, если собаку в основном кормили «со стола хозяина», она может и отказаться от специальных кормов для собак. Точно так же, если кошку в течение всей жизни кормить в основном сухим кормом, она может неохотно есть консервы.

Отвращение к еде. Если животное, испытывающее тошноту, насильно кормить, это может привести к отвращению к пище, что может создать проблемы, в особенности при ограниченном выборе вариантов терапевтических диет для лечения ассоциированных расстройств. Даже если не прибегать к принудительному кормлению, иногда запах корма, помещенного перед животным, испытывающим тошноту, может способствовать развитию отвращения к пище. Таким образом, следует воздерживаться от использования корма, предназначенного для кормления животного в течение длительного времени, пока его аппетит не улучшится. Целесообразно также перейти на другой корм, пока тошнота не пройдет.

ВОЗДЕЙСТВИЕ АНОРЕКСИИ

Белково-калорийная недостаточность встречается у 25–26% госпитализированных людей и может привести

к увеличению вероятности заболеваний и летального исхода. Однако несмотря на прогресс в диагностике и устранении нарушений питания, белково-калорийную недостаточность не всегда удается компенсировать. Зачастую ветеринарные врачи не лечат пациентов с нарушениями питания, поскольку не замечают соответствующих признаков, а также потому, что отсутствуют стандартные рекомендации относительно дополнительного (искусственного) питания. Например, в одной публикации указывалось, что примерно у 10% собак, помещенных в ветеринарную клинику при одном из учебных заведений, масса тела была меньше оптимальной (*Kronfeld et al., 1991*).

Недостаточное питание также оказывает отрицательное влияние на структуру и функционирование практически всех органов и структур тела (таблица 1). Эти изменения могут привести к клиническому заболеванию или ускорить развитие сопутствующего заболевания (*Remillard and Martin, 1990*). В таком случае увеличивается интенсивность обмена веществ и ухудшается сохранение протеинов. Увеличение уровня метаболизма и катаболизма белков примерно пропорционально степени повреждения. Возможные нейроэндокринные изменения включают активизацию симпатической нервной системы, увеличение выработки катехоламинов, глюкагона и глюкокортикоидов, увеличение выработки антидиуретического гормона, а также активацию системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Эти нейроэндокринные изменения могут привести к увеличению минутного объема сердца, усилению периферического сопротивления сосудов, относительной резистентности к инсулину, усилению катаболизма белков и потере азота, увеличению медиаторов воспаления, усилению уровня метаболизма и быстрому развитию недостаточности питания (см. таблицу 1). Отрицательными последствиями белково-калорийной недостаточности являются ухудшение клеточно-опосредованного и гуморального иммунитета (*Burkholder and Swecker, 1990*), увеличение чувствительности к инфекции и шоку, увеличение времени заживления ран и переломов (*Remillard and Martin, 1990*), усиление расхождения краев раны, плохая переносимость химиотерапии и лучевой терапии, сердечная недостаточность, слабость скелетных мышц и гладкой мускулатуры, а также снижение функций внутренних органов и смерть.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Выбор пациентов для искусственного питания

Дополнительное кормление необходимо начинать на начальном этапе лечения пациентов с анорексией для предотвращения недостаточности питательных веществ, в особенности протеинов. К сожалению, не существует специфических тестов, позволяющих точно определить пациентов, которые могли бы получить пользу от дополнительного питания. Однако возможность назначения дополнительного питания следует рассматривать, если у пациентов отмечается одно из нижеуказанных нарушений или сочетание этих аномалий (*Carnevale et al., 1991*).

Анорексия или ухудшение аппетита в течение по меньшей мере 3 суток. У многих пациентов наблюдалась анорексия не менее чем за 3 дня до момента первого

Таблица 1. Потенциальные неблагоприятные последствия неправильного питания

Сердце: Уменьшение минутного объема сердца Снижение способности метаболизировать молочную кислоту Уменьшение массы сердца Миофибриллярная атрофия Электрофизиологические изменения: Синусовая брадикардия Увеличение интервала между зубцами Q и T Уменьшение амплитуды зубцов Изменение метаболизма лекарственных препаратов: Абсорбция лекарственных препаратов Связывание протеина Фармакодинамика Метаболизм Выведение (клиренс) Желудочно-кишечный тракт: Замедленное опорожнение желудка Увеличение времени прохождения содержимого Уменьшение секреции желудочного сока Уплотнение ворсинок Замедление обновления клеток эпителия Уменьшение размера всасывающей поверхности Воспалительная инфильтрация стенок Застойные явления и отек слизистой оболочки	Плохая перевариваемость углеводов и жиров Илеус Кровеносная система: Анемия Тромбоцитопения Лейкопения Защитные механизмы: Ухудшение синтеза антител Ухудшение синтеза интерферона Уменьшение количества Т-лимфоцитов Снижение реакции на воспалительные процессы Снижение функции лейкоцитов Уменьшение протеинов острой фазы Уменьшение комплемента Неспособность сдерживать распространение локализованных инфекций Почки: Становятся органами глюконеогенеза Ухудшение реакции на изменение кислотно-основного равновесия Уменьшение скорости клубочковой фильтрации Уменьшение скорости тока плазмы Изменение регуляции эритроцитов Изменение регуляции минеральных веществ Полиурия	Печень: Отложение липидов Увеличение времени задержки бромсульфоталеина Поджелудочная железа: Атрофия и фиброз Экзокринная недостаточность Легкие: Уменьшение эластичности Уменьшение объема выделений Увеличение вязкости выделений Уменьшение частоты дыхания Уменьшение дыхательного объема Опасность пневмонии Скелетная мускулатура: Уменьшение синтеза Усиление дегенерации Повышение утомляемости Костная система: Остеопороз Спонтанные переломы Заживление ран: Замедление процессов образования новых сосудов Уменьшение синтеза коллагена Ухудшение схождения краев раны Замедление заживления, отеки
---	--	--

Перепечатано в измененном виде с разрешения автора из Bartges J: Nutritional support. In: Lipowitz AJ, Caywood DD, Newton CD, et al, eds: Complications in Small Animal Surgery. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, pp 35-72.

обследования. В этой ситуации следует рассмотреть возможность назначения дополнительного питания даже до определения основной причины анорексии. По возможности взятие проб крови и мочи следует провести до назначения какой-либо формы терапии.

Потеря по меньшей мере 10% массы тела. Точное значение массы тела, измеренное во время обычного обследования пациента, служит основанием для сравнения с целью определения потери веса во время болезни. При отсутствии точных данных о массе тела до начала заболевания целесообразно предположить значительную потерю веса и назначить искусственное питание, а не ждать момента, пока можно будет достоверно установить 10%-ную потерю веса. При нахождении пациента в стационаре необходимо также по меньшей мере один раз в день измерять вес и определять состояние внутреннего баланса.

Уменьшение концентрации альбумина в сыворотке. Протеины сыворотки характеризуют функциональную массу внутренних органов. Определение содержания различных белков сыворотки, включая альбумин, трансферрин, преальбумин и ретинолсвязывающий протеин, является наиболее точным методом оценки возможной белковой недостаточности пациента. К сожалению, за исключением альбумина, в большинстве случаев трудно воспользоваться методами измерения концентрации других протеинов. Следовательно, ветеринарным врачам, как правило, приходится руководствоваться концентрацией альбумина в сыворотке. Поскольку период его полураспада у собак составляет около 8 дней, уменьшение концентрации альбумина в сыворотке, как прави-

ло, свидетельствует о хронической белковой недостаточности. О ней может свидетельствовать концентрация альбумина менее 2,5 г/дл у кошек и менее 2,1 г/дл у собак (Carnevale et al., 1991). Однако белковая недостаточность может быть не единственной причиной гипоальбуминемии. Гипоальбуминемия может также быть следствием заболеваний печени, связанных с ухудшением синтеза альбумина, или сопровождающихся потерей протеинов гломерулонефропатий и энтеропатий, при которых увеличивается потеря альбумина.

Недостаточная мышечная масса или метаболические нарушения. Недостаточная мышечная масса может объясняться неадекватным поступлением калорий или болезнями, ухудшающими синтез протеина, увеличивающими потери протеина или увеличивающими потребность в белках. Некоторые болезни, например раковые опухоли или сепсис, часто связаны с быстрой потерей мышечной массы и кахексией. Даже если у пациентов с этими заболеваниями нет анорексии, их организм часто не может удовлетворить возросшие потребности в обмене веществ. Дополнительное питание во многих случаях может принести пользу таким пациентам. Полезную информацию может дать контроль во время обычных обследований за состоянием организма, а также массой тела.

Способы искусственного питания

Общепринятое правило, которого следует придерживаться при выборе между энтеральным и парентеральным питанием, гласит: «Если кишечник работает — используйте его». Не менее 40% всех питательных веществ, необходимых для эритроцитов, поставляются субстратами

из просвета кишечника. При поступлении питательных веществ только парентеральным способом энтероциты быстро атрофируются. Энтеральное питание позволяет поддерживать целостность энтероцитов и в физиологическом отношении более целесообразно, чем парентеральное питание.

Стимуляторы аппетита. Фармакологические препараты, стимулирующие аппетит, могут в течение короткого периода времени быть полезными для пациентов с частичной анорексией. Однако наш опыт показывает, что фармакологические стимуляторы аппетита редко приносят пользу при длительном их применении. Кроме того, многие стимуляторы аппетита, например глюкокортикоиды и бензодиазепины, имеют нежелательные побочные действия. Несмотря на то, что глюкокортикоиды могут стимулировать аппетит, катаболические и иммуносупрессивные побочные действия могут нейтрализовать пользу, которую приносит их применение. Бензодиазепины часто вызывают сонливость и вялость, что затрудняет клиническую оценку состояния пациента. Кроме того, у некоторых кошек диазепам вызывал гепатит. Несмотря на то, что стимуляторы аппетита в некоторых случаях могут «пробудить» аппетит у пациентов с анорексией, нецелесообразно полагаться только на этот метод терапии. Если пациент не реагирует на один из стимуляторов аппетита, мы рекомендуем прибегнуть к принудительному кормлению, например с использованием зондовых трубок.

Энтеральное питание. Энтеральное питание является основным методом кормления большинства пациентов с анорексией. При этом следует упомянуть, что в некоторых случаях целесообразно применять парентеральное питание. Например, для кормления пациентов, часто испытывающих тошноту, пациентов с отсутствием рвотного рефлекса или находящихся в коматозном состоянии. В последующих разделах приводится информация о существующих методах энтерального питания. В таблицах 2–4 описаны преимущества этих методов, а также показания к их применению, противопоказания и возможные осложнения.

Техника установки постоянного зонда подробно описана в медицинской литературе (Crowe, 1990; Bright, 1992; Fulton and Dennis, 1992).

Множественная орогастральная интубация. Множественная интубация пациента с целью кормления часто вызывает значительный стресс и повышает вероятность осложнений, таких как неправильная установка трубки, травма пищевода и аспирационная пневмония. Существуют более совершенные методы энтерального питания, в меньшей степени вызывающие стресс. Таким образом, мы не рекомендуем данный метод интубации для лечения анорексии в течение длительного времени. Исключением из этого правила мы считаем оставшихся без родителей новорожденных животных.

Назоэзофагальные или назогастральные трубки. Для установки назоэзофагальных или назогастральных трубок не требуется сложного оборудования. Их легко устанавливать, и большинство животных хорошо переносят эти трубки. Мы предпочитаем вводить дальний конец трубки в дистальную часть пищевода, а не в желудок. При прохождении трубки через место соединения пищевода и желудка желудочный рефлюкс по трубке вызывает эзофагит.

Эзофагостомические трубки. Для установки эзофагостомических трубок требуется более инвазивная техника, более сложная по сравнению с установкой назоэзофагальных и назогастральных трубок. Однако эзофагостомические трубки являются хорошей альтернативой в тех случаях, когда невозможно использовать гастростомические трубки, например при травме в области морды.

Гастростомические трубки. В течение последних 10 лет техника установки гастростомических трубок резко упростилась. Первоначально для их установки требовалось проведение лапаротомии. Затем был разработан эндоскопический метод наложения чрескожной гастростомы без необходимости выполнения хирургической операции. Недавно был разработан сравнительно недорогой аппликатор гастростомических трубок Элда, который позволяет вводить трубку чрескожным путем без проведения эндоскопии (см. раздел 8).

После установки гастростомической трубки ее не следует удалять в течение как минимум 7–10 дней, даже если пациент начинает есть самостоятельно, поскольку это время необходимо для того, чтобы между желудком и стенкой брюшной полости образовался слой фибрина.

Таблица 2. Преимущества различных способов энтерального питания

Метод питания	Инвазивная процедура	Анестезия или седация	Стоимость	Вид корме	Дополнительные преимущества
Назоэзофагальная или назогастральная трубка	Нет	Не требуется (А)	Невысокая	Только жидкий	(Б)
Эзофагостомическая трубка	Да	Требуется	Невысокая	Жидкий или кашеобразный	(Б)
Гастростомическая трубка	Да	Требуется	Значительная	Жидкий или кашеобразный	(Б), (В), (Г), (Д)
Еюностомическая трубка	Да	Требуется	Значительная	Только жидкий	(Б), (Е)

(А) целесообразно использовать, если анестезия представляет большую опасность для пациента или при тяжелых заболеваниях перед проведением более инвазивных процедур;

(Б) можно использовать для введения жидких лекарственных препаратов;

(В) можно использовать для введения измельченных препаратов в форме таблеток;

(Г) можно использовать без замены на одном месте в течение 1 года;

(Д) рекомендуется использовать в том случае, если голову нельзя трогать (например, травма в области морды);

(Е) целесообразно использовать при нарушении перистальтики желудка.

Таблица 3. Показания и противопоказания к использованию различных методов энтерального питания

Метод питания	Частая рвота	Отсутствие рвотного рефлекса	Нарушения перистальтики пищевода	Коматозное состояние	Другие противопоказания
Назоэзофагальная или назогастральная трубка	Не применять	Не применять	Не применять	Не применять	(А)
Эзофагостомическая трубка	Не применять	Не применять	Не применять	Не применять	(Б)
Гастростомическая трубка	Не применять	Не применять	Можно применять (Е)	Не применять	(Б), (В)
Еюностомическая трубка	Можно применять	Можно применять	Можно применять	Можно применять	(Б), (Г), (Д)

(А) тяжелая травма в области морды или головы; (Б) если внематочная представляет большую опасность для пациента; (В) при асцит или перитонит (нахирургического происхождения); (Г) необходимо проявлять осторожность, если у пациента перитонит (закрывает брюшную полость) или асцит; (Д) противопоказано пациентам с тяжелой кишечной патологией и замедлением заживления кишечника; (Е) в некоторых случаях у собак с мегаэзофагусом после установки гастростомических трубок продолжается регургитация.

Преждевременное удаление трубки может привести к выходу содержимого желудка в брюшную полость.

Еюностомические трубки. Еюностомические трубки используются в первую очередь для обхода верхней части кишечного тракта. Показаниями для использования этих трубок является недостаточная двигательная функция желудка при удовлетворительной функции тонкой кишки, что может наблюдаться после хирургической коррекции расширения/заворота желудка. Такие трубки могут также быть использованы у пациентов с резекцией верхней части кишечного тракта, стриктурами пищевода, абсцессами поджелудочной железы и перитонитом («открытый живот»). Мы также устанавливали еюностомические трубки пациентам с мегаэзофагусом, у которых при питании через гастростомические трубки часто происходит регургитация.

В связи тем, что еюностомические трубки минуют желудок, для получения достаточного количества калорий необходимо кормить животных часто, небольшими порциями, или обеспечить постоянное медленное введение питательного раствора. Кроме того, через трубку можно вводить только жидкую пищу. Трубки для энтерального питания, как и гастростомические трубки, не следует снимать в течение по меньшей мере 7–10 дней.

Парентеральное питание. Если энтеральное питание невозможно из-за состояния пациента, следует рассмотреть возможность применения парентерального питания. Показаниями для парентерального питания являются, во-первых, продолжительная рвота или диарея, например у щенков с парвовирусным энтеритом, во-вторых, панкреатит.

Парентеральное питание также целесообразно использовать для кормления пациентов с непроходимос-

тью кишечника, массивной резекцией кишечника и пациентов в коматозном состоянии. К парентеральному питанию целесообразно прибегать в том случае, если пациенту проводится искусственная вентиляция легких, если анестезия невозможна из-за тяжести основного заболевания или если недостаточная двигательная функция пищевода и кишечника увеличивает опасность аспирационной пневмонии при энтеральном питании.

Полное парентеральное питание. Типичный раствор для полностью парентерального питания состоит на 50% из декстрозы, на 8,5–10% из аминокислот вместе с электролитами, на 20% из липидов, а также витаминов и минералов. Количество каждого компонента зависит от основной болезни пациента и состояния питания.

При приготовлении растворов для полностью парентерального питания важно соблюдать асептику. Липидные эмульсии не следует непосредственно смешивать с раствором декстрозы во избежание выпадения осадка. Порядок смешивания компонентов раствора для полностью парентерального питания легко запомнить. Достаточно добавлять и смешивать их в алфавитном порядке. Сначала смешайте раствор аминокислот с декстрозой, а затем добавьте в эту смесь липидный раствор.

Все растворы для полностью парентерального питания, содержащие декстрозу, являются гипертоническими, и их следует вводить через центральный венозный катетер. Не рекомендуется вводить такие растворы через периферические катетеры во избежание вероятности развития флебита и тромбоза. Центральный венозный катетер, используемый при введении растворов для полностью парентерального питания, должен использоваться только в этих целях. Если такой катетер одновременно использовать для взятия проб крови или введения лекарственных препаратов, это увеличит вероят-

Таблица 4. Осложнения, связанные с применением различных методов энтерального питания

Метод питания	Аспирационная пневмония	Эзофагит или стриктура	Рвота	Извлечение или смещение трубки	Другие противопоказания
Носопищеводная или назогастральная трубка	Да	Да	Да	Да	(А), (Б), (В)
Эзофагостомическая трубка	Да	Да	Да	Да	(Б), (Г)
Гастростомическая трубка	Редко	Редко	Да	Да	(Г), (Д), (Е), (Ж)
Еюностомическая трубка	Редко	Маловероятно	Маловероятно	Да	(Б), (Г), (З), (И), (К), (Л), (М)

(А) дакриоцистит; (Б) засорение трубки; (В) носовое кровотечение; (Г) инфицирование перистомы; (Д) разрыв селезенки (при чрескожном введении); (Е) пневмоперитонеум; (Ж) желудочное кровотечение; (З) диарея и рвота при слишком высокой скорости введения питательного раствора или при использовании слишком концентрированных растворов; (И) гипергликемия и нарушение электролитного баланса; (К) гипогликемия при слишком быстром прекращении питания через трубку; (Л) конец трубки может перфорировать тонкую кишку; (М) истечение висцеральной жидкости в брюшину.

ность инфицирования бактериями или тромбоза. При полностью парентеральном питании необходимо внимательно следить за состоянием пациента. Поэтому такой способ питания следует использовать только в клиниках, где контроль за состоянием пациента осуществляется в течение 24 часов. Если растворы, используемые для полностью парентерального питания, не позволяют в полной мере удовлетворить потребности пациента в жидкости, вместе с ними следует вводить парентеральные жидкости. Полностью парентеральное питание обычно начинают исходя из расчета 50% значения полной потребности в калориях в течение первых 12 часов. В продолжение этого времени необходимо наблюдать за пациентом с целью диагностирования возможной гипергликемии, гиперлипидемии и гиперазотемии. При отсутствии таких нарушений полностью парентеральное питание можно продолжать в полном объеме. При гиперлипидемии необходимо сократить долю липидного раствора в смеси.

Содержащие декстрозу растворы для полностью парентерального питания увеличивают секрецию эндогенного инсулина. Однако при гипергликемии для контроля за уровнем сахара в крови могут потребоваться незначительные дозы инсулина. Если полностью парентеральное питание больше не требуется, необходимо прекратить введение инсулина и постепенно в течение 12 часов снизить скорость введения раствора. При резком прекращении полностью парентерального питания может возникнуть ответная реакция, выражающаяся в гипогликемии.

При использовании полностью парентерального питания необходимо ежедневно оценивать значение массы тела, гематокритного числа, общего белка плазмы, а также концентрации глюкозы в крови. Концентрацию электролитов серы, азота мочевины и креатинина необходимо измерять по меньшей мере через каждые 48 часов. Каждые 1–2 недели необходимо полностью анализировать химический состав сыворотки и проводить подсчет форменных элементов крови.

Частичное парентеральное питание. Иногда мы используем частичные парентеральные растворы, содержащие только растворы аминокислот с электролитами, для кормления щенков с парвовирусным энтеритом, которые слишком малы для того, чтобы им в яремной или какой-либо другой центральной вене можно было установить катетер. Использование растворов аминокислот для кормления таких пациентов позволяет свести до минимума белковую недостаточность. Растворы аминокислот с электролитами обычно изотонические или лишь незначительно гипертонические, и поэтому их можно вводить через какую-либо периферическую вену. Частичное парентеральное питание можно также временно использовать для кормления пациентов с ярко выраженной малабсорбцией кишечника в качестве дополнения энтерального питания.

РАСЧЕТ ПОТРЕБНОСТЕЙ В ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ

Потребность в жидкости. Для энтерального питания используют готовые жидкие питательные растворы или добавляют жидкость в консервы для домашних животных, чтобы приготовить из них кашу. При парентеральном

питании дополнительные жидкости обычно вводят внутривенно. Для поддержания водного баланса собакам и кошкам требуется примерно 50–100 мл воды на 1 кг массы тела ежедневно. Ежедневная потребность в жидкости зависит от площади поверхности тела, температуры окружающей среды, типа корма, функции почек и уровня активности. Обычная ежедневная потребность в жидкости примерно соответствует ежедневной потребности в калориях (энергетическая потребность). Потребление жидкости животными с заболеваниями, связанными с полиурией или избыточными потерями крови, выходящей в полости тела или через раны, превышает расчетное значение. Резкие изменения массы тела обычно отражают состояние водного баланса.

Потребность в энергии. Как минимум пациенты должны получать достаточное количество калорий для удовлетворения потребности в собственной энергии (ПСЭ). Это значение можно рассчитать при помощи следующих уравнений:

$$1. \text{ПСЭ} = 70 (\text{МТкг})^{0,75} \text{ или}$$

$$2. \text{ПСЭ} = 30 (\text{МТкг}) + 70,$$

где МТкг означает массу тела в кг. Значение $(\text{МТкг})^{0,75}$ можно легко рассчитать, используя функцию Yx на большинстве калькуляторов.

В период выздоровления после болезни или травмы потребность пациента в энергии, необходимой для поддержания массы тела, вычисляется исходя из ПСЭ. На основании данных обследования многих критически больных людей можно сделать вывод, что уровень метаболизма в состоянии покоя превышает значение ПСЭ. Например, после хирургической операции ПСЭ возрастает на 25–35%, при травме или онкологическом заболевании — на 35–50%, при сепсисе на — 50–70%, при значительных ожогах или травмах головы на — 70–100% и более.

Энергетические потребности тяжелобольного человека редко приближаются к обычному значению энергии, необходимой для поддержания нормальных запасов энергии. Очевидно, что снижение физической активности вследствие болезни или травмы частично компенсирует связанный с этим усиленный обмен веществ. Исходя из опыта лечения болезней человека, для оценки энергетических потребностей больных или травмированных животных рекомендуется использовать различные коэффициенты (Lewis et al., 1987). Практической альтернативой использования сложных систем коэффициентов в большинстве ситуаций является умножение значения ПСЭ на коэффициент 1,5 для собак или 1,4–1,5 для кошек.

Потребность в белках. Потребности в белках при болезни и травмах могут быть различными. Изменяемыми величинами являются содержание энергии в пище (калорийность пищи), количество и качество белков в пище, видовые особенности, индивидуальные различия между пациентами, стадии жизни, а также вид, степень тяжести и стадия болезни или травмы. Уровень протеина, получаемого с пищей, должен соответствовать или превышать значение, необходимое для поддержания требуемого уровня белка, за исключением случаев нарушения функции почек или печени. Для обеспечения суточной потребности в белках вместе с кормом собаки должны

получать белки в расчете 4 г/100 ккал метаболизируемой энергии, а кошки — из расчета 6 г/100 ккал метаболизируемой энергии. Следует использовать источники протеинов высокой биологической ценности, чтобы пациенту с анорексией можно было давать небольшие дозы этих веществ.

Особое значение при искусственном кормлении придается метаболизму специфических аминокислот. Аминокислота аргинин имеет большое значение для собак и кошек. Аргинин способствует заживлению ран, активизирует функцию иммунной системы и обеспечивает положительный азотистый баланс. Глутамин является важным питательным веществом для энтероцитов и играет заметную роль в метаболизме азота. Аминокислоты с разветвленной структурой (валин, лейцин и изолейцин) уменьшают мышечный катаболизм, индуцированный травмами и сепсисом, и улучшают задержку азота. Таурин — бета-аминокислота, содержащая серу и имеющая большое значение для кошек, способствует поддержанию функции сердца. Карнитин играет важную роль в метаболизме жирных кислот.

Потребность в других питательных веществах. Содержание витаминов и минералов в организме тяжелобольных животных подробно не изучалось, хотя наблюдались случаи их недостаточности. Исследования людей с различными заболеваниями показало, что недостаточность питательных микроэлементов наблюдалась у 64% пациентов (*Mobarhan et al., 1984*). Надлежащий уровень питательных микроэлементов должно обеспечить использование сбалансированных кормов для животных. Однако предназначенные для человека продукты могут не обеспечить необходимого уровня питательных веществ для различных видов животных. При наличии недостаточности питательных веществ их необходимо до-

полнить специальными питательными элементами (например, путем добавления в корм таурина кошкам, обогащения корма калием при наличии гипокалиемии, добавления железа при его недостаточности).

Литература

- Bright RM: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for nutritional support of the small animal patient. *Waltham Int Focus* 2:2, 1992.
- Burkholder WJ, Swecker WS: Nutritional influences on immunity. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5:154, 1990.
- Carnevale JM, Kallfelz FA, Chapman G, et al: Nutritional assessment: Guidelines to selecting patients for nutritional support. *Compendium* 13:255, 1991. *A practical guide for selecting patients that will benefit from nutritional support.*
- Crowe DT: Nutritional support for the hospitalized patient: An introduction to tube feeding. *Compendium* 12:1711, 1990.
- Fulton RB Jr, Dennis JS: Blind percutaneous placement of a gastrostomy tube for nutritional support in dogs and cats. *JAVMA* 201:697, 1992. *Discusses percutaneous placement of gastrostomy tubes without the need for an endoscope.*
- Kronfeld DS, Donoghue S, Glickman LT: Body condition and energy intakes of dogs in a referral teaching hospital. *J Nutr* 121:8157, 1991.
- Lewis LD, Morris MD Jr, Hand MS: Small Animal Clinical Nutrition III. Topeka, KS: Mark Morris Associates, 1987, pp 5-1 to 5-43.
- Macy DW, Ralston SL: Cause and control of decreased appetite. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 18.
- Mobarhan S, Maiani G, Gerro-Luzzi A: Determinants of nutritional status in hospital patients in Italy. *J Parenter Enter Nutr* 11:122S, 1984.
- Morley JE: The neuroendocrine control of appetite: The role of the endogenous opiates, cholecystokinin, TRH, gamma-aminobutyric-acid and the diazepam receptor. *Life Sci* 27:355, 1980. *A concise overview of appetite regulation by the hypothalamus and the interrelationships of the monoamines and peptides.*
- Remillard RL, Martin RA: Nutritional support in the surgical patient. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5:197, 1990.

Анализ информации, указанной на упаковках кормов для животных

Ричард Д. Кили
Эйви Дешмух

Упаковка корма для животных содержит ценную информацию, которая позволяет покупателю оценить его качество. В данной статье требования, предъявляемые к надписям на упаковке и информации о содержании питательных веществ, делятся на следующие категории: гарантийные анализы, перечень ингредиентов, питательная ценность, рекомендации по кормлению, калорийность и название продукта.

ГАРАНТИРОВАННОЕ МИНИМАЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Согласно требованиям Американской ассоциации контроля кормов (AAFCO — Association of American Feed Control Officials), на упаковке корма для домашних животных должны приводиться достоверные данные о процентном содержании сырого протеина (минимум), сырого жира (минимум), грубой части пищевых продуктов

(максимум) и влаги (максимум). Производитель может добавить данные и о других питательных элементах, регистрируемых AAFCO. Все необходимые методы химического анализа, применяемые для определения содержания питательных веществ, можно найти в справочнике Ассоциации химиков-аналитиков (Association of Official Analytical Chemists).

Приведенные на упаковке продукта данные о содержании влаги указывают верхний предел процентного содержания воды в продукте. В сухих, сублимированных кормах для животных содержится менее 20% влаги. Полусухие корма содержат от 20 до 50% влаги. Консервы для домашних животных содержат 50% влаги и более. В большинстве случаев для анализа содержания влаги используется метод высушивания в печи. Однако иногда при этом происходит выброс летучих веществ, в результате чего измеряемый уровень влаги повышается. В таких случаях для получения более точных результатов можно использовать метод титрования. Любой продукт с содержанием влаги более 12% подвержен разложению под действием микроорганизмов. Для продуктов, содержащих более 12% влаги, необходимо использовать консерванты или специальные упаковки.

Для сравнения содержания питательных элементов в различных видах кормов необходимо использовать стандартную базу для сравнения. Одним из методов является *пересчет на сухое вещество*. Для пересчета питательных веществ, содержащихся в каком-либо корме для животных, на сухое вещество (СВ) используют следующую формулу:

$$\text{Сухая основа} = \frac{\% \text{ питательного вещества}}{\% \text{ СВ}} \times 100$$

Поскольку непосредственное измерение содержания протеинов в кормах для животных не целесообразно, проводится измерение азота, а результат называют *сырым протеином*. Полученное количество азота умножают на коэффициент 6,25 и получают *процентное содержание сырого протеина*. Белки, содержащиеся в продуктах питания, содержат приблизительно 16% азота, что при делении на 100 дает коэффициент 6,25. Поскольку содержание азота во многих пищевых белках колеблется от 15 до 19%, данный коэффициент позволяет только приблизительно оценить количество протеина. Предполагается, что весь присутствующий в продукте питания азот является белковым.

Наряду с другими показателями показатель содержания сырого протеина является товарным индексом и также используется для контроля за качеством продуктов. Измерение количества сырого протеина не является надежным способом оценки качества протеинов, содержащихся в кормах для животных. Наиболее эффективным способом оценки качества протеина является определение соотношения между количеством имеющих питательную ценность аминокислот в конкретном корме для животных и потребностью животного в этих аминокислотах. Наиболее известные производители кормов для животных приводят информацию о самых важных аминокислотах на упаковках производимых ими продуктов. Характеристики питательных веществ, в том числе аминокислот, содержащихся в различных кормах для собак и

кошек, можно найти в справочнике AAFCO (1996 г.) и Приложении. Понятие «*сырой жир*» включает все липидные материалы, содержащиеся в продукте питания. Для его измерения используется количественный метод, не дающий информации относительно типа липидов или жирных кислот, содержащихся в продукте питания. Двумя признанными методами определения содержания сырого жира является извлечение простого эфира и гидролиз кислот. В первом случае для извлечения жиров и масел из продуктов питания используется петролейный эфир. Гидролиз кислот включает гидролиз пробы корма при помощи разбавленной соляной кислоты для освобождения связанных жиров и масел, а затем экстракцию образца при помощи эфира для удаления липидов. Ни один из этих методов не позволяет оценить наличие жирных кислот, имеющих питательную ценность. Однако большинство производителей кормов для животных приводят эту информацию.

Понятие «*грубые волокна*» включает целлюлозу и другие сложные полисахариды. Содержание грубых волокон определяется методом кислотно-щелочной экстракции, при котором удаляются протеин, сахар и крахмал (влага и минералы удаляются отдельно). Этот метод был разработан в первую очередь для грубых кормов и, по-видимому, не является достаточно надежным способом оценки качества волокнистого материала, содержащегося в кормах для домашних животных. На упаковке корма для собак или кошек может присутствовать информация о содержании калорий. Она приводится отдельно от данных гарантийных анализов и должна указываться в килокалориях метаболизируемой энергии (МЭ) на 1 кг корма. Это значение может также выражаться в других единицах. Калорийность может определяться методом расчета или каким-либо официально утвержденным методом анализа. Информация о способах определения калорийности кормов для животных приводится ниже.

Многие консервированные продукты содержат большое количество калорий и жира. Поскольку данные гарантийных анализов приводятся на упаковке в зависимости от режима кормления, значения содержания сырого белка, сырого жира, грубого волокна и калорийности не выглядят слишком высокими из-за высокого содержания влаги (около 75%), следовательно, возникает необходимость преобразования этих единиц в СВ и калории (3500 ккал/кг для собак и 4000 ккал/кг для кошек) и сравнения их с рекомендациями AAFCO относительно кормов для собак, которые приводятся из расчета 3500 ккал/кг МЭ и 4000 ккал/кг для кошек.

Данное преобразование на основе СВ и МЭ приобретает большее значение при сравнении продуктов с различным содержанием влаги и различной калорийности. В таблице 1 показано значение такого преобразования.

Если на упаковке рекламируются полезные свойства питательных веществ, содержание этих питательных веществ в продукте должно быть подтверждено методом гарантийного анализа. Данная концепция проиллюстрирована на рис. 1.

ПЕРЕЧЕНЬ ИНГРЕДИЕНТОВ

Перечень ингредиентов на упаковке корма для животных дает информацию о количестве ингредиента и, в некоторых случаях, приблизительную оценку его качества.

Таблица 1. Сравнение питательных веществ на основе содержания сухого вещества (СВ) и калорийности

Питательное вещество	Гарантированное минимальное содержание (в зависимости от режима кормления)	Гарантированное содержание с учетом влаги (на основе СВ)	Гарантированное содержание с учетом калорийности (СВ)	Рекомендации AAFCO (СВ)	Соотношение гарантированной калорийности и рекомендованной AAFCO
Сырой протеин	8%	32%	26%	22%	нормальное
Влага	75%	—	—	—	—
Кальций	0,25%	0,8%	0,65%	1,0%	низкое
МЭ (ккал/кг)	1070	4300	3500	3500	—

Все ингредиенты должны указываться на упаковке корма для животных в зависимости от их процентного содержания. Производитель должен указывать какой-либо ингредиент даже в том случае, если он не добавляется непосредственно в корм, а присутствует как часть другого ингредиента, например, животный жир, законсервированный при помощи бутилгидроксанизола. Специфическая номенклатура ингредиентов кормов для домашних животных определяется правилами AAFCO, а соответствующие термины приводятся в справочнике этой организации. Например, «побочный продукт переработки домашней птицы — мука» и «побочные продукты переработки домашней птицы» имеют специальные определения, в зависимости от которых они употребляются на упаковке корма. Не допускается в перечне ингредиентов делать ссылку на *качество* какого-либо из них (например, «цыпленок», а не «только цыпленок»). Если составной частью формулы корма является вода, например в консервах или полусухих кормах, это должно быть упомянуто, как «вода, достаточная для переработки». Первые 5–10 ингредиентов в списке, как правило, наиболее часто встречаются в формулах всех кормов домашних животных. Последние 5–10 ингредиентов в списке, как правило, обозначают питательные микроэлементы. Их содержание указывается с точностью до одной миллионной (1 мкг).

НАЗВАНИЯ КОРМОВ

Названия ингредиентов, содержащихся в перечне, приобретают более важное значение, когда от них происходят наименования кормов (таблица 2). Названия ингредиентов, указанных в наименовании корма, также содержат информацию о приблизительном количестве ингредиента или ингредиентов корма (рис. 1).

ПИТАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ

Заявление о достаточной питательной ценности информирует потребителей о пригодности использования про-

дукта на определенной стадии жизни домашнего животного. Например, если в названии корма заявлено «Complete and Balanced (полноценный и сбалансированный)» без указания на конкретный возраст животного, предполагается, что данный корм подходит для стадии роста, беременности и кормления (лактации), а также для обеспечения необходимых потребностей в питательных веществах во взрослом возрасте, то есть на всех стадиях жизни. Название «100% Complete and Balanced for Adult Dogs (полноценный и сбалансированный корм для взрослых собак)» подразумевает, что данный корм подходит для взрослых собак. Однако возможно, что он *не пригоден* для щенков, а также беременных или кормящих самок.

Заявление о достаточной питательной ценности

Если производители определенного продукта заявляют, что он является полноценным и сбалансированным для определенного периода жизни животного, это необходимо подтвердить заявлением о достаточной питательной ценности. Продукты, производители которых заявляют, что они являются «лакомством», продукты, которые не должны использоваться в пищу постоянно, а также специальные ветеринарные корма не обязательно должны иметь на упаковке такое заявление о достаточной питательной ценности. Однако некоторые компании подтверждают справедливость утверждения о достаточной питательной ценности специальных ветеринарных кормов данными испытаний. Поэтому они предпочитают приводить на упаковке соответствующую информацию.

Заявление о достаточной питательной ценности полноценного и сбалансированного корма для собак часто приводится: 1) в сокращенной форме на лицевой части упаковки (см. рис. 2), а также 2) вместе с другими данными (обычно сбоку или сзади). Эта информация обычно представлена в двух форматах. Первый формат — это заявление, не требующее проведения испыта-

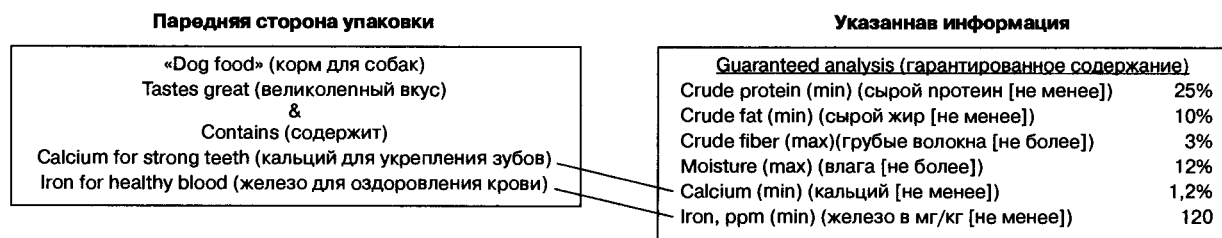


Рис. 1. Соотношение между характеристиками питательных веществ и их гарантированным содержанием

Таблица 2. Сравнительные характеристики ингредиентов

Этот ингредиент...	... не то же самое, что...	... этот ингредиент
Chicken (куриное мясо)	не то же самое, что	Chicken meal (куриная [костная] мука)
Chicken (куриное мясо)	не то же самое, что	Chicken by-products meal (мука из побочных продуктов переработки кур)
Chicken (куриное мясо)	не то же самое, что	Chicken by-products (побочные продукты переработки кур)
Chicken meal (куриная [костная] мука)	не то же самое, что	Chicken by-products meal (мука из побочных продуктов переработки кур)
Chicken by-products (побочные продукты переработки кур)	не то же самое, что	Chicken by-products meal (мука из побочных продуктов переработки кур)

All Beef Food for Dogs (корм для собак из чистой говядины) Complete & Balanced (полноценный и сбалансированный) Tastes great (с великолепным вкусом) Данный продукт должен содержать только говядину, консерванты, витамины, минеральные вещества и т. п. (Такие названия используются только для консервов.)	Beef & Chicken for Cats (корм для кошек из говядины и куриного мяса) Complete & balanced (полноценный и сбалансированный) For adult cats (для взрослых кошек) No artificial preservatives (не содержит искусственных консервантов) В данном продукте должно содержаться не менее 95% говядины и куриного мяса. Куриное мясо должно составлять не менее 3%. Другими ингредиентами являются витамины, минеральные вещества и т. п. (Такие названия используются только для консервов.)
Chicken & Rice Formula (цыпленок с рисом) Dog food (корм для собак) Delicious food (очень вкусная еда) Complete & Balanced (полноценный и сбалансированный) Данный продукт содержит не менее 25% куриного мяса и риса. Содержание риса составляет не менее 3%.	"With Beef" (содержит говядину) Puppy food (корм для щенков) Complete & balanced for Puppies (полноценный и сбалансированный корм для щенков) Данный корм содержит не менее 3% говядины
Gourmet Cat Food (деликатесный корм для кошек) With Fish & Cheese (с рыбой и сыром) Complete & balanced (полноценный и сбалансированный) Eye-pleasing colors (богатая цветовая палитра) В данном корме содержится не менее 3% рыбы и 3% сыра	Cat treats (лакомство для кошек) Beef flavored (со вкусом говядины) Give to your cats as rewards (давайте вашей кошке в качестве поощрения) Fun-shaped pieces (кусочки забавной формы) В данном корме должны содержаться мясные продукты. Минимальное процентное содержание говядины не определено

Рис. 2. Примерные значения процентного содержания ингредиентов, определяющего название продукта

ний на животных: «Состав «Barkies Dog Food» обеспечивает удовлетворение потребностей животных в питательных веществах согласно критериям, разработанным AAFCO для продуктов, предназначенных для роста, периода беременности и лактации, а также обеспечения обычных потребностей, то есть для всех периодов жизни». Заявление такого типа показывает, что указанный продукт теоретически отвечает минимальным требованиям, предъявляемым AAFCO, и что испытания на животных не проводились. Заявление второго формата выглядит примерно следующим образом: «Испытания на животных согласно методике AAFCO подтверждают, что «Barkies Dog Food» является источником полноценного и сбалансированного питания на стадиях роста, беременности, лактации, а также обеспечивает обычные потребности животного, то есть пригоден для всех стадий жизни». Заявление такого типа показывает, что питательная ценность продукта была определена в ходе

испытаний на животных в соответствии с методикой AAFCO.

Производители могут проводить испытания кормов в соответствии с методикой AAFCO и делать соответствующие заявления в отношении продуктов, аналогичных по питательной ценности, перевариваемости и т. д., а также продуктов с более высокими характеристиками.

Заявление о калорийности

Как правило, животные едят, чтобы удовлетворить свою потребность в энергии. Для ветеринаров и потребителей важно иметь представление о калорийности корма, поскольку в сбалансированных кормах все необходимые питательные элементы обычно связаны с калорийностью пищи. Например, рекомендации AAFCO по составу кормов для собак основаны на значении калорийности 3500 ккал МЭ/кг. Если калорийность корма для собак превышает 4000 ккал/кг, необходимо соответствующим

образом увеличить объем питательных элементов в корме. Однако если состав корма основан на калорийности менее 3500 ккал МЭ/кг, не следует корректировать состав питательных элементов в корме. Слишком калорийные корма могут вызвать ожирение. Информация о калорийности продуктов помогает ветеринарам делать рекомендации относительно выбора кормов и определения ежедневной дозы корма в соответствии с конкретной потребностью животного в калориях и тем самым избежать таких проблем, как ожирение или недостаточность питания.

Энергетическая ценность кормов выражается на упаковке в метаболизируемой энергии (МЭ), которую можно определить расчетным путем или посредством метаболических испытаний.

Значение МЭ можно рассчитать при помощи «модифицированной формулы Этуотера»:

$$\begin{aligned} \text{МЭ (ккал/кг)} = & 10 [3,5 \times \% \text{ сырого протеина,} \\ & \text{поступившего с кормом} \\ & + (8,5 \times \% \text{ сырого жира, поступившего с кормом} \\ & + (3,5 \times \% \text{ свободного экстракта азота,} \\ & \text{поступившего с кормом)})] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} (\text{где } \% \text{ свободного экстракта азота} = \\ 100 - [\% \text{ сырого протеина} + \% \text{ сырого жира} + \\ \% \text{ сырого волокна} + \% \text{ золы} + \% \text{ влаги}]) \end{aligned}$$

Процентное содержание сырого протеина и сырого жира представляет собой среднее арифметическое, полученное при приближенном анализе не менее четырех партий продуктов.

Информация о значении МЭ на упаковке

Нанесение на упаковку информации о значении МЭ является добровольным. Закон не требует от производителя указывать на упаковке значение МЭ, за исключением продуктов, которые по своему составу являются «легкими (light)» или «низкокалорийными». Если значение МЭ определяется расчетным методом, необходимо делать сноску: «расчетная метаболизируемая энергия». Если значение МЭ определяется путем метаболических испытаний, такое обозначение не требуется. Однако если значение МЭ определено путем метаболического испытания, оно не должно отклоняться от расчетного значения МЭ в ту или другую сторону более чем на 15%. Если значение МЭ продукта является частью информации, приведенной на этикетке, оно не должно помещаться в разделе с информацией относительно гарантийных анализов (рис. 3). На этикетке нет определенного места, где можно найти значение МЭ. Однако если значение МЭ

приводится, оно должно указываться под заголовком «калорийность». Значение МЭ необходимо выражать в виде «МЭ : ккал/кг». Далее можно привести значение МЭ в других единицах, например, ккал/Ф или ккал/чашка.

ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ТЕРМИНЫ

Низкокалорийные корма

В августе 1996 года AAFCO одобрила введение терминов «Lite / Light (легкий)», «Lean / Low Fat (постный или содержащий незначительное количество жиров)», «Reduced Fat / Reduced Calories (нежирный или низкокалорийный)». Эти термины являются сравнительными и несут специфическую информацию для потребителя (таблица 3 и рис. 4). Абсолютные значения калорий, соответствующие терминам «Light / Lite», примерно показывают, насколько снижена калорийность в этих продуктах (15% для собак и 10% для кошек) по сравнению со средней калорийностью продуктов каждой категории, имеющихся на рынке. На упаковках продуктов с такими названиями должны быть в процентах указаны степень уменьшения калорийности, а также продукт, с которым производится сравнение. После принятия этих правил всеми штатами США потребители смогут быть уверенными в том, что в сухом корме «Light Dog Food» будут содержаться не более 3100 ккал МЭ/кг, и это название не будет означать какое-то произвольное значение калорийности по сравнению с более калорийным продуктом.

Рекомендации по применению кормов типа «Light and Reduced Calorie» или аналогичных продуктов должны предусматривать уменьшение потребления калорий в соответствии с намеченной целью, если животное съедает рекомендованное количество корма. Оно должно или терять вес, или поддерживать массу тела на постоянном уровне.

Натуральные корма для домашних животных

Часто на упаковках кормов для домашних животных приводится характеристика «натуральный», показывающая, что данный корм не содержит синтетических или химически измененных ингредиентов (за исключением витаминов или минералов), а также химических консервантов. Термин «натуральный» не означает, что ингредиенты, используемые в продукте, имеют лучшее качество, являются экологически чистыми продуктами или имеют особую питательную ценность.

При использовании обозначения «натуральный» на упаковке корма для домашних животных рядом с ним необходимо поместить и дополнительную информацию, например, «с витаминами и минеральными добавками» (см. рис. 5).

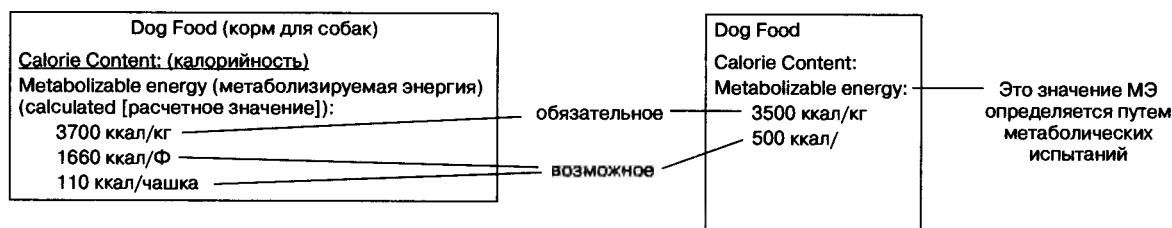


Рис. 3. Примеры нанесения на упаковку значений МЭ

Таблица 3. Калорийность и содержание жиров в кормах типа «Light / Lite» и «Lean»

	Процентное содержание влаги (в корме)		
	20% или менее (сухой)	20–65% (с умеренным содержанием влаги)	65% и более (консервы)
Light/lite (ккал/кг)			
Корм для собак	3100	2500	900
Корм для кошек	3250	2650	950
(На упаковке должно быть напечатано слово «калорийность» (calorie content))			
Lean/low fat (процентное содержание жиров)			
Корм для собак	9,0	7,0	4,0
Корм для кошек	10,0	8,0	5,0
(На упаковке должно указываться максимальное содержание жиров (maximum fat%), подтвержденное гарантийным анализом)			

Рекомендации по кормлению

Согласно правилам AAFCO, на упаковке полноценного и сбалансированного корма для собак или кошек должны наноситься рекомендации по кормлению. Они должны быть выражены в общепринятых терминах, например, в единицах веса или единицах корма на единицу массы тела в сутки (например, три чашки на 50 фунтов массы тела в сутки). Рекомендации по кормлению являются важной частью информации, которая дает ветеринарам и потребителям необходимые сведения об объеме корма, ежедневно потребляемого животными. Данные рекомендации следует рассматривать только как общие принципы, а не как абсолютные указания.

Объем потребляемого корма зависит от окружающей среды, породы, возраста, репродуктивного состояния, характера, активности животного и других факторов. Рекомендуемую дозу корма следует корректировать в зависимости от этих обстоятельств. Как правило, производители указывают *слишком большую дозу* корма, чтобы избежать нарушений питания животных и учесть индивидуальные различия между ними. Заявления о калорийности (энер-

гетической ценности) позволяют с высокой степенью вероятности определить количество пищи, необходимой для животного в соответствии с его энергетическими потребностями. Часто изготовители кормов предоставляют дополнительную информацию о калорийности кормов, чтобы обеспечить правильное питание собак и кошек.

Такие продукты, как «лакомство (treat) для собак и кошек», а также специальные ветеринарные продукты могут и не иметь рекомендаций по кормлению. Однако специальные ветеринарные продукты должны содержать информацию для специалистов-ветеринаров относительно их предназначения, показаний к употреблению, противопоказаний, дозировки и т. д.

Заявления о положительном влиянии корма на состояние здоровья

На упаковке кормов для животных может также приводиться и другая информация, включая заявления о положительном влиянии корма на состояние здоровья. Утверждения относительно качеств питательных элементов, например «содержит кальций и фосфор для укрепления костей и зубов», «содержит железо для того, чтобы кровь была здоровой» считаются утверждениями общего характера и не относятся к категории утверждений о положительном влиянии корма на состояние здоровья. Если на упаковке продукта написано, что это «здоровый корм», это не имеет особенного значения. Любой полноценный и сбалансированный корм является «здоровым кормом». Однако утверждения о том, что какой-либо корм улучшает состояние мочевого тракта, или данные о показателе pH кормов для кошек считаются заявлениями о положительном влиянии корма на состояние здоровья и требуют предварительного анализа Ветеринарного центра Администрации по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA-Center of Veterinary Medicine). Заявления о положительном влиянии корма на состояние здоровья животных, как правило, содержатся в рекламных объявлениях и публикациях. Намного реже они приводятся на упаковках кормов для животных. В случае сомнения достоверность таких заявлений можно проверить в управлении сельского хозяйства, в

XYZ Light Dry Dog Food (низкокалорийный сухой корм для собак) Calorie Content (калорийность): 3100 kcal ME/kg (ккал МЭ/кг)	ADC Dry Dog Food (сухой корм для собак) 25% less calories than (содержит на 25% меньше калорий, чем) ABC Original Dry Dog Food Calorie Content (калорийность): 3300 kcal ME/kg (ккал МЭ/кг)
XYZ Lean Dry Dog Food (постный корм для собак) <u>Guaranteed Analysis (гарантийный анализ)</u> Crude protein (min) (сырой протеин [не менее]) 22% Crude fat (min) (сырой жир [не менее]) 7% Crude fat% (max) (сырой жир [не более]) 8% Crude fiber (max) (грубые волокна [не более]) 3% Moisture (max) (влажность [не более]) 12%	ABC Dry Dog Food (сухой корм для собак) 25% less fat than (содержит на 25% меньше жиров, чем) ABC Original Dry Dog Food <u>Guaranteed Analysis (гарантийный анализ)</u> Crude protein (min) (сырой протеин [не менее]) 22% Crude fat (min) (сырой жир [не менее]) 8% Crude fat% (max) (сырой жир [не более]) 9% Crude fiber (max) (грубые волокна [не более]) 3% Moisture (max) (влажность [не более]) 12%

Рис. 4. Примеры надписей на упаковке кормов для домашних животных с использованием описательных терминов

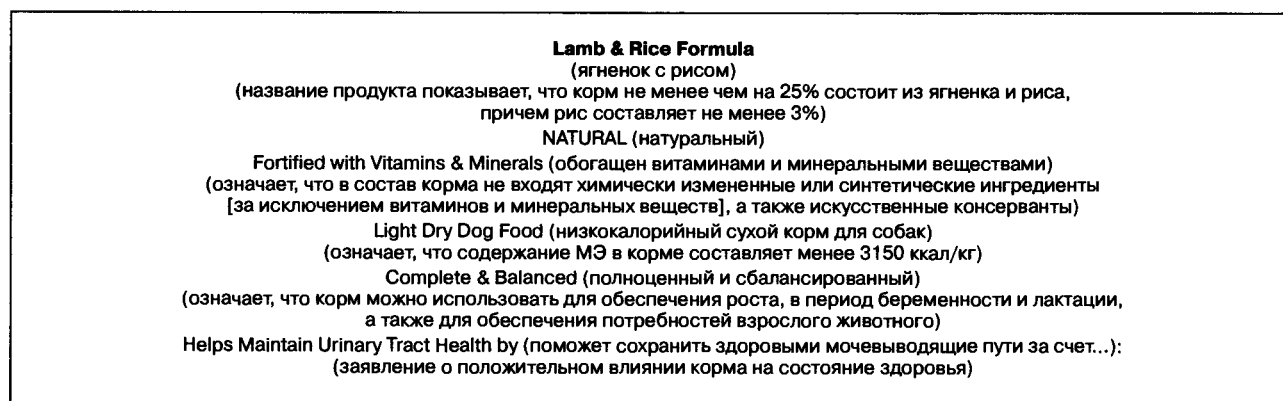


Рис. 5. Полезная информация, указанная спереди на упаковке корма для домашних животных, на основании которой можно оценить питательную ценность корма

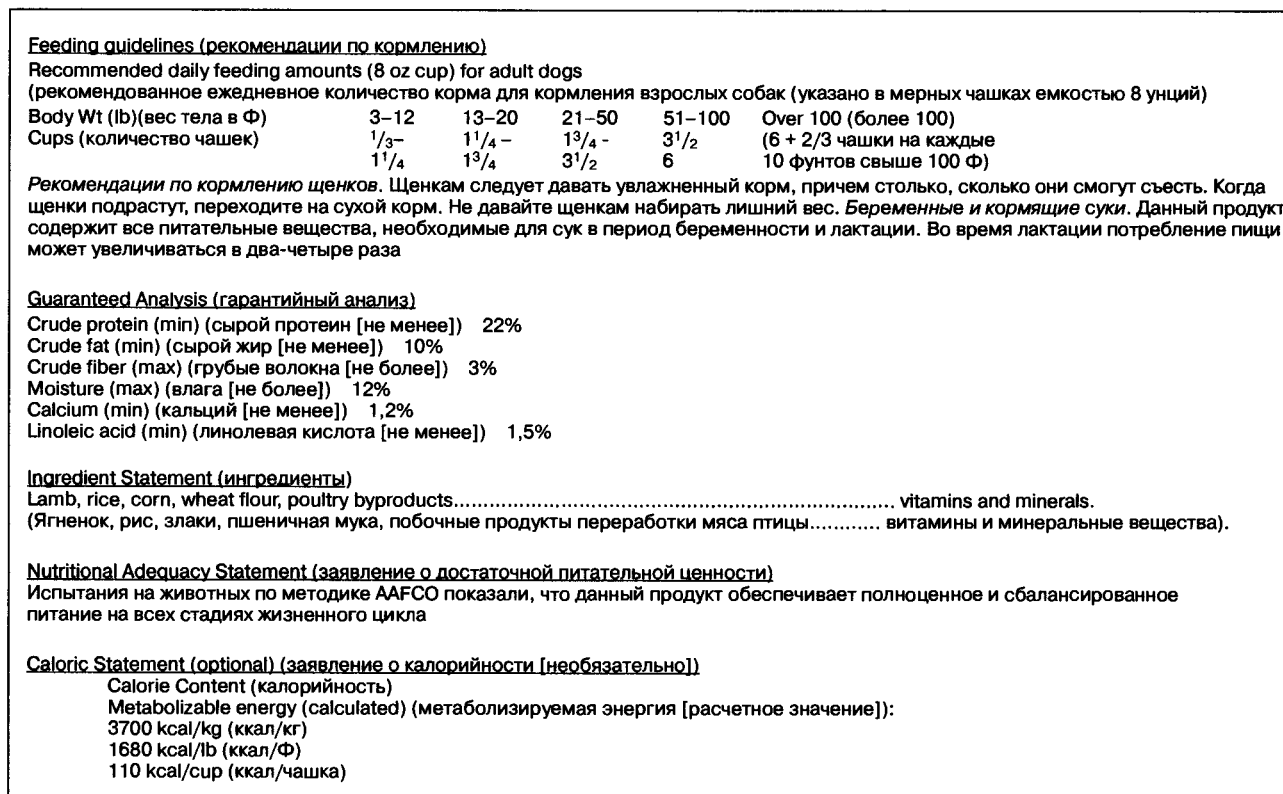


Рис. 6. Другие полезные сведения, указанные на упаковке корма для домашних животных, на основании которых можно оценить питательную ценность корма

фармацевтическом управлении или Ветеринарном центре Администрации по продуктам питания и лекарственным средствам.

Основные элементы информации, указанные на упаковке

На упаковке кормов для домашних животных указывается важная информация об их питательных свойствах, основанная на государственных и промышленных стандартах. Данные, проводимые на упаковке спереди, а также дополнительные сведения могут быть полезными при

оценке качества корма. В общем виде информация, которую обычно указывают на упаковках кормов для животных и которая позволяет оценить их питательную ценность, приводится на схемах 5 и 6.

Литература

Official Methods of Analysis of the AOAC, 16th ed. AOAC International, Gathersburg, MD: 1995.
Official Publication of Association of American Feed Control Officials. (Treasurer, Charles Frank). Atlanta: Georgia Department of Agriculture, 1996.

######

Таблица 3. Состав отдельных кристаллоидных растворов

Препарат	Производитель	Na (ммоль/л)	K ммоль/л	Ca ммоль/л	Mg ммоль/л	Cl ммоль/л	Осмоляльность (мОсм/л)
Плазмалит 56	Baxter	40	13	0	3	40	111
Инъекционный раствор Рингера	Abbott	147	4	4	0	156	310
	Baxter						
	McGaw						
Лактатный раствор Рингера	Abbott	130	4	3	0	109	273
	Baxter						
	McGaw						
Плазмалит R	Baxter	140	10	5	3	103	312
Изолит S (pH 6,7)	McGaw	140	5	0	3	98	295
Изолит S (pH 7,4)	McGaw	141	5	0	3	98	295
Нормосол-R	Abbott	140	5	0	3	98	295
Нормосол-R (pH 7,4)	Abbott	140	5	0	3	98	295
Плазмалит 148	Baxter	140	5	0	3	98	294
Плазмалит A (pH 7,4)	Baxter	140	5	0	3	98	294
Изолит E (pH 6,0)	McGaw	140	10	5	3	103	310
Гиперлит	McGaw	25	40	5	8	33	6015
Лимфолит	Lymphomed	25	40	5	8	33	7562
Мультилит-40	Lymphomed	25	40	5	8	33	6015
Нутрилит	American reagent	25	40	5	8	33	7562
Лимфолит II	Lymphomed	35	20	4,5	5	35	6200
TPN раствор электролитов (для парентерального кормления)	Abbott	35	20	4,5	5	35	6200
Нутрилит II	American Reagent	35	20	4,5	5	35	6212
TPN раствор электролитов II	Abbott	18	18	4,5	5	35	4320
TPN раствор электролитов III	Abbott	25	40,6	5	8	33,5	7520
Гиперлит CR	McGaw	25	20	5	5	30	5500
Гиперлит R	McGaw	25	20	5	5	30	4205
Мультилит-20	Lymphomed	25	20	5	5	30	4205
0,9%-ный солевой раствор	Несколько	154	20–40	0	0	147–194	350–390

Таблица 4. Состав некоторых жировых эмульсий для парентерального питания

Препарат	Производитель	Источник триглицеридов (%)	Распределение триглицеридов	Калорийность (ккал/мл)	Осмоляльность (мОсм/л)
Интралипид 10%	Clintec	Соевое масло (10%)	100%, ТДЦ	1,1	260
Интралипид 20%	Clintec	Соевое масло (20%)	100%, ТДЦ	2,0	260
Липозин II 10%	Abbott	Соевое масло (5%)	100%, ТДЦ	1,1	276
		Сафлоровое масло (5%)			
Липозин II 20%	Abbott	Соевое масло (10%)	100%, ТДЦ	2,0	258
		Сафлоровое масло (10%)			
Липозин II 10%	Abbott	Соевое масло (10%)	100%, ТДЦ	1,1	284
Липозин II 20%	Abbott	Соевое масло (20%)	100%, ТДЦ	2,0	292

ТДЦ — триглицериды длинноцепочечные

(Bartges, 1996). В настоящее время в продаже имеются различные продукты, включая растворы декстрозы (глюкозы), кристаллические растворы аминокислот (содержащие или не содержащие электролиты), липидные эмульсии, поливитаминные и минеральные добавки. Имеются парентеральные растворы различной концентрации. Их выбирают в зависимости от специфических потребностей каждого пациента. В связи с тем, что растворы декстрозы с концентрацией более 7% (таблица 1) и растворы аминокислот с концентрацией более 4,25% (таблица 2) являются гиперосмотическими, их необходимо вводить через какую-либо центральную вену, например краниальную или каудальную полую вену. Концентрация растворов аминокислот может составлять от 3,5 до 10%. Такие растворы считаются полностью биологически доступными. Они содержат электролиты, могут также смешиваться с кристаллоидными растворами (таблица 3) или калием, фосфором, кальцием, а также бикарбонатом натрия. Имеются также специальные растворы аминокислот для пациентов с нарушениями

функции почек или печени, а также для пациентов с серьезными травмами.

Липидные эмульсии (таблица 4) являются изотоническими. Их можно вводить через периферические или центральные вены. Концентрация эмульсий составляет 10–20%. Такие эмульсии, как и растворы декстрозы, обеспечивают поступление в организм калорий. Липидные эмульсии, изготовленные из соевого или сафлорового масла, обеспечивают поступление в организм смеси нейтральных триглицеридов — в большинстве случаев ненасыщенных жирных кислот. При проявлении гиперосмолярного синдрома или гликозурии вследствие быстрого введения гиперосмолярных растворов декстрозы, можно увеличить соотношение липидов и декстрозы. Таким образом можно обеспечить потребности в энергии и свести к минимуму вероятность осложнений из-за гиперосмолярности, связанной с изменением метаболизма декстрозы. Состав жирных кислот необходимо также определять в зависимости от потребностей в них конкретного вида животных. Большинство липидных эмульсий

Таблица 5. Состав питательных смесей для парентерального питания, содержащих различные микроэлементы

Продукт	Производитель	Cr (мкг)	Cu (мг)	I (мкг)	Mn (мг)	Se (мкг)	Zn (мг)
Pedtrace-4	Lyphomed	0,85	0,10	0	0,025	0	0,50
Multiple Trace Element Neonatal	American Reagent	0,85	0,10	0	0,025	0	1,50
Neotrace-4	Lyphomed	0,85	0,10	0	0,025	0	1,50
PedTE-Pak-4	S&NSoloPak	1,00	0,10	0	0,025	0	1,00
P.T.E.-4	Lyphomed	1,00	0,10	0	0,025	0	1,00
Multiple Trace Element Pediatric	American Reagent	1,00	0,10	0	0,030	0	0,50
Trace Metals Additive in 0,9% NaCl	Abbott	2,00	0,20	0	0,16	0	0,80
M.T.E.-4	Lyphomed	4,00	0,40	0	0,10	0	1,00
MuTE-Pak-4	S&NSoloPak	4,00	0,40	0	0,10	0	1,00
Multiple Trace Element	American Reagent	4,00	0,40	0	0,10	0	1,00
Multiple Trace Element Concentrated	American Reagent	10,0	1,00	0	0,50	0	5,00
ConTE-Pak-4	S&NSoloPak	10,0	1,00	0	0,50	0	5,00
M.T.E.-4 Concentrated	Lyphomed	10,0	1,00	0	0,50	0	5,00
P.T.E.-5	Lyphomed	1,00	0,10	0	0,025	15,0	1,00
M.T.E.-5	Lyphomed	4,00	0,40	0	0,10	20,0	1,00
MuTE-Pak-5	S&NSoloPak	4,00	0,40	0	0,10	20,0	1,00
Multiple Trace Element with Selenium	American Reagent	4,00	0,40	0	0,10	20,0	1,00
M.T.E.-6	Lyphomed	4,00	0,40	25,0	0,10	20,0	1,00
M.T.E.-7	Lyphomed	4,00	0,40	25,0	0,10	20,0	1,00
M.T.E.-6 Concentrated	Lyphomed	10,0	1,00	75,0	0,50	60,0	5,00
Tracelyte Electrolyte Combination	Lyphomed	0,60	0,06	0	0,015	0	0,15
Tracelyte with Double Electrolytes	Lyphomed	0,30	0,03	0	0,0075	0	0,075
Tracelyte II Electrolyte Combination	Lyphomed	0,60	0,06	0	0,015	0	0,15
Tracelyte II with Double Electrolytes	Lyphomed	0,30	0,03	0	0,0075	0	0,075

Таблица 6. Состав витаминных добавок для парентерального питания

Продукт	Производитель	Витамины										
		A (ME)	D (ME)	E* (ME)	B ₁ (мг)	B ₂ (мг)	B ₃ (мг)	B ₅ (мг)	B ₆ (мг)	B ₁₂ (мкг)	C (мг)	Биотин (мг)
Berocca Parenteral Nutrition	Roche	3300	200	10	3	3,6	40	15	4	5	100	60
M.V.I.-12 Injection	Astra	3300	200	10	3	3,6	40	15	4	5	100	60
M.V.I.-12 Unit Vial	Astra	3300	200	10	3	3,6	40	15	4	5	100	60
M.V.I. Pediatric	Astra	2300	400	7	1,2	1,4	17	5	1	1	80	20
Multi Vitamin Concentrate Injection	Lyphomed	10000	1000	5	50	10	100	25	15	0	500	0
B-Complex with C & B ₁₂ Injection	Goldline	0	0	0	50	5	125	6	5	1000	50	0

* Витамин E в виде ацетата дельта-альфа-токоферола

содержит линолевую кислоту, однако в них отсутствует арахидоновая кислота, имеющая большое значение для кошек. В продаже имеются также витаминные препараты и микроэлементные минеральные добавки (таблицы 5 и 6). Как правило, их добавляют ежедневно в растворы для парентерального питания. В продаже имеются также простые витаминно-минеральные добавки. Витаминные растворы содержат как водо-, так и жирорастворимые витамины. Их можно вводить вместе с микроэлементами или без них. Поливитаминные составы обычно содержат 12 витаминов. В отдельности имеются витаминные добавки на основе витаминов A, D, E, K, тиамин (B₁), рибофлавин (B₂), ниацин (B₃), пиридоксин (B₆), фолие-

вой кислоты (B₉), цианокобаламина (B₁₂) и аскорбиновой кислоты (C).

Литература

- Bartges JW: Nutritional support. In: Caywood DD, Lipowitz AJ, Newton CD, et al, eds: Complications in Small Animal Surgery. Baltimore:
- Williams & Wilkins, 1996, p 58. Brown RO, Dickerson RN, White KG: Parenteral nutrition solutions. In: Calwell MD, Rombeau JL, eds: Parenteral Nutrition, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 310.
- Fulton RB, Lippert AC, Parr AM: A retrospective study of the use of total parenteral nutrition in dogs and cats. J Vet Intern Med 7:52, 1993.
- Shizgal HM: Anabolic steroids and total parenteral nutrition. Wien Med Wochenschr 143:375, 1993.

Механические приспособления для чрескожного введения гастростомических трубок: использование аппликаторов Элда

П. ДЖЕЙН АРМСТРОНГ

Линдсей К. МЕРКЕЛ

Обычно гастростомические трубки устанавливают чрескожно при помощи эндоскопа при наличии эндоскопического оборудования. Широкая распространенность, безопасность и благоприятная реакция клиентов на применение эндоскопического метода стала причиной разработки новых механических приспособлений и способов неэндоскопической установки этих трубок. Такие приспособления сделали возможным использование гастростомических питательных трубок.

ПРАВИЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАСТРОСТОМИЧЕСКИХ ТРУБОК

Показания

Чрескожная установка гастростомических трубок является практическим методом парентерального питания собак и кошек в том случае, если предполагается, что у животного будет анорексия или оно не сможет есть в течение не менее одной недели, или если нельзя использовать более проксимальный доступ к желудочно-кишечному тракту (то есть носопищеводную трубку). Использование гастростомических трубок особенно целесообразно в том случае, если животное предполагается кормить в течение длительного времени в домашних условиях.

Противопоказания

Большинство противопоказаний чрескожной установке гастростомической трубки соответствуют противопоказаниям эндоскопическому методу установки трубки. Гастростомические трубки не рекомендуются устанавливать животным с первичными заболеваниями желудка, непроходимостью или парезом желудка. Животным с мегаэзофагусом следует устанавливать трубки ниже привратника для уменьшения опасности аспирационной пневмонии. Однако у некоторых пациентов с нарушением двигательной функции пищевода этот риск оправдан по сравнению с риском и затратами, связанными с хирургическим методом установки еюностомических трубок. Кроме того, достаточно серьезными противопоказаниями установке гастростомических трубок является клинически выраженный асцит и иммуносупрессия. В частности, у кошек с положительной реакцией на вирус лейкемии кошек может наблюдаться расхождение краев раны у места выхода трубки с последующим перитонитом. Специфическим противопоказанием неэндоскопическому методу установки гастростомической трубки является травма или стриктура пищевода, в результате которых может развиваться предрасположенность к перфорации пищевода при прохождении устройства для установки трубки.

УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЧРЕСКОЖНОЙ УСТАНОВКИ ГАСТРОСТОМИЧЕСКИХ ТРУБОК

Существует три метода установки гастростомических трубок: чрескожный, эндоскопический и хирургический. В этой статье речь идет только о чрескожном методе. Чрескожная установка трубок может осуществляться различными способами. Все они основаны на использовании определенного устройства, при помощи которого нить проводится от латеральной стенки тела наружу через ротовую полость или наоборот. Эффективным является использование виниловых трубок большого диаметра. Эти материалы стоят недорого, однако этот метод технически более сложен, чем использование вводимого инструмента, например аппликатора (тубуса Элда). Инструмент для введения, описанный Маутетером, не имеется в продаже, однако на него был оформлен патент. Прибор можно сконструировать на основе информации, приведенной в монографии (Mauterer et al., 1994). В 1996 году фирма Cook Veterinary Products Inc. (P.O. Box 2327, Bloomington, Indiana 47402; 1-800-826-2380) начала продажу наборов для неэндоскопической установки гастростомических трубок длиной 40 см (195\$) и 80 см (205\$). В каждом наборе используется силиконовая грибовидная гастростомическая трубка Кука размера 16 или 20 F (French). Эти трубки стоят соответственно 11–50 и 14–50\$. Отличие данного набора от аппликатора Элда (описанного ниже) заключается в том, что игла проходит чрескожно в полую трубку через покровы тела, а трубка используется без внутреннего фланца. Сравнительных данных о безопасности приборов Кука и Элда не имеется. В данной статье речь пойдет только об аппликаторе Элда для гастростомических трубок, разработанных доктором ветеринарии Лэри Элдом из Бойсе, Айдахо.

УСТАНОВКА ГАСТРОСТОМИЧЕСКИХ ТРУБОК ПРИ ПОМОЩИ АППЛИКАТОРА ЭЛДА

Необходимые материалы

Ниже перечисляются специальные материалы, необходимые для установки гастростомических трубок при помощи аппликаторов Элда. Материалы перечислены в порядке их использования в процессе введения трубки.

- Аппликатор Элда для гастростомических трубок (Jorgensen Laboratories Inc., 1450 N. Van Buren Avenue, Loveland, CO 80538; 1-800-525-5614). Это устройство имеется двух размеров (цена соответственно составляет 144 и 150\$). Для кошек и собак массой тела менее 15 кг следует использовать устройство с трубкой длиной 45 см, а для более крупных собак — с трубкой длиной 80 см. По опыту авторов, более короткий тубус используется в более чем 90% случаев.

Трубку можно установить менее чем за 10 минут собакам и кошкам, масса тела которых не превышает 15 кг. Для установки трубок более крупным собакам требуется опыт.

- Два куска лески длиной около 80 см. Можно использовать также нейлоновое моноволокно или аналогичный шовный материал большого диаметра, но он является более дорогостоящим. Кроме того, стерильность не требуется.
- Одноразовая пипетка MLA (*Medical Laboratories Automation, Inc., 270 Marble Ave., Pleasantville, NY; 914-747-3020*) на 200 мкл, которая используется в качестве направляющей при выведении катетера из желудка и прохождении через внешние покровы тела. Можно также использовать катетер 3,5 F (необходимо от узкого конца отрезать примерно 1 см) или пластиковый ограничитель внутривенного катетера «поверх иглы» 16 G. Использование наконечника пипетки вместо катетера типа tomcat более экономично. Именно это рекомендуется в руководстве по эксплуатации аппликатора Элда (стоимость 1000 наконечников пипеток составляет около 55\$).
- Грибовидный катетер типа Pezzer (*Bard Urological Catheter, Bard Urological Division of C.R. Bard Inc., 4455*). Такие катетеры выпускаются самых различных размеров. Питательные растворы можно вводить при помощи шприца через катетер 16 F, этот стандартный размер можно использовать практически для всех собак и кошек (в настоящее время стоимость 1 катетера составляет 11,8\$). Для собак, масса тела которых составляет более 15 кг, можно использовать катетер 20–22 F. Некоторые клиницисты предпочитают использовать такие катетеры большого диаметра для всех пациентов.

Тип катетера, который рекомендуют авторы данной главы, отличается от катетеров, описанных в брошюрах, прилагаемых к аппликатору Элда. Опыт использования урологического катетера типа Pezzer показывает, что такой катетер представляет собой прочную трубку, пригодную для кормления животных в течение длительного времени (*Armstrong and Hardie, 1990*). Авторы рекомендуют использовать также внутренний фланец, описанный ниже. В литературе приводятся рекомендации по снятию этой модифицированной трубки (*DeBowes et al., 1993*). Другие авторы предпочитают трубки Pezzer большего диаметра (18 F или больше) без внутреннего фланца (*Mauterer et al., 1994*). Документальных подтверждений прочности модифицированной резиновой или виниловой трубки, описанной в рекламных изданиях, не имеется.

Кроме того, для установки трубки потребуются: хирургический набор, 3 нестерильных кровоостанавливающих зажима, нестерильные ножницы, лезвие скальпеля № 11, лейкопластырь шириной 2,5 см, сантиметр, несмываемый маркер, водорастворимая смазка, игла 20 G, колпачок для внутривенной инъекции, антисептическая мазь, кусок марли размером 10×10 см, перевязочный материал или трикотажное полотно шириной 10 см, а также предохраняющий «елизаветинский» воротник.

Сборка трубки

Перед тем как дать пациенту наркоз, необходимо подготовить гастростомическую трубку следующим образом.

Во-первых, следует отрезать проксимальный конец грибовидного катетера (питательной трубки), а затем от обрезанного конца трубки отрезать два куска длиной 2 см. Эти куски трубки будут служить в качестве буферов или фланцев. Лезвием скальпеля № 11 делают надрез по центру каждого фланца. Затем через разрез протягивают питательную трубку и проталкивают по ней фланец, пока он не окажется рядом с грибовидной головкой. Другой кусок трубки длиной 2 см в дальнейшем будет использоваться в качестве внешнего фланца. Для облегчения подачи пищи необходимо отрезать выступ грибовидной головки. Несмываемым маркером наносят несколько меток с интервалом 1 см на грибовидный конец трубки, начиная с фланца. Эти метки позволяют определить глубину введения трубки в желудок после ее установки. Затем проксимальный конец трубки отрезают под острым углом.

Анестезия

Перед установкой гастростомической трубки животное необходимо выдержать на голодной диете в течение 12 часов. При введении трубки достаточно использовать инъеклируемые анестетики, например пропофол или кетамин с диазепамом. Также можно использовать ингаляционные анестетики. Выбор метода анестезии зависит от состояния пациента. Рекомендуется использовать эндотрахеальную трубку, в особенности для кошек, поскольку манипуляции в глотке могут привести к ларингоспазмам. Находящегося под наркозом пациента укладывают на правый бок, а затем выстригают шерсть на расстоянии около 10 см за последним ребром и проводят хирургическую обработку этого места.

Порядок установки трубки

- Необходимо вытянуть шею животного, измерить расстояние от носа до последнего ребра и при помощи липкой ленты отметить это расстояние на аппликаторе Элда. Целесообразно отметить направление изгиба конца аппликатора Элда при помощи куска ленты, чтобы сохранить это направление во время процедуры.
- Следует направить конец аппликатора Элда вентрально или немного в сторону левого бока животного, а затем ввести в пасть смазанный конец трубки и проталкивать ее вперед, пока нанесенная клейкой лентой отметка не окажется рядом с носом пациента. Для предотвращения непреднамеренного введения троакара в этот момент рекомендуется, чтобы хирург обхватил средним, безымянным пальцами и мизинцем пружину на рукоятке устройства. Для облегчения процесса введения аппликатора целесообразно запрокинуть голову и вытянуть шею животного. Иногда возникают трудности при прохождении аппликатора через нижний сфинктер пищевода. В этом случае рекомендуется подать устройство на несколько сантиметров назад, повернуть на 45–90° и попытаться ввести его вновь. Для преодоления сопротивления необходимы осторожные манипуляции, а не применение силы. Кроме того, целесообразно прижать голову животного к краю стола, что позволит манипулировать аппликатором как в вертикальной, так и в горизонтальной плоскостях.
- Изогнутый конец аппликатора необходимо установить таким образом, чтобы его можно было прощупать

пять в желудке через латеральную стенку брюшной полости. Для облегчения пальпации конца трубки целесообразно прижать голову животного к концу стола, чтобы можно было опустить рукоятку аппликатора. Место пальпации наконечника аппликатора должно находиться *за последним ребром*, желательно — в дорсальных 2/3 бока.

- Необходимо надеть перчатку и пальцами надавить на прощупываемый конец трубки с обеих сторон, чтобы изолировать его от соседних структур. Затем следует надавить на поршень, чтобы игла троакара вышла из желудка и прошла через брюшную стенку. *Следите за тем, чтоб пальцы не оказались на пути продвижения троакара.* Необходимо оказывать на толкатель постоянное давление, чтобы троакар оказался в положении, достигнутом после передвижения. Через иглу троакара продевают и надежно завязывают примерно 10 см лески. Затем уменьшают давление на толкатель, в результате чего троакар возвращается в желудок. После этого аппликатор осторожно извлекают через пасть при помощи привязанной лески. На каждый конец лески устанавливают кровоостанавливающий зажим (один конец выходит из пасти, а противоположный конец проходит через покровы тела), для того чтобы можно было манипулировать обеими концами, а затем отрезают леску от иглы аппликатора троакара.
- С конца лески, выходящей из пасти, снимают кровоостанавливающий зажим, а затем надевают наконечник пипетки (или другое устройство) на леску узким концом. Леску прочно прикрепляют к проксимальному концу трубки, установленной в желудке, при помощи иглы 20 G или хирургической иглы. После этого конец трубки аккуратно вставляют в конец пипетки.
- Второй кусок лески пропускают петлей через ушки грибовидной головки. Этот кусок лески не завязывают, а скрепляют два ее конца при помощи кровоостанавливающего зажима. Если при установке трубки возникнут какие-либо проблемы, для ее извлечения будет достаточно потянуть за эту «страховочную петлю».
- Затем смазывают грибовидный конец трубки. После этого необходимо плавно потянуть за конец лески, проходящей через внешние покровы тела, чтобы трубка прошла через пасть, а затем через желудок и внешний покров тела. Трубку необходимо направлять, чтобы она свободно прошла через пасть. Если при соприкосновении наконечника пипетки с внешним покровом тела возникнет сопротивление, для его преодоления пипетку необходимо плавно потянуть и одновременно надавить на поверхность тела пациента. При прохождении наконечника пипетки сквозь кожу его необходимо захватить кровоостанавливающим зажимом, продолжая натягивать леску на себя. Как правило, не требуется расширять место выхода при помощи скальпеля, за исключением случаев использования трубок большого диаметра. Для извлечения страховочной петли через грибовидную головку снимают кровоостанавливающий зажим и натягивают один конец лески.
- Когда грибовидная головка достигнет стенки желудка пациента, желудок и брюшная стенка будут плотно прилегать друг к другу. Оставшийся фланец вводят в

питательную трубку. Для этого через разрез фланца вставляют кровоостанавливающий зажим, затем захватывают конец трубки и извлекают зажим. Фланец продвигают вниз, пока он не коснется брюшной стенки, не оказывая на нее избыточного давления. Для предотвращения проскальзывания фланца на трубку на расстоянии около 2 см над кожей наклеивают кусок липкой ленты (или используют суперклей). Не рекомендуется пришивать трубку к коже. Трубку закрывают колпачком внутривенного катетера или трехканальным запорным краном.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРУБКИ И УХОД ЗА НЕЙ

На квадратный кусок марли наносят антимикробную мазь, а затем прикладывают его между кожей и внешним фланцем у места выхода трубки. Чтобы закрыть трубку и установить ее конец в месте, удобном для вливания питательного раствора, можно использовать перевязочный материал. По мнению авторов, очень удобным, в особенности для кошек, является своего рода «свитер», сделанный из трубчатого трикотажного полотна диаметром 10 см или носка. При установке питательной трубки кошке необходимо отрезать 45 мм трикотажного полотна и натянуть «свитер» на ее голову, продев передние лапы в заранее вырезанные отверстия. В большинстве случаев кошкам, в отличие от собак, не требуется надевать елизаветинский воротник. Место выхода трубки необходимо осматривать ежедневно. Для этого каудальный край повязки или свитера отворачивают вперед. Материал, закрывающий трубку, необходимо заменять только при его смещении или загрязнении. Авторы обычно не используют антибиотики в качестве профилактики.

Кормление животного можно начинать через 12 часов после установки трубки. Перед введением каждой порции питательного раствора можно проконтролировать правильность установки трубки путем аспирации небольшого количества желудочного сока. При необходимости более точного подтверждения правильности установки трубки, например если животное ее задело, целесообразно провести контрастную рентгенографию при помощи водорастворимого контрастного средства. Для кормления животных через питательную трубку можно использовать специальные корма, такие как Hill's Prescription Diet a/d или Eukanuba Veterinare Diet Nutritional Recovery Formula (консервы). Через гастростомическую трубку можно также вводить измельченные корма, а также имеющиеся в продаже питательные растворы. Для предотвращения закупорки трубки ее необходимо промывать небольшим количеством воды, достаточно 5 мл.

Гастростомические трубки типа Pezzer использовались без замены в течение одного года и более (*Armstrong and Hardie, 1990*). В медицинской литературе приводятся примеры использования и других устройств вместо стандартной трубки для кормления собак в течение длительного времени.

Снятие трубки

Как правило, гастростомические трубки не снимают в течение 5–7 дней. Во-первых, это делают для того, чтобы убедиться, что трубка больше не понадобится, а во-вто-

рых, за это время заживает место выхода трубки. Перед снятием трубки необходимо выдержать животное на голодной диете в течение 8–12 часов. Анестезия или использование транквилизаторов не требуется. Для снятия трубки животное обычно укладывают на правый бок и фиксируют. Для извлечения трубки необходимо плавно потянуть за нее и одновременно надавить на кожу вокруг места выхода. При прохождении через внутренний фланец наблюдается сжатие (спадение) грибовидной головки. Внутренний фланец выйдет вместе с экскрементами. В литературе описан и альтернативный метод снятия трубок большого диаметра. Практический опыт авторов показывает, что для извлечения внутреннего фланца хирургическое вмешательство не требуется. Тем не менее, использование трубок Pezzer большого диаметра без внутреннего фланца исключает возможность закупорки кишечника после снятия трубки. После снятия трубки животное выдерживают на голодной диете в течение 12 часов. Небольшой желудочно-кожный свищ, остающийся после удаления трубки, быстро заживает и не требует специальной обработки.

Литература

- Armstrong PJ, Hardie EM: Percutaneous endoscopic gastrostomy: A retrospective study of clinical cases in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 4:202, 1990. *Typical patient profiles, indications, and complications that may be encountered with gastrostomy tubes.*
- Bright RM, DeNovo RC, Jones JB: Use of a low-profile gastrostomy device for administering nutrients in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 207:1184, 1995. *A guide to insertion of the low-profile device with results of its use in two dogs.*
- DeBowes LJ, Coyne B, Layton CE: Comparison of French-Pezzer and Malecot catheters for percutaneously placed gastrostomy tubes in cats. *J Am Vet Med Assoc* 202:1963, 1993. *A study comparing the robustness of two types of gastrostomy tubes (placed endoscopically) and two methods of tube removal.*
- Fulton RB, Dennis JS: Blind percutaneous placement of a gastrostomy tube for nutritional support in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 201:697, 1992. *A guide to using large-diameter vinyl tubing for non-endoscopic gastrostomy tube placement.*
- Mauterer JV, Abood SK, Buffington CA, et al: New technique and management guidelines for percutaneous nonendoscopic tube gastrostomy. *J Am Vet Med Assoc* 205:574, 1994. *A description of an alternative device for nonendoscopic tube placement with results of its use in colony and client-owned animals.*

Синдром перекармливания

ЧЕРИЛ К. МИЛЛЕР
ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

Понятие «синдром перекармливания» включает расстройства метаболизма и функциональные нарушения, возникающие вследствие кормления пациента с нарушением режима питания или анорексией. Классический синдром перекармливания включает тяжелую гипофосфатемию у пациентов с недостаточной массой тела при полном парентеральном питании. Однако синдром перекармливания может также включать и другие расстройства, например гипокалиемию, гипомагниемию, витаминную недостаточность, непереносимость жидкости и глюкозы. Функциональные расстройства наблюдались у пациентов, которым назначали энтеральное и парентеральное питание после значительной потери веса. Широко распространенные нарушения функции сердца, легких, гематологические и нервно-мышечные расстройства, которые могут наблюдаться при синдроме перекармливания, показывают, что данное нарушение является осложнением, связанным с рядом расстройств обмена веществ (Brooks and Melnik, 1995; Havela and Shronts, 1990).

Точные данные о распространенности синдрома перекармливания отсутствуют, поскольку часто его не удается диагностировать. Однако отсутствие знаний об этом синдроме не раз приводило к летальному исходу у здоровых людей с недостаточной массой тела. Таким образом, диагностика изменений в метаболизме, вызванных голоданием, и информация об адаптации организма к голоданию имеют большое значение для предотвращения и ле-

чения синдрома перекармливания. Непонятно, почему этот синдром наблюдается у одних пациентов, а у других не проявляется. Следовательно, персонал, обеспечивающий искусственное питание, должен знать об опасности развития этого синдрома и находиться в готовности к лечению нарушений метаболизма.

ИЗМЕНЕНИЯ В ОБМЕНЕ ВЕЩЕСТВ, СВЯЗАННЫЕ С ГОЛОДАНИЕМ

В период голодания в организме пациента происходят изменения в обмене веществ, которые позволяют ему приспособиться к недостаточности калорий. Если голодание не вызвано стрессом, то сокращается общая регенерация глюкозы в печени. Уменьшается также мобилизация протеина с целью обеспечения аминокислот для регенерации глюкозы. Запасы белков остаются нетронутыми, пока не израсходуются запасы жира. Кроме того, для обеспечения поддержания жизнедеятельности уменьшается интенсивность основного обмена веществ, сокращается секреция инсулина, а также потребление глюкозы и некоторых жирных кислот головным мозгом в качестве источников энергии (Brooks and Melnik, 1995). Несмотря на то, что организм стремится поддержать уровень концентрации электролитов в сыворотке, сокращаются общие запасы калия, магния и фосфатов в организме. Концентрация этих метаболитов в сыворотке не является достаточно надежной характеристикой полных

запасов этих продуктов в организме. Кроме того, голодание вызывает катаболическую реакцию, в результате которой происходит выделение и выведение из организма внутриклеточных фосфатов. В период голодания наблюдается значительное уменьшение объема внутренних органов. Например, уменьшается ventрикулярная масса (масса желудочков) и сократительная способность миокарда. Кроме того, происходят изменения в желудочно-кишечном тракте, в том числе уменьшение размеров всасывающей поверхности и атрофия кишечных ворсинок (*Brooks and Melnik, 1995*).

ГИПОФОСФАТЕМИЯ

Фосфор является основным внутриклеточным анионом. Он существует в виде неорганического фосфата и органических эфиров фосфата. Органический фосфат (в основном внутриклеточный) присутствует во многих соединениях, в частности, фосфолипидах, фосфопротеидах, нуклеиновых кислотах, ферментах и коферментах. Эти соединения являются важнейшими компонентами биологических мембран (мембран плазмы), цепочки передачи электронов, аденозинтрифосфата (АТФ), циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а также 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и способствуют поддержанию целостности клеток. Неорганический фосфат присутствует главным образом во внеклеточной жидкости. Примерно 10% связано с протеином, а остальная часть существует в виде моногидроген- и дигидрогенфосфата. Неорганический фосфат является важным веществом, обеспечивающим многие жизненно важные функции организма, включая гликогенолиз, производство 2,3-ДФГ и окислительное фосфорилирование. Фосфаты являются также важными буферными веществами, играющими большую роль в поддержании кислотно-основного равновесия (*Forrester and Moreland, 1989*).

Классическим признаком синдрома перекормливания является *гипофосфатемия*, возникающая в результате уменьшения поступления фосфатов с пищей, связанная с их недостаточной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте, увеличением вывода из организма, минувшая почки, и перемещением через межклеточную мембрану. Не связанные с почками потери происходят из-за функциональных нарушений, таких как хроническая диарея и рвота. Через почки теряется незначительное количество фосфора, поскольку в период голодания концентрация фосфора в моче приближается к нулю, в то время как тубулярная резорбция увеличивается примерно до 100%.

Кроме того, происходит перемещение фосфата из внеклеточной жидкости внутрь клетки, что осложняет проблему. Применение углеводов, инсулина или аминокислот усиливает анаболизм и гликолиз, тем самым способствуя включению (поглощению) фосфатов клетками. Нарушение кислотно-основного равновесия также способствует развитию гипофосфатемии. Считается, что газовый (респираторный) алкалоз увеличивает внутриклеточное значение pH и тем самым вызывает гликолиз и перемещение фосфора через межклеточную мембрану. Недостаточное питание или расстройство питания сами по себе не вызовут гипофосфатемии у нормального животного, однако пациент с недостаточной массой тела подвергается особому риску из-за недостаточного по-

ступления фосфора в пищу и сокращения его запасов (*Forrester and Moreland, 1989*).

Кальций также может играть определенную роль в потере фосфатов организмом животного на ранних стадиях голодания, а также при полностью парентеральном питании. Практика показывает, что увеличение уровня кальция в растворах для полностью парентерального питания приводило к снижению потери фосфатов вместе с мочой и смягчению гипофосфатемии у крыс после трехдневного голодания (*Al-Jurf and Chapman-Furr, 1986*).

Системные расстройства, которые могут быть вызваны гипофосфатемией, включают нарушение функции сердца, гемолитическую анемию, мышечную слабость, недостаточный газообмен в легких, атаксию, приступы судорог, кому, метаболическую энцефалопатию, а также нарушение функций почек, желез внутренней секреции и желудочно-кишечного тракта. По-видимому, эти расстройства являются следствием уменьшения уровня аденозинтрифосфата и 2,3-ДФГ, связанных с гипофосфатемией (*Forrester and Moreland, 1989*).

ГИПОМАГНИЕМИЯ И ГИПОКАЛИЕМИЯ

У пациентов, подвергающихся опасности развития синдрома перекормливания, часто одновременно наблюдаются гипомagneмия и гипофосфатемия. Оба эти расстройства приводят к сердечной аритмии и нервно-мышечным расстройствам (мышечная слабость, приступы судорог, дезориентация, атаксия), поэтому трудно определить, какое нарушение электролитного баланса является их причиной. Значение дозы, необходимой для восполнения запасов этих минеральных веществ, которое может привести к постепенному увеличению их концентрации в сыровотке, неизвестно. Следовательно, целесообразно восполнять запасы фосфора и магния одновременно. Кроме того, рекомендуется завершить пополнение запасов обоих минералов, прежде чем продолжать парентеральное кормление, поскольку продолжение искусственного питания в период восполнения запасов электролитов приводит к возникновению анаболической среды (усиливающей синтез белка), что усугубляет проблему.

Клинические признаки гипокалиемии также совпадают с признаками гипомagneмией и гипофосфатемии. В первых исследованиях синдрома перекормливания не приводилось информации о действии гипомagneмией или гипокалиемией. Возможно, что в этих случаях наблюдались оба расстройства, синергическое действие которых обострило описанную в сообщениях гипофосфатемию. К другим факторам, провоцирующим гипокалиемию, относятся инсулинотерапия, лечение диуретиками, метаболический алкалоз, диарея, рвота, а также быстрое вливание глюкозы (*Havala and Shrouts, 1990*). По-видимому, вызванная синдромом перекормливания гипокалиемия развивается вследствие перемещения минеральных веществ сквозь клеточную мембрану, так же как и при возникновении гипофосфатемии. Рекомендуется дополнительное введение калия перед возобновлением искусственного питания (*Brooks and Melnik, 1995*).

ВИТАМИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В некоторых публикациях утверждается, что определенную роль в развитии синдрома перекормливания играет недостаток витаминов, главным образом тиамина (*Brooks*

and Melnik, 1995; Havalala and Shronts, 1990). Тиамин (В₁) — это водорастворимый витамин, являющийся важным коэнзимом для метаболизма углеводов. Дефицит тиамина может развиваться у пациентов из-за его недостаточного поступления в организм или длительного внутривенного вливания жидкости (гидратация). Пока не ясна взаимосвязь между синдромом перекармливания и острой витаминной недостаточностью. Имеются доказательства того, что у людей с недостатком тиамина развивался геморрагический полиэнцефалит (болезнь Вернике), индуцированный углеводной нагрузкой. Болезнь Вернике может напоминать гипофосфатемию. Признаками этой разновидности энцефалопатии являются атаксия, дисфункция вестибулярного аппарата, дезориентация и кома. В литературе описаны случаи летального исхода у людей, которым при полном парентеральном питании вводили растворы, содержащие недостаточное количество тиамина. Следовательно, даже при отсутствии прямых научных доказательств роли тиамина в развитии синдрома перекармливания у животных потенциальная опасность последствий этого синдрома требует проявлять максимальное внимание и, возможно, восполнять запасы этого вещества. Для пополнения запасов тиамина можно использовать комплекс витаминов группы В, который добавляют к растворам для парентерального питания в дозе 1 мл/л.

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮКОЗЫ

При использовании экзогенной глюкозы в качестве компонента искусственного питания для пациентов с недостаточной массой тела необходимо проявлять осторожность. В случае превышения оптимальной дозы вводимой глюкозы может не только нарушаться равновесие электролитов и минеральных веществ (гипофосфатемия, гипомagnesемия, гипокалиемия), но и развиваться гипергликемия, а также метаболический ацидоз, осмотический диурез, обезвоживание или гипертензия. Лишние калории могут также вызвать и другие вредные побочные действия, например, преобразование избыточных углеводов в жир, что может привести к жировой инфильтрации (жировому метаморфозу) печени. При голодании у животных понижается концентрация инсулина, поэтому слишком быстрое введение глюкозы может привести к гиперинсулинемии. По неизвестным причинам голодание вызывает задержку жидкости и натрия, что ведет к гипертензии. Экзогенное введение избыточных калорий и жидкости в составе глюкозных растворов при парентеральном питании усиливает нагрузку на ослабленное сердце и может спровоцировать у пациента сердечную недостаточность.

СИНДРОМ ПЕРЕКАРМЛИВАНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

Какое значение в ветеринарии имеет синдром перекармливания? Этот синдром редко встречается в практике лечения домашних животных по сравнению с практикой лечения людей. При полном парентеральном питании число людей с нарушениями электролитного баланса доходит до 59%. В одной из публикаций, посвященной вопросам полного парентерального питания, описывались такие осложнения метаболизма, как непереносимость глюкозы, гипогликемия, нарушение электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. Однако нарушения электролитного баланса наблюдались менее

чем у половины всех животных. Более 70% животных, получавших полное парентеральное питание, выжили и были выписаны из лечебницы. Более половины всех животных, получавших полное парентеральное питание, прибавили в весе (Lippert et al., 1993). Число случаев гипофосфатемии (типичный признак синдрома перекармливания) ни разу за этот период не превысило 8%, а гипокалиемии — 11%.

Исследование кошек, не страдавших диабетом, показало, что только у 2% особей при энтеральном питании развивалась гипофосфатемия (Justin and Hohenhaus, 1995). Из этого числа кошек 4 выздоровели, 2 — умерли, а 3 — были усыплены. Врачи пришли к выводу, что у всех этих кошек были истощены запасы фосфата в результате хронических нарушений питания и анорексии. По мнению авторов исследования, патофизиология гипофосфатемии у этих кошек напоминала патофизиологию упомянутого расстройства у людей. В литературе приводятся данные, что нарушение баланса фосфора наблюдается не менее чем у 57% людей при полном парентеральном питании, а нарушение баланса калия — не менее чем у 36% пациентов. Таким образом, при полном парентеральном питании проблемы, по-видимому, намного чаще возникают у людей, чем у домашних животных.

Неопубликованные данные, полученные в медицинском учреждении, где работают авторы данной статьи, показывают, что при зондовом питании у кошек и собак синдром перекармливания наблюдался нечасто. В течение двух лет у 17% животных наблюдалась гипофосфатемия, а у 37% — гипокалиемия. Однако при зондовом питании оба этих расстройства были быстро устранены, и не одно из животных не умерло из-за нарушений баланса электролитов или минеральных веществ вследствие кормления через питательную трубку.

РЕКОМЕНДАЦИИ

В литературе, посвященной вопросам энтерального и искусственного кормления домашних животных, рекомендуется рассчитывать основные потребности в энергии в калориях при помощи следующего линейного уравнения:

$$\text{Основная потребность в энергии} = 30 \times (\text{масса тела [кг]}) + 70$$

После этого значение основной потребности в энергии умножают на коэффициент заболевания, чтобы получить значение, соответствующее конкретному виду заболевания. Авторы обычно используют для большинства собак и кошек коэффициент 1,5. Для энтерального питания кормление через трубку следует начинать с доз, обеспечивающих поддержание необходимых запасов энергии, которые в течение первого дня вводятся несколько раз (6–8). Количество пищи, получаемой животным за один прием, увеличивается в течение следующих 2–3 дней, а частота приемов пищи уменьшается. При парентеральном питании половину расчетной дозы жидкости следует вводить парентерально в течение первых 12 часов. После этого жидкость вводят в полной дозе, если не возникает осложнений, таких как гипергликемия, гиперлипидемия, азотемия, метаболический ацидоз или нарушение электролитного баланса.

Если при искусственном питании у животного развивается гипофосфатемия, искусственное кормление сле-

дует прекратить, пока не будет стабилизирован электролитный баланс. После этого искусственное кормление можно будет продолжить. Для коррекции гипофосфатемии можно использовать пероральный или парентеральный способ. Пероральный способ более предпочтительный, однако его не всегда можно использовать. При парентеральном введении замещающего фосфора необходимо измерять концентрацию фосфора в сыворотке каждые 6–12 часов. Парентеральные дозы фосфата могут составлять от 0,003 ммоль/кг/ч в течение 24 часов до 0,03 ммоль/кг/ч в течение 6 часов (Adams et al., 1993). Некоторые авторы рекомендуют также при дополнительном введении фосфата калия руководствоваться значением содержания калия в сыворотке, а не дозой фосфата (Adams et al., 1993). Однако этот метод не всегда дает положительные результаты, поскольку дефицит калия может значительно превышать недостаток фосфора. В этом случае может развиваться ятрогенная гиперфосфатемия. Рекомендуется для лечения гипофосфатемии вводить парентерально фосфат калия, за исключением тех случаев, когда у животных развивается гиперкалиемия. При

гиперкалиемии рекомендуется вводить фосфат натрия (Adams et al., 1993).

Литература

- Adams LG, Hardy RM, Weiss DJ, et al: Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus in hepatic lipodosis in cats. J Vet Intern Med 7:266, 1993.
- Al-Jurf AS, Chapmann-Furr F: Phosphate balance and distribution during total parenteral nutrition: Effect of calcium and phosphate additives. J Parenteral Enteral Nutr 10:508, 1986.
- Brooks MJ, Melnik G: The refeeding syndrome: An approach to understanding its complications and preventing its occurrence. Pharmacotherapy 15:713, 1995.
- Forrester SD, Moreland KJ: Hypophosphatemia causes and clinical management. J Vet Intern Med 3:149, 1989.
- Havala T, Shrouts E: Managing the complications associated with refeeding. Nutr Clin Pract 5:23, 1990.
- Justin RB, Hohenhaus AE: Hypophosphatemia associated with enteral alimentation in cats. J Vet Intern Med 9:228, 1995.
- Lippert AC, Fulton RB, Parr AM: A retrospective study of the use of total parenteral nutrition in dogs and cats. J Vet Intern Med 7:52, 1993.
- Solomon SM, Kirby DF: The refeeding syndrome: A review. J Parenteral Enteral Nutr 14:90, 1990.

Самотравматизация и связанные с ней поведенческие проблемы

СКОТТ У. ЛАЙН

Синдром самотравматизации (самокалечения) у собак и кошек связан с различными моделями поведения и может считаться стереотипным или компульсивным. Согласно общепринятому определению, **стереотипным поведением** считаются повторяющиеся действия, не имеющие **явной** цели или функции, которые наблюдались у животных самых различных видов. К такому поведению относятся и нормальные модели поведения, повторяющиеся слишком часто или слишком долго, а также действительно **аномальные** идиосинкразические модели поведения.

Для описания поведенческих проблем у людей используются такие понятия, как компульсивное побуждение и навязчивое состояние (обсессия). **Компульсивным побуждением** является модель поведения, в отношении которой пациент испытывает сильную мотивацию. Когда пациент не в состоянии реализовать такую модель поведения, он может испытывать выраженную тревогу. Часто определенные модели поведения реализуются в относительно фиксированной последовательности и повторяются достаточно часто для того, чтобы нарушить нормальное течение повседневной жизни. **Обсессии** — это навязчивые мысли, которые невозможно игнорировать и которые в некоторых случаях удается «отогнать» только путем реализации компульсивного поведения. Поскольку компульсивные побуждения проявляются в поведении, которое можно наблюдать, а обсессии по своей природе

когнитивны, автор статьи присоединяется к *Heisler* и *Luescher* (1996) и будет называть такие модели поведения у собак и кошек компульсивными побуждениями, а не обсессиями.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Существует несколько потенциальных причин самотравматизации у собак и кошек, включая желание привлечь внимание, действительно компульсивное поведение, расстройства, вызванные припадками судорог, и дерматологические нарушения. Диагноз «желание привлечь внимание» можно поставить в том случае, если домашнее животное реализует модель стереотипного поведения, потому что это вызывает реакцию со стороны хозяина. Во многих случаях для животного не имеет значения, какую реакцию хозяина вызовет его поведение — положительную или отрицательную. Животное стремится привлечь внимание только в присутствии кого-либо из членов семьи, но не тогда, когда находится в одиночестве.

Действительно компульсивная самотравматизация наблюдается вне зависимости от присутствия кого-либо из членов семьи. Такие действия животное может совершать на протяжении большей части времени бодрствования. У кошек причиной самотравматизации является чрезмерный уход за шерстью. Первоначальная этиология может быть неясной. В то же время беспокойство, испы-

тываемое кошкой в результате стресса, может привести к чрезмерному вылизыванию шерсти в качестве модели «заместительного поведения». С течением времени в результате этого возникают физические повреждения, что в свою очередь еще больше стимулирует вылизывание. В конечном счете такое поведение может стать компульсивным. У собак компульсивная самотравматизация также может начинаться как реакция на чувство тревоги или на недостаток стимуляции со стороны внешних факторов. В некоторых случаях такое поведение происходит спонтанно и причины его невозможно определить. Постепенно такая модель поведения становится независимой от первоначальной причины и превращается в постоянную привычку, которая проявляется все чаще и чаще.

В некоторых случаях самотравматизация или другие модели компульсивного поведения могут быть формой расстройства, связанной с приступами судорог. Имеются подтверждения того, что аномалии функционирования височной доли головного мозга связаны с изменением модели поведения, включая самотравматизацию. Самотравматизацию, вызванную припадками судорог, можно диагностировать на основании данных электроэнцефалографии, а также сканирования головного мозга при помощи позитронно-эмиссионной томографии, магнитно-резонансной визуализации (диагностики) или на основании положительной реакции на лечение противосудорожными препаратами. Очень важно исключить дерматологические заболевания как возможную основную причину самотравматизации. Следствием аллергии, паразитарных, а также других инфекционных и воспалительных заболеваний может быть зуд, который приводит к самотравматизации. Для успешного лечения требуется коррекция основного расстройства.

Предрасположенность определенных пород

У собак к самотравматизации предрасположены некоторые породы, в особенности: 1) у доберман-пинчеров наблюдается вылизывание бока; 2) у некоторых рабочих и спортивных пород, включая золотистого ретривера, лабрадор-ретривера, доберман-пинчера и немецкую овчарку, наблюдается дерматит от вылизывания (акральный дерматит), также известен под названиями «гранулема от вылизывания» или «нейродерматит»); 3) у бульдогов, фокстерьеров и немецких овчарок наблюдаются случаи погони за собственным хвостом и укусы за хвост. У карликовых шнауцеров отмечались случаи компульсивного поведения, напоминающего самотравматизацию, включая вылизывание различных предметов, таких как кухонные плиты или пылесосы. Погоня за мухами (прыжки на воображаемые предметы) и другие идиосинкразические модели поведения также наблюдаются у бульдогов и других пород. У сиамских кошек также отмечались случаи вылизывания и жевания шерсти или других тканей. Эти модели поведения не диагностируются как самотравматизация, но для их коррекции можно применять аналогичные подходы.

МЕРЫ КОРРЕКЦИИ

Во многих случаях коррекция самотравматизации или компульсивного поведения связана с большими трудностями. Раньше для коррекции такого поведения использовали специальные воротники и повязки. Чтобы сде-

лать недоступным поврежденное место на теле, его также обрызгивали неприятно пахнущими лосьонами или дезодорантами или ампутировали (например, кончик хвоста). Однако часто это не приводило к коррекции самокалечущего поведения. Для достижения успеха в долгосрочной перспективе могут потребоваться комбинированные методы. Такие методы могут включать меры коррекции поведения, лекарственные средства и другие дополнительные методики.

Коррекция поведения

Если основной мотивацией поведения является привлечение к себе внимания, необходимо исключить любые формы проявления внимания к животному со стороны хозяина. Это может смягчить проблему самотравматизации. У некоторых домашних животных любые формы проявления внимания — взгляд, разговор или окрик — лишь способствуют закреплению такой модели поведения. Если хозяин будет игнорировать животное, это может изменить модель поведения. Активное игнорирование животного (отвести взгляд в сторону, чтобы исключить возможность визуального контакта, или выйти из комнаты) может ускорить этот процесс.

Если можно определить основной источник тревоги и беспокойства животного, целесообразно использовать метод выработки противоположного условного рефлекса на определенное событие или ситуацию. Это может способствовать коррекции самотравматизации. Например, одна кошка боится другой кошки, живущей в доме, и вследствие этого вылизывает и выгрызает шерсть на спине. Если приучить ее к присутствию второй кошки, то чрезмерное вылизывание шерсти может прекратиться. На первом этапе следует определить подходящий вид корма (во многих случаях это консервы для кошек, консервированный тунец или лосось), который можно давать пациенту в качестве поощрения за спокойное поведение. Необходимо выбрать в доме спокойное место для занятий с кошкой. Подзовите кошку к себе и поощрите ее вниманием, лаской и лакомством, если она отреагирует. Для выработки положительной ассоциации между конкретным местом в доме и поощрением необходимо проводить такие занятия в течение 3–5 дней несколько раз в течение непродолжительного времени. После этого к занятиям подключают вторую кошку, которую кто-то должен поначалу удерживать на достаточно большой дистанции от первой, чтобы не спровоцировать у нее страх или тревогу. Признаками неготовности пациента к продолжению тренировок являются рычание, шипение, расширение зрачков или попытки бегства. На первом этапе вторая кошка должна присутствовать в помещении только в течение непродолжительного времени (1–2 минуты). Постепенно вторую кошку подводят все ближе и ближе, оставляя на этой дистанции в течение все более длительного времени, и в конце концов дают больше свободы действий. Целью является приучение пациента к формированию ассоциативных связей между приятными событиями и второй кошкой. При этом очень важно действовать постепенно, в зависимости от реакции первой кошки.

В случаях компульсивной самотравматизации выработка противоположного условного рефлекса может также способствовать уменьшению частоты или продолжительности проявления такого поведения. Например, что-

бы животное не гонялось за своим хвостом и не кусало его, можно приучить его сидеть или лежать. Поскольку прервать последовательность проявления определенной модели поведения легче на ранних стадиях, необходимо давать команду на выполнение какого-либо действия, как только животное начинает проявлять признаки желания укусьть определенное место на своем теле. Для того чтобы отучить собак от вылизывания или жевания шерсти, можно также использовать специальные воротники.

Владельцам животных необходимо разъяснить целесообразность использования наказания для отучения своих питомцев от самотравматизации. Наказание, скорее всего, будет неэффективным по ряду причин. Во-первых, у животных, вылизывающих свою шерсть с целью привлечения внимания, любая форма контакта с хозяином (даже его окрик) может способствовать лишь закреплению данной модели поведения. Во-вторых, самотравматизация часто является результатом тревоги и беспокойства, которые еще больше усилятся в результате наказания. И, наконец, действительно компульсивное поведение реализуется в результате сильной мотивации, и наказание вряд ли прервет надолго такое поведение.

При хроническом проявлении самотравматизации только меры коррекции будут недостаточными, однако в сочетании с лекарственными препаратами, подавляющими компульсивные побуждения, они могут значительно смягчить такое поведение, что позволит владельцу животного постепенно отказаться от использования медикаментов, не опасаясь рецидивов.

Лекарственная терапия

В последние годы антидепрессанты, подавляющие повторное поглощение нейротрансмиттера серотонина, зарекомендовали себя высокоэффективными средствами лечения обсессивно-компульсивных расстройств у людей. Этот синдром во многих случаях характеризуется чрезмерно частым мытьем рук и повышенным вниманием к гигиене тела и может напоминать компульсивную самотравматизацию у собак и кошек. Согласно некоторым публикациям и результатам двух контролируемых исследований (Goldberger and Rapoport, 1991; Rapoport et al., 1992), использование трициклического антидепрессанта кломипрамина (Анафранил, *Basel Pharmaceuticals*) ослабляет проявление у собак дерматита от вылизывания. На некоторых пациентов эффективно воздействует и антидепрессант флуоксетин (Прозак, *Eli Lilly*) (Rapoport et al., 1992). В настоящее время проводится ряд контролируемых исследований с целью оценки эффективности применения других лекарственных препаратов для коррекции поведения животных. Другие ингибиторы повторного поглощения серотонина, такие как сертралин (Золофт, *Roerig*), флувоксамин (Лувокс, *Solvay Pharmaceuticals*) и пароксетин (Паксил, *Smithkline Beecham Pharmaceuticals*), по-видимому, также могут способствовать коррекции компульсивного поведения у животных, несмотря на отсутствие опубликованных данных относительно их эффективности.

В некоторых случаях при коррекции самотравматизации и других форм компульсивного поведения оказывались эффективными такие наркотические вещества-антагонисты, как налоксон и налтрексон (Dodman et al., 1988). Налтрексон (*ReVia, Dupont Merck Pharmaceuticals*) эф-

фективен в клинической практике вследствие своей большей продолжительности действия и перорального применения. Однако недавно, после сертификации налтрексона для лечения алкоголизма, его состав был изменен, а стоимость значительно повысилась. По-видимому, для большинства клиентов он окажется слишком дорогим медикаментом.

В литературе был описан синдром, встречающийся у бультерьеров и проявляющийся в ряде ненормальных форм поведения, включая повышенную агрессивность, погоню за мухами, хвостом и кусание хвоста (Dodman et al., 1996a). Аномалии наблюдались на электроэнцефалограммах всех собак, имевших вышеупомянутые поведенческие проблемы. Одна из собак положительно отреагировала на лечение кломипрамином, а пять из семи — на применение фенотарбита. Несмотря на то, что длительное использование противосудорожных препаратов чревато гепатотоксичностью, такие препараты, скорее всего, будут стоить намного меньше кломипрамина, флуоксетина или других антидепрессантов, и поэтому их в некоторых случаях целесообразно использовать для коррекции синдрома самотравматизации.

В таблице 1 приводятся данные о составе, рекомендуемой дозировке, интервале между приемами и основных побочных действиях лекарственных средств, используемых для коррекции самотравматизации или других форм компульсивного поведения собак и кошек. Величина дозы и частота применения многих указанных в таблице препаратов взяты из практики лечения людей и отдельных сообщений об их использовании для лечения собак и кошек, а не данных исследований, проведенных в контролируемых условиях. Во многих случаях для частичной коррекции самотравматизации может потребоваться 4–5 недель. Животные могут по-разному реагировать на лечение лекарственными средствами, поэтому обычно рекомендуют начинать с незначительной дозы и увеличивать ее только при отсутствии положительной реакции по истечении нескольких недель.

Общую продолжительность курса лечения прогнозировать трудно. В некоторых случаях от медикаментов можно отказаться через несколько месяцев. Однако часто требуется длительное лечение (от 6 месяцев до 1 года и более) для предотвращения рецидивов самотравматизации. На последней стадии курса лечения дозу необходимо сокращать в течение 3–4 недель для уменьшения вероятности рецидива самотравматизации.

Новые антидепрессанты являются относительно безопасными, однако их взаимодействие с другими лекарственными средствами может вызывать нежелательные побочные эффекты.

В первую очередь необходимо помнить о том, что трициклические антидепрессанты (кломипрамин и амитриптилин) и ингибиторы повторного поглощения серотонина (флуоксетин и аналогичные препараты) не следует применять одновременно с ингибиторами оксидазы моноамина. Наиболее часто используемым в ветеринарии ингибитором оксидазы моноамина является акарицидная смесь амитраз. В литературе описан случай, когда у собаки, которой давали трициклический антидепрессант, развилась острая токсичность после ношения специального «противоклещевого» воротника, обработанного амитразом (Simpson and Davidson, 1996).

Поскольку медикаменты, применяемые для коррекции поведенческих проблем, *часто изначально предназначены для лечения других заболеваний*, а также в связи с недостаточной информацией о возможных побочных действиях этих препаратов на собак и кошек, перед началом лечения целесообразно проводить тщательное обследование животных. В любом случае необходимо произвести полное объективное обследование и определить химический состав крови. Многие психотропные препараты преобразуются в ходе обмена веществ путем конъюгации в печени и выводятся с мочой. Большое значение имеет оценка функции печени и почек, в особенности у старых пациентов или пациентов с хронической печеночной или почечной недостаточностью. На протяжении всего курса лечения необходимо регулярно проводить последующие анализы.

Если одной из основных причин самотравматизации является страх или беспокойство, можно назначить успокаивающие средства, которые могут эффективно дополнить программу коррекции поведения с целью ослабления чувства страха. Приведенные в таблице 1 лекарственные средства, подавляющие компульсивные побуждения, как правило, также обладают успокаивающим действием. В таблице также приводятся и другие препараты, которые используются в первую очередь для уменьшения чувства беспокойства.

Хотя лекарственные средства могут оказать помощь при самотравматизации, сами по себе они не смогут полностью устранить проявления такой формы поведения у большинства животных. Для достижения максимального успеха необходимо использовать лекарственные средства в сочетании с мерами коррекции поведения, которые были описаны выше. Такой подход уменьшит вероятность рецидива после отмены медикаментов, а также сократит расходы клиента и снизит вероятность нежелательных побочных явлений.

Дополнительные методы терапии

Коррекции поведения у некоторых собак в случае самотравматизации удалось добиться при помощи лучевой те-

рапии (Rivers et al., 1993). После лечения с применением оргонапряжения или облучения ^{60}Co приблизительно у одной трети пациентов, у которых проявлялись симптомы поведенческого расстройства в период от 3 недель до 2 лет до начала лечения, в течение 2–12 лет не наблюдалось рецидивов. Еще у 25% пациентов наблюдалось временное улучшение, а рецидивы проявлялись через 6 недель — 1 год по окончании курса лечения. У остальных собак улучшения не отмечалось.

В качестве дополнительной терапии в случае самотравматизации целесообразно использовать антибиотики и противовоспалительные средства. Местная инфекция и воспаления, которые развиваются вследствие чрезмерного вылизывания или расцарапывания, могут вызывать зуд, что в свою очередь побуждает животное к продолжению вылизывания шерсти.

Для того чтобы поврежденные места на теле могли зажить, как правило, требуются физические методы предотвращения самотравматизации. До проявления действия лекарственных препаратов может возникнуть необходимость в использовании специального пластмассового воротника, который животному надевают на период, когда непосредственное наблюдение за ним невозможно. Относительно недавно был разработан жесткий цилиндрический воротник, который закрывает шею от черепа до плеч и не дает животному ее повернуть. Такой воротник может быть удобен для некоторых животных. В некоторых случаях может также потребоваться наложение повязки на поврежденное место. Кроме того, режим питания и физические нагрузки могут также сыграть роль в коррекции компульсивного поведения. Очень часто компульсивная самотравматизация наблюдается у терьеров или собак спортивных пород, для которых характерна высокая активность. Регулярные прогулки на воздухе могут помочь животному израсходовать энергию, которая в противном случае может быть направлена на вылизывание шерсти. Существует гипотеза, что уменьшение количества протеина в пище также может снизить мотивацию самотравматизации, возможно, за счет изменения уровней центральных трансмисмиттеров

Таблица 1. Лекарственные препараты, используемые для коррекции самотравматизации и компульсивного поведения собак и кошек

Препарат	Форма выпуска	Доза (мг/кг)	Интервал между приемами	Возможные побочные действия
<i>Основные лекарственные средства для коррекции компульсивного поведения</i>				
Кломипрамин (Анафранил)	Капсулы по 25, 50, 75 мг	0,5–0,3	12–24 часа	Приступы судорог, антихолинергическое действие, гепатотоксичность, сердечная аритмия, седация, рвота, анорексия, диарея
Флуоксетин (Прозак)	Капсулы по 10, 20 мг; раствор 4 мг/мл	0,5–1	24 часа	Приступы судорог, гепатотоксичность, анорексия, тошнота, диарея, беспокойство, сыпь, сонливость (летаргия)
Налтрексон (ReVia)	Таблетки по 50 мг	2–5	24 часа	Седация, диарея, гепатотоксичность, беспокойство, зуд
Фенобарбитал	Таблетки по 8, 16, 32, 62 ¹ / ₂ , 100 мг	2–20	12–24 часа	Гепатотоксичность, седация
<i>Дополнительные препараты для уменьшения чувства тревоги</i>				
Амитриптилин (Элавил)	Таблетки по 10, 25, 50, 75, 100, 150 мг	1–2	12 часов	Приступы судорог, антихолинергическое действие, сердечная аритмия
Буспирон (Буспар)	Таблетки по 5, 10 мг	1–2	12 часов	Головокружение, тошнота, сонливость, усиление агрессии, усиление привязанности (у кошек)

(Dodman et al., 1996b). В настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку этой теории. В одной публикации приводились данные о том, что высокую активность животного не удалось снизить за счет уменьшения объема поступающего с пищей белка. Однако эксперимент проводился только в течение двух недель (Dodman et al., 1996b). Мотивированную страхом территориальную агрессию удавалось снизить за счет уменьшения содержания белка. Это позволяет предположить, что коррекции самотравматизации вследствие беспокойства можно также добиться за счет кормов с небольшим содержанием белка.

Литература

- Dodman NH, Knowles KE, Shuster L, et al: Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in Bull Terriers. J Am Vet Med Assoc 208:688, 1996a. *A description of tail chasing and other compulsive behaviors in 8 Bull terriers, most of whom responded to treatment with phenobarbital.*
- Dodman NH, Reisner I, Shuster L, et al: Effect of dietary protein content on behavior in dogs. J Am Vet Med Assoc 208:376, 1996b. *Short-term feeding of a low-protein diet reduced fear-related territorial aggression in dogs, but had no effect on dominance aggression or high activity levels.*
- Dodman NH, Shuster L, White SD, et al: Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing, and scratching in dogs. J Am Vet Med Assoc 193:815, 1988. *Injection of nalmefene or naltrexone decreased self-mutilation in 10 of 11 dogs.*
- Goldberger E, Rapoport JL: Canine acral lick dermatitis: Response to the antiobsessional drug clomipramine. J Am Anim Hosp Assoc 27:179, 1991. *A single-blind, controlled study showing that treatment with clomipramine significantly reduced licking compared with treatment with desipramine.*
- Hewson CJ, Luescher UA: Compulsive disorder in dogs. In: Voith VL, Borchelt PL, eds: Readings in Companion Animal Behavior. Trenton: Veterinary Learning Systems, 1996, p 153. *An outline of the clinical presentation and history of compulsive behaviors in dogs, as well as general treatment recommendations.*
- Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M: Drug treatment of canine acral lick: An animal model of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 49:517, 1992. *A series of double-blind crossover studies comparing clomipramine, fluoxetine, sertraline, desipramine, and fenfluramine for treatment of acral lick dermatitis. The first three medications all decreased licking significantly.*
- Rivers B, Walter PA, McKeever PJ: Treatment of canine acral lick dermatitis with radiation therapy: 17 cases (1979-1991). J Am Anim Hosp Assoc 29:541, 1993. *Permanent (6/17 cases) or temporary (4/17) resolution of lesions was noted following orthovoltage or ⁶⁰Co teletherapy.*
- Simpson BS, Davidson G: Concerns about possible drug interactions. J Am Vet Med Assoc 209:1380, 1996. *A letter describing an adverse reaction in a dog being treated with a tricyclic antidepressant (imipramine) and an antitick collar containing amitraz.*
- Simpson BS, Simpson DM: Behavioral pharmacotherapy. In: Voith VL, Borchelt PL, eds: Readings in Companion Animal Behavior. Trenton: Veterinary Learning Systems, 1996, p 100. *A description of the major classes of psychoactive medication used to treat pet behavioral problems, including common side effects and specific applications.*

Электронные системы идентификации

УОЛТ ИНГВЕРСЕН

Использование электронных средств идентификации животных — это довольно новое явление, которое все в большей степени начинает применяться владельцами домашних животных. Этот метод был разработан в стремлении создать более эффективное средство идентификации животных с целью лучшего контроля за ними и удовлетворения пожеланий хозяев. Инициаторами использования применявшихся методов идентификации, таких как бирка на ошейнике и клеймо, были клубы собаководов, руководствовавшиеся стремлением к соблюдению правил разведения (племенной работы) и сохранению чистоты родословной. И бирки, и клейма используются и в наши дни. Однако их эффективность ограничена из-за опасности потери, снятия или стирания надписи. Появление электронных препаратов идентификации позволило разработать надежный и простой метод, не имеющий таких недостатков. Первоначально эта система использовалась в сельском хозяйстве с целью идентификации домашнего скота, что позволило осуществить автоматизацию обработки информации и контролировать поголовье. Для этих целей к уху или другим частям тела животного снаружи прикреплялось специальное устройство. Аналогичные системы были

разработаны и для домашних животных. Однако они не пользовались широкой популярностью из-за своего размера и сложности в обращении. Благодаря техническому прогрессу, позволившему максимально уменьшить размеры приборов и использовать штрихкоды, в настоящее время для электронной идентификации используются небольшие микрочипы, вживляемые в ткани тела, которые пользуются более широкой популярностью. Все электронные системы идентификации, которые также называют *высокочастотными системами* идентификации, состоят из трех интегрированных компонентов: микрочипа, считывающего устройства и подключенной базы данных.

МИКРОЧИП

Основное предназначение микрочипа, для обозначения которого используют технический термин «транспондер», заключается в хранении и передаче по соответствующей команде своего индивидуального идентификационного кода. Микрочип состоит из кремниевого кристалла, хранящего идентификационный код и соединенного с выполненной в виде катушки антенной, которая принимает энергию, необходимую для работы микрочипа, и

Таблица 1. Фирмы-производители микрочипов для домашних животных

American Veterinary Identification Devices (AVID) 3179 Hammer Avenue Norco, California, USA 91760 Телефон: 909-371-7505 или 800-336-2843 Факс: 909-737-6967
Allflex SA 3300 Arapahoe, Suite 213 Boulder, Colorado, USA 80303 Телефон: 303-49-9665 Факс: 303-440-0281
Datamars Datamars SA-via Ponteggia CH-6814 Cadempino-Lugano Switzerland Телефон: (41) 91 968 2701 Факс: (41) 91 968 2741
Destron-Fearing Corporation* 490 Villaume Avenue South St-Paul, Minnesota, USA 55075-2445 Телефон: 612-455-1621 Факс: 612-455-0413
EID Electronic Identification Devices, Ltd. (Trovan)** P.O. Box 40227 Santa Barbara, California, USA 93140 Телефон: 805-565-1288 Факс: 805-565-1127

* Дистрибьютором на территории США является Schering-Plough Animal Health (800-341-5785)

** Дистрибьютором на территории США является InfoPet (612-890-280). Окружной суд г. Денвер (штат Колорадо, США) в апреле 1996 года постановил, что микрочип EID/Trovan нарушает патентные права, принадлежащие Destron-Fearing, и запретил InfoPet и EID/Trovan дальнейшую продажу их инъекцируемого микрочипа ID 100 на территории США. Это судебное решение было подтверждено апелляционным судом в ноябре 1997 г.

передает радиосигнал, содержащий идентификационный код. Эти два компонента помещены в герметичную биологически инертную стеклянную капсулу, размер которой (2–12 мм) можно сравнить с рисовым зернышком. Структура и последовательность информации, содержащейся в микрочипе, определяются в соответствии со стандартами, разработанными Международной организацией стандартизации (ISO). Возможны около 275 миллиардов индивидуальных десятизначных буквенно-цифровых кодовых комбинаций. Микрочип не содержит внутреннего источника энергии и поэтому имеет очень большой срок службы, намного превышающий продолжительность жизни животного, в тело которого он имплантируется. Микрочипы представляют собой пассивные системы, приводимые в действие в соответствии с принципом электромагнитной индукции (см. ниже). Большинство фирм-производителей (см. таблицу 1) в настоящее время также используют микрочипы специальной конструкции или химическое покрытие, которое позволяет прикрепить микрочип к месту имплантации, тем самым значительно уменьшая опасность миграции.

Микрочип поставляется пользователю в предварительно заряженном устройстве, похожем на иглу для подкожных инъекций, что облегчает подкожную имплантацию. Эта процедура напоминает вакцинацию. Следовательно, седации не требуется, а саму процедуру можно выполнить у ветеринара в присутствии хозяина. В Северной Америке, так же как и в большинстве других регионов, существуют стандарты, определяющие места имплантации микрочипов для различных видов животных (см. таблицу 2). В настоящее время исследователи и конструкторы работают над более сложными системами микрочипов, стремясь добиться стандартизации в глобальном масштабе. Поэтому в будущем могут использо-

Таблица 2. Стандартные места имплантации микрочипа у животных различных видов

Вид	Место имплантации
Собаки и кошки	Микрочип имплантируют подкожно на дорсальной средней линии, немного краниальнее лопатки*
Птицы	Микрочип имплантируют внутримышечно в грудные мышцы
Лошади	Микрочип имплантируют в вынную связку посередине между ушами и холкой

* В Европе собакам и кошкам микрочипы также часто имплантируют подкожно по центру левой стороны шеи

ваться микрочипы в виде физиологических датчиков, которые в перспективе позволят получать информацию, в частности, о температуре тела, уровне глюкозы и гормональных параметрах, не прибегая к инвазивным методам.

СЧИТЫВАЮЩЕЕ УСТРОЙСТВО

Считывающее устройство микрочипа, которое также называют сканером, или приемопередатчиком, выполняет две основные задачи. Во-первых, приведение в действие микрочипа с целью передачи содержащейся в нем информации. Во-вторых, прием и отображение на дисплее переданного индивидуального идентификационного кода. Энергия, необходимая для приведения в действие микрочипа, вырабатывается вследствие электромагнитной индукции. Данный процесс начинается при прохождении переменного тока через возбуждающую катушку или антенну, расположенную внутри считывающего устройства. В результате этого в пространстве, окружающем считывающее устройство, возникает магнитное поле. При помещении микрочипа в это магнитное поле в его внутренней антенной катушке индуцируется переменный электрический ток. Именно посредством этого электрического тока микрочип передает свое идентификационное сообщение. Несмотря на то, что все электронные системы идентификации основаны на принципе магнитной индукции, для каждого микрочипа характерны специфическая радиочастота и способ взаимодействия со считывающим устройством, которое называется протоколом обмена. В настоящее время различные фирмы производят микрочипы, работающие в разных протоколах обмена. Несмотря на техническую возможность работы в любом из различных протоколов обмена, существует проблема совместимости продуктов различных производителей, поскольку индивидуальные протоколы обмена запатентованы и не могут использоваться повсеместно. На рынках с конкурентной продукцией такая недостаточная совместимость привела к фрагментации, а не объединению поисковых сетей. Это было единственной серьезной проблемой, препятствующей широкому применению данной технологии.

К счастью, в настоящее время проблема решается, как в национальном, так и в международном масштабе за счет стандартизации. В глобальном масштабе Международная организация стандартизации ISO создала предпосылки для совместного принятия различными производителями единого протокола обмена, который позволит преодолеть эту проблему и обеспечит совместимость различных продуктов в будущем. В октябре 1996 года

был опубликован стандарт, имеющий обратное действие и обеспечивающий совместимость ранее существовавших продуктов, поскольку стандартом предписывается производство и использование универсальных считывающих устройств. Универсальное считывающее устройство позволяет решить проблему несовместимости, поскольку оно может идентифицировать индивидуальные буквенно-цифровые коды микрочипа любой фирмы-производителя.

Для обеспечения оптимальных характеристик работы считывающего устройства необходимо соблюдать рекомендации фирмы-производителя относительно протокола сканирования и правил эксплуатации устройства. Для проверки работоспособности и места установки настоятельно рекомендуется сканировать микрочип до имплантации, а также после. Такие проверки необходимо проводить каждый год.

БАЗА ДАННЫХ

Большинство производителей, дистрибьюторов и пользователей используют общий регистр базы данных или предлагают свои собственные регистры, в которых хранятся индивидуальные идентификационные коды, а также информация о конкретном микрочипе (то есть кличка животного, фамилия хозяина и номер контактного телефона). Большинство баз данных доступны круглосуточно в течение всей недели. Часто доступ к ним можно получить через Интернет. Многие базы данных находятся под контролем различных ветеринарных ассоциаций или гуманитарных организаций. Кроме того, большинство дистрибьюторов и производителей пользуются сложными поисковыми системами для обнаружения конечного пользователя кода микрочипа, в случае если информация в базе данных является неполной. База данных и дополнительная поисковая система имеют большое значение для обеспечения нормального функционирования и надежности системы электронной

идентификации. Ценность базы данных зависит от полноты содержащейся в ней информации. Необходимо ежегодно опрашивать владельцев домашних животных, которым были имплантированы микрочипы, с целью проверки достоверности содержащейся в базе данных информации.

Явными преимуществами систем электронной идентификации является их стабильность, длительный срок службы и способность определения индивидуального кода животного. Такие системы значительно расширили возможности поиска животных, особенно в тех случаях, когда к этим программам подключались муниципальные власти, общества защиты животных и ассоциации ветеринаров. Однако такой метод идентификации животных не является панацеей, поскольку для его применения требуется специальное оборудование, а имплантированный микрочип нельзя распознать визуально. Эти трудности удалось частично преодолеть за счет использования специальных бирок, поставляемых фирмами-производителями, которые показывают, что животному имплантирован микрочип. Важно также помнить, что какой-либо один способ идентификации домашних животных не обеспечивает 100%-ной гарантии, поскольку любая система может выйти из строя. Вероятность возвращения потерявшегося животного своему законному хозяину значительно увеличивается в случае использования электронных систем в сочетании с другими методами идентификации.

Литература

- Ingwersen W: To chip or not to chip. *TRENDS Magazine* (American Animal Hospital Association), February/March 12:6, 1996.
A review of the evolution of microchip technology, its implementation and standardization efforts, concentrating on companion animals in North America. Olson P: *Microchip technology: Coming of age.* SHOFTALK (American Humane Association) 14:1, 1996. *A review of the implementation of microchip technology in the context of issues specific to the shelter environment.*

Интенсивная терапия и реанимация

Ниши Дхупа

РОБЕРТ ДЖ. МЭРТО

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Особенности интенсивной терапии и реанимации кошек	142
Дифференциальная диагностика отклонений от нормы при лечении критических состояний	149
Лабораторные исследования в отделении интенсивной терапии	154
Измерение содержания лактата: значение для диагностики, терапии и прогнозирования	157
Коллоидная осмометрия	161
Методы оперативного доступа к сосудам	164
Методы внутривенной анестезии при оказании неотложной помощи и лечения критических состояний	167
Эпидуральная анальгезия	172
Коллоиды: рекомендации по применению	178
Микроэнтеральное питание	184
Терапия шока	189
Восстановление сердечной деятельности и дыхания с применением прямого массажа сердца	197
Дефибрилляция	200
Интоксикация альфа- и бета-агонистами	204
Торакоскопия	208
«Острый живот»: обследование и экстренная терапия	211
Расширение-заворот желудка	216
Неотложная помощь при открытых переломах	223
Острая почечная недостаточность	227
Черепно-мозговая травма	233
Лечение острого повреждения спинного мозга	243
Диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания	247
Нитропруссид натрия: способы применения и меры предосторожности	253
Трансвенозная электрокардиостимуляция	256
Распространение бактерий: клинические проявления и профилактика	260

Особенности интенсивной терапии и реанимации кошек

РЕБЕККА КИРБИ

Элки Радлофф

Ванда Вилсон

Ласковая, независимая, гордая, загадочная, непредсказуемая — все это относится к кошке. В течение многих веков кошка была загадкой для человека. Во времена Древнего Египта кошку считали и домашним животным, и символом божества. Многие художники, включая Рембрандта, Пикассо, Ренуара, увековечили индивидуальность кошки. В настоящее время общепризнанным считается, что у кошек неровный, непредсказуемый характер. Кроме того, реакция кошек на болезнь и терапию постоянно создает проблемы для ветеринаров. В критических ситуациях кошка очень сильно отличается от собаки.

И кошки и собаки могут болеть одними и теми же болезнями. Однако клинические признаки могут проявляться по-разному. Панкреатит может вызвать у кошки анорексию и сильную гипотензию и гипотермию. В то же время, у нее не будет рвоты или явной боли в животе, типичных для собаки. Симптомом болезни сердца у кошки в большей степени является паралич задних конечностей, нежели респираторный дистресс-синдром (расстройство дыхания). Широко распространенные у собак заболевания желез внутренней секреции, такие как гиперкортицизм и гипокортицизм, у кошек встречаются редко. У кошек наблюдаются заболевания и вирусные инфекции, которые встречаются практически только у этого вида животных, например, гипертиреоз, астма, заболевание нижней части мочевыводящих путей, вирус лейкемии кошек и заболевания, связанные с вирусом иммунодефицита.

Многие особенности интенсивной терапии и реанимации типичны только для кошек. Наиболее заметными проблемами являются физиологическая реакция на шок, методы реанимации, а также способы контроля за состоянием пациентов. Часто возникает необходимость в реанимации, проведении поддерживающей терапии и стабилизации состояния кошки в течение продолжительного периода времени перед началом или в течение курса радикальной терапии. Сопротивление врачу или агрессия может ослабить животное или создать угрозу для его жизни. Для достижения оптимальных условий терапии требуется тщательно выбирать методы диагностики, контроля за состоянием животного, терапии и поддерживающего лечения.

Решить основные проблемы, связанные с лечением кошек в критическом состоянии, позволит так называемое «правило 20» (таблица 1; Kirby, 1995).

ЛЕЧЕНИЕ КОШЕК В ТЯЖЕЛОМ СОСТОЯНИИ

Шок и перфузия

При гипотензии реанимация кошек затрудняется. В отличие от животных других видов, для которых характерна тахикардия, у кошек при гипотензии в большинстве случаев частота сердечных сокращений является нор-

мальной или снижается. Обследование кошек с постоянно сниженным артериальным давлением (значение систолического кровяного давления, измеренное методом ультразвуковой диагностики, составило менее 90 мм рт.ст.) в медицинском учреждении, сотрудниками которого являются авторы данной статьи, показало, что у большинства кошек была нормальная или сниженная частота сердечных сокращений. Частота сердечных сокращений кошек с нормальным артериальным давлением, доставленных в отделение интенсивной терапии и реанимации, составляла 165–240 ударов в минуту. Минутный объем сердца зависит от сократительной способности миокарда и частоты сердечных сокращений. Таким образом, компенсаторная реакция на шок притуплена. Гипердинамические, симпатомиметические признаки шока, свойственные для животных других видов, у кошек, как правило, не отмечаются. Как правило, шок проявляется у них в нормальной или пониженной частоте сердечных сокращений, сильной гипотермии ($\leq 98^{\circ}\text{F}$), слабом или непрощупываемом периферическом пульсе и глубокой депрессии. Слизистые оболочки приобретают серый или белый цвет, а время обратного наполнения капилляров значительно замедляется. Развитию гипотермии способствует брадикардия и сокращение минутного объема сердца. В то же время гипотермия усиливает брадикардию за счет угнетения синусного узла.

Доступ к сосудам

Практический опыт авторов показывает, что долговременный доступ к сосудам лучше всего удастся получить

Таблица 1. 20 пунктов контроля состояния кошки

Водный баланс
Онкотическое давление
Глюкоза
Электролиты
Оксигенация и вентиляция
Уровень сознания
Кровяное давление
Частота сердечных сокращений/ритм/ сократительная способность
Альбумин
Коагуляция
Эритроциты/гемоглобин
Функция почек
Иммунологический статус/доза антибиотиков/лейкоциты
Перистальтика желудка и кишечника и целостность слизистых оболочек
Дозировка лекарственных препаратов и метаболизм
Корм
Снятие боли
Заботливое обращение/контроль температуры
Обработка ран/перевязка
Ласковое обращение

См.: Purvis D, Kirby R: Systemic inflammatory response syndrome: Septic shock. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:1225, 1994.

через медиальную вену сафена. В краниальном направлении вводят длинные гибкие внутривенные катетеры, пока конец катетера не окажется в брюшной полости вены. Практика показывает, что значение центрального венозного давления, измеренное в этом месте, соответствует значению кровяного давления в грудной полости вены. Кроме того, взятие проб крови можно производить из катетера. Такой метод позволяет избежать стресса, который кошка будет неизбежно испытывать при венопункции, когда ее приходится удерживать силой.

Водный баланс и коллоидное онкотическое давление

Объем циркулирующей крови у кошки составляет 66 мл/кг, а у собаки — 90 мл/кг (*Kohn, 1992*). Если недостаточный внутрисосудистый объем приводит к плохой перфузии, можно применять кристаллоиды со скоростью 45–66 мл/кг/ч. Однако проведение реанимационных мероприятий только с использованием кристаллоидов часто приводит к накоплению значительного количества жидкости в легких и плевральной полости. Возникающая вследствие этого гипоксемия может усилить шок.

Для реанимации кошки в случае гиповолемического шока лучше всего использовать комбинацию кристаллоидов и коллоидов. Изотонический кристаллоидный раствор вводят быстро в дозе 10–20 мл/кг. Поскольку быстрое внутривенное введение гетакрахмала (*Геспан, DuPont*) вызывает у кошек рвоту и гипотензию, этот препарат вводят в течение 5–10 минут в дозе 5 мл/кг. Указанную дозу вводят повторно с интервалом 5–10 минут, пока среднее системное артериальное кровяное давление не достигнет по меньшей мере 60–80 мм рт. ст., а центральное венозное давление — 6–8 см вод. ст. (что обеспечивает адекватную функцию сердца и почек). После этого кошке производят внутривенное введение гетакрахмала с постоянной скоростью в дозе 10–40 мл/кг в день. Кристаллоиды вводят в минимальной дозе, необходимой для поддержания системного артериального кровяного давления и объема циркулирующей крови.

Большой объем жидкости, который, как правило, требуется для проведения первоначальных реанимационных мероприятий и поддержания объема циркулирующей крови и кровяного давления, может привести к внезапному увеличению внутрисосудистого объема и отеку легких. Эту проблему можно предотвратить за счет постепенного уменьшения объема вводимой жидкости после стабилизации центрального венозного давления и системного артериального кровяного давления в течение 1–2 часов после введения первоначального объема. При сильном увеличении внутрисосудистого объема для предотвращения проявления клинических признаков следует уменьшить скорость введения кристаллоидного раствора, прекратить введение коллоидов и применить внутривенно фуросемид (*Лазикс, Hoechst*) в дозе 2–4 мг/кг.

У кошек с синдромом системной воспалительной реакции обычно происходит уменьшение объема внутрисосудистой жидкости с потерей молекул альбумина через капилляры. При проведении поддерживающей инфузионной терапии в случае, если концентрация альбумина становится менее 2,0 г/дл, прибегают к свежемороженой плазме (10–15 мл/кг).

Глюкоза

Реакция кошек на стресс часто приводит к кратковременной гипергликемии. В этом случае следует провести повторное обследование пациента, чтобы исключить возможность сахарного диабета. Концентрацию глюкозы в крови необходимо поддерживать на уровне 100–200 мг/дл. Жидкости, содержащие декстрозу, вводить не следует. С другой стороны, необходимо тщательно наблюдать за кошками с постоянно сниженным артериальным давлением, поскольку у них может развиваться гипогликемия. Для замещения глюкозы можно вводить внутривенно 50%-ный раствор декстрозы в дозе 0,25–0,5 г/кг, а затем добавить 2,5%-ный раствор в состав поддерживающей жидкости.

Электролиты

У находящихся в критическом состоянии кошек часто наблюдается изменение концентрации калия. Если кошкам с почечной недостаточностью давать корм, способствующий повышению кислотности, содержащий большое количество белка и незначительное количество магния, то у них может развиваться гипокалиемическая полимиопатия (*Chew, 1994*). У некоторых кошек с хронической почечной недостаточностью из организма выводится большое количество калия, поэтому им требуется дополнительное введение калия пероральным путем в течение длительного времени. При гипокалиемии может наблюдаться вентрофлексия шеи и общая слабость. Однако эти признаки проявляются не всегда. Из этого вытекает необходимость измерения концентрации калия в сыворотке и добавления в состав поддерживающих растворов для внутривенного введения: по мере необходимости — хлорида калия (в дозе 5–20 ммоль (мЭкв) KCl/250 мл жидкости).

Может отмечаться также и гиперкалиемия. Частота сердечных сокращений не является выраженным симптомом гиперкалиемии у кошек. У котят с закупоркой мочевыводящих путей и концентрацией калия в сыворотке более 10 мЭкв/л наблюдалась нормальная и учащенная частота сердечных сокращений. Если у кошки отмечается брадикардия (≤ 120 ударов в минуту), вызванная гиперкалиемией, в некоторых случаях у врача остается всего лишь несколько минут, чтобы принять необходимые меры для предотвращения сосудистой недостаточности и смерти. Для спасения жизни животного можно ввести внутривенно: обычный инсулин (*Хумулин-R, Lilly*) в дозе 0,2–0,4 Ед/кг вместе с 2 г глюкозы, бикарбонат натрия в дозе 0,5–1 мЭкв/кг или медленно вводить 10%-ный раствор глюконата кальция в дозе 0,2–1,5 мл/кг.

Гипофосфатемия, которая может вызвать гемолиз эритроцитов и снижение энергетических запасов, чаще всего наблюдается у кошек с анорексией на начальном этапе дополнительного питания. Требуется тщательный контроль за гематокритным числом и цветом сыворотки. По мере необходимости назначается заместительная терапия (фосфат калия или натрия внутривенно в дозе 0,01–0,06 ммоль/кг/ч).

Оксигенация и вентиляция

Дополнительная подача кислорода необходима при возникновении проблем с перфузией или вентиляцией. Для кошек лучше всего подходит носовая (назальная) канюля

или специальная маска. Наблюдение за характером дыхания пациента может помочь определить проблемное место, что во многих случаях позволяет провести вмешательство, не прибегая к методам диагностики, вызывающим у животного стресс (таблица 2). При дополнительной подаче кислорода может потребоваться внутривенное или внутримышечное введение слабого седативного средства, например, буторфанолола (Торбужестик, *Fort Dodge*) в дозе 0,2–0,4 мг/кг.

У кошек с сильно затрудненным дыханием необходимо контролировать состояние дыхательных путей и вентиляции на самых ранних стадиях, а также использовать интубацию и вентиляцию 100%-ным кислородом с положительным давлением. Не теряйте времени, пока у таких животных не начнется агония! У кошек с субклинической (бессимптомной) повышенной бронхиальной чувствительностью клинические признаки астмы могут развиваться под воздействием стресса, вызванного болезнью, или в результате сопутствующих заболеваний сердца и легких.

У кошек с синдромом системной воспалительной реакции вследствие проникновения через капилляры и снижения функции миокарда может развиваться отек легких и выпот в плевральную полость. Видимые клинические признаки проявляются только на поздних стадиях развития отека. Поначалу у кошки учащается дыхание и характерно изменяется цвет слизистых оболочек. При аускультации грудной клетки слышны более громкие звуки, чем обычно, а иногда и шум трения плевры. Если при аускультации слышны сильные шумы, это свидетельствует о том, что отек легких находится в тяжелой стадии.

Снижение психической активности

При снижении уровня психической активности (сознания) у кошек их необходимо немедленно обследовать на

гипотензию, гипераммониемию и гипогликемию. Необходимо также изучить возможность наличия и других проблем, таких как гиперосмолярный синдром, гипоксемия, недостаточность тиамина, гипокалиемия и наличие метаболических токсинов в связи с печеночной или почечной недостаточностью. Проводят лечение с целью устранения провоцирующей причины и осуществляют тщательный контроль за состоянием кошки. Рвота и латентная аспирация могут вызвать вазовагусную остановку дыхания или сердца.

Кровяное давление

Сравнение методов косвенного измерения кровяного давления у кошек показало, что наиболее точные данные можно получить при помощи доплеровского метода (*McLeish, 1977*). Если гипотензию или недостаточную перфузию не удастся нормализовать за счет восстановления внутрисосудистого объема, необходимо обследовать животное на предмет потери жидкости, гипогликемии, гипоксемии, дисфункции сердца, длительной гипотермии и брадикардии, аритмии сердца, нарушения электролитного баланса, тампонады сердца (полости перикарда) и заболевания ствола мозга. Если персистирующую гипотензию нельзя объяснить этими осложнениями, необходимо измерить объем циркулирующей крови, поступление кислорода, оценить эффективность мер по снятию боли, исследовать функцию сердца и, в зависимости от показаний, назначить необходимый курс терапии, например, сосудосуживающую терапию.

На серийных эхокардиограммах, полученных авторами при обследовании кошек с персистирующей гипотензией и синдромом системной воспалительной реакции, видны расширение левого желудочка сердца и снижение сократительной способности во время обострения гипотензивных стадий синдрома. Несмотря на улучшение функции сердца, по мере выздоровления может потребоваться в течение некоторого времени положительная миотропная поддерживающая терапия (добутамин внутривенно в дозе 1,0–5,0 мкг/кг/мин.). Добутамин у кошек вызывает неблагоприятные реакции. Примерно через 24 часа после начала введения начинаются приступы судорог. Для снятия судорог можно использовать диазепам вплоть до прекращения применения добутамина. В идеальном случае следует контролировать состояние этих пациентов путем измерения артериального кровяного давления, а также посредством серийных эхокардиограмм. Если у кошки с постоянно сниженным артериальным давлением обнаружена кардиопатия, обусловленная гипертрофией, то назначение ей добутамина без тщательного обследования может быть фатальной ошибкой.

Если при адекватном внутрисосудистом объеме и достаточной сократительной способности миокарда гипотензию не удастся снять, производят внутривенное введение допамина (*Abbott Labs*) в дозе 5–15 мкг/кг/мин, поскольку этот препарат обладает сосудосуживающим действием. Начальная доза составляет 5 мкг/кг/мин. Ее можно постепенно увеличивать на 2 мкг/кг/мин. (до 15 мкг/кг/мин), пока не удастся достичь желаемого эффекта. Когда системное артериальное кровяное давление будет стабильным в течение 2–4 часов, необходимо постепенно прекратить применение сосудосуживающих

Таблица 2. Особенности дыхания у кошек

Особенности дыхания	Место и причина
Громкое дыхание (слышно без стетоскопа) Инспираторный стридор Экспираторный стридор	Заболевания широкого отдела дыхательных путей Заболевание глотки или гортани Заболевание интраторакальной трахеи или бронхов
Учащенное, неглубокое, ровное дыхание Дыхание, при котором живот и грудь одновременно двигаются в одном и том же направлении; купол диафрагмы движется внутрь и наружу	Болезнь паренхимы
Короткое неровное дыхание При дыхании живот и грудь двигаются в противоположных направлениях; вдох и выдох короткие; купол диафрагмы неподвижен	Заболевание плевральной полости
Короткий вдох, длинный выдох, сопровождаемый движением живота Грудь и живот одновременно двигаются в одном и том же направлении; движение выдоха диафрагмы*	Заболевания узкого отдела дыхательных путей

* При тяжелом отеке легких с застоем узкой части дыхательных путей может быть в сочетании с частым, неглубоким ровным дыханием. Грудь и брюшная полость во время каждой фазы дыхания двигаются одновременно в одном и том же направлении.

препаратов, чтобы предотвратить ишемическое повреждение почек.

Наличие гипертензии у кошки можно предполагать, если систолическое/диастолическое системное артериальное кровяное давление остается стабильным на уровне не менее 160/100 мм рт.ст. (*Kobayashi et al., 1990*). Качество пульса не является достоверным симптомом заболевания. Следствием тяжелых форм гипертензии может быть ухудшение периферической перфузии, геморрагия сетчатки, отслойка сетчатки, повреждение почек, а также утолщение стенки миокарда. Необходимо определить основную причину расстройства и исходя из этого выбрать сосудорасширяющее средство. В экстренных случаях (например, при отслоении сетчатки) терапию можно начинать с амлодипина (Норваск, *Pfizer*), который дают животному через каждые 24 часа в дозе 0,625 мг.

Частота сердечных сокращений, сердечный ритм и сократительная способность

Необходимо провести тщательную аускультацию сердца с целью обнаружения шумов и экстратонов (ритм галопа), которые свидетельствуют о заболеваниях сердца. У кошки шумы в большинстве случаев можно услышать в одном месте — непосредственно левее грудины вблизи верхушечного толчка. Ритм галопа или шум могут быть прерывистыми и сильно локализованными, поэтому во время аускультации необходимо проявлять терпение и быть максимально внимательными.

Кардиомиопатия может помешать сердечно-сосудистой стабилизации при других заболеваниях. При лечении кошек с кардиомиопатией авторы придерживаются так называемого «правила 4». Кардиомиопатия может проявляться в различных формах, в том числе дилатации, гипертрофии или фиброзе эндокарда левого желудочка (также его называют ограниченным, или промежуточным). Для каждого случая характерны свои кардиодинамика и терапия, поэтому для назначения радикальной терапии требуется тщательная диагностика (см. раздел 9). Возможность кардиомиопатии необходимо исключить при наличии одного из следующих четырех клинических симптомов: 1) шумы или ритм галопа; 2) гипотермия неизвестного происхождения; 3) брадикардия неизвестного происхождения; 4) более громкие, чем обычно, или «хлопающие» звуки в легких. Часто галопирующий ритм или шум становится заметен на второй или третий день после госпитализации, по окончании восстановления объема.

Летальные случаи застойной сердечной недостаточности наблюдались у кошек с шумами или экстратонами в сердце после получения кетамина в седативных или анестетических дозах. Кетамин может увеличить системное артериальное кровяное давление и потребление миокардом кислорода. Это важно учитывать в случае развития одышки после применения кетамина. Кошкам с шумами или экстратонами неизвестного происхождения этот препарат следует назначать очень осторожно и лишь в самых необходимых случаях.

В большинстве случаев основную причину сердечной аритмии у кошек можно определить и устранить. Причиной аритмии могут быть гиперкалиемия, гипокалиемия, гипоксемия, гиперкапния, гиперкальциемия, гипокальциемия, ацидоз, гипомагниемия, кардиомиопатия

или эндогенные токсины, образующиеся вследствие недостаточности внутренних органов, в том числе печени или почек. В любом случае лучше всего устранять основную причину, а не назначать паллиативную терапию с применением только препаратов, снимающих аритмию. Во многих случаях на первом этапе целесообразно обеспечить дополнительную подачу кислорода и хлорида калия. В редких случаях для лечения тахикардии желудочков необходимо использовать средство против аритмии. При этом особое внимание необходимо уделять правильной дозировке препаратов для кошек (лидокаин внутривенно в дозе 0,25–1 мг/кг в течение пяти минут; прокаинамид внутривенно в дозе 2–8 мг/кг в течение пяти минут).

В критическом состоянии у кошек может наблюдаться усиление вагусного тона, вследствие чего такие кошки становятся в значительной степени подвержены опасности остановки дыхания и сердца. Такая проблема может наблюдаться при рвоте и затруднениях при дефекации и мочеиспускании. Перед проведением мероприятия по восстановлению сердечной деятельности и дыхания необходимо произвести диагностику и принять необходимые меры, например, для подавления рвоты и тщательного контроля за частотой сердечных сокращений.

Коагуляция

Значение времени коагуляции — активированного времени свертывания крови, протромбинового времени (времени Квика) и активированного частичного тромбопластинового времени — у кошек обычно меньше, чем у собак, поэтому в отношении них необходимо руководствоваться отдельными значениями нормального времени коагуляции. У кошек может развиваться гиперкоагуляция при замедлении кровотока и синдроме системной воспалительной реакции. Поэтому кошек, находящихся в критическом состоянии, необходимо тщательно обследовать на предмет возможного снижения числа тромбоцитов и уровня антитромбина. По мнению авторов, активность антитромбина, превышающая 90%, является нормальной для кошки. Если уровень антитромбина составляет менее 60%, необходимо для его замещения вводить плазму.

На активность тромбоцитов может оказывать отрицательное влияние глубокая гипотермия, а также применение некоторых лекарственных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных средств или цефалоспоринов). Наиболее часто встречающимся симптомом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (генерализованного тромбгеморрагического синдрома) является неспособность к образованию плотного сгустка в пробирке. В некоторых случаях наблюдается петехия, экхимоз и подкожные кровоизлияния. Для лечения симптома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и устранения провоцирующей причины производят переливание плазмы или цельной крови с целью замещения факторов свертывающей системы крови и антитромбина, а также вводят гепарин (первая доза 100 Ед/кг подкожно, а затем через каждые 8 часов подкожно по 50 Ед/кг). Для возмещения факторов VIII и V требуется свежемороженая плазма и свежая цельная кровь. Для восполнения тромбоцитов требуется свежая цельная кровь или насыщенная тромбоцитами плазма.

Кошки с кардиомиопатией предрасположены к образованию тромбов в левом предсердии или тромбоэмболии в периферических артериях. Показанием для применения антикоагулянтов является наличие на эхокардиограмме экзогенного «дымчатого» тромба в левом предсердии или периферического тромбоэмбола. В этом случае назначают варфарин (Кумадин, *DuPont*) перорально через каждые 24 часа в дозе 0,5 мг. Кроме того, в течение первых 72 часов лечения варфарином применяют гепарин внутривенно через каждые 8 часов в дозе 100 МЕ/кг. Применение антикоагулянтов заканчивают, когда значение РТ превысит нормальное в 1,5–2 раза. Практика показывает, что тромболитическая терапия (стрептокиназа) дает смешанные результаты.

Концентрация эритроцитов/гемоглобина

Частое взятие проб крови у кошек, находящихся в критическом состоянии, могут вызвать ятрогенную анемию, при которой на 3–4-й день госпитализации возникает необходимость переливания крови. Для уменьшения количества забранной крови можно использовать специальные пробирки для взятия проб крови и анализа гемокультуры, предназначенные для маленьких детей. Для взятия аликвотных проб сыворотки с целью проведения на месте биохимического анализа можно использовать микрогематокритные пробирки.

Основными группами крови у кошек являются А, В и АВ. У кошек с эритроцитами группы В имеются сильные, естественные антитела к А. У менее чем 30% кошек с эритроцитами группы А есть антитела к В, а у кошек с эритроцитами группы АВ отсутствуют антитела к другим типам крови. При переливании кошкам с эритроцитами группы В крови группы А возможна неблагоприятная реакция, поэтому перед началом переливания необходимо пробовать кровь на перекрестную совместимость.

Существуют и другие особенности эритроцитов крови кошек. Длительность жизни эритроцитов у кошек составляет всего два дня. Типичным является образование так называемых «монетных столбиков» (неустойчивых агрегатов эритроцитов), которое можно ошибочно принять за агглютинацию эритроцитов. Ретикулоциты бывают двух типов — точечные и сборные. Сборные эритроциты (крупная агрегация рибосом) вызревают в точечные ретикулоциты (небольшие отдельные включения). Продолжительность жизни точечных ретикулоцитов больше, чем у сборных (10–12 дней по сравнению с 12 часами). При подсчете уточненного процентного содержания ретикулоцитов следует учитывать как сборные, так и точечные ретикулоциты. Большое количество сборных клеток свидетельствует об активной регенерации, а наличие точечных ретикулоцитов говорит о кумулятивной регенерации (*Tvedten, 1989*). Если регенеративная анемия становится нерегенеративной, при этом может наблюдаться большое количество точечных ретикулоцитов и отсутствие сборных ретикулоцитов. В этом случае необходимо повторно исследовать морфологию и характеристики ретикулоцитов.

Вследствие возникающих в процессе окисления физиологических нагрузок эритроциты у кошек часто содержат тельца Хайнца. Эти эритроциты очень чувствительны к окислению гемоглобина под воздействием болезни и лекарственных средств, таких как метиленовый

синий, ацетаминофен, бензокаин и пропилтиурацил. Макроцитно-нормохромные эритроциты без ретикулоцитоза характерны для миелолифферативных расстройств, связанных с вирусом лейкемии кошек. *Hemabartonella felis* может рецидивировать у кошек, подверженных стрессам в результате болезни, и вызывать гемолитическую анемию. Нормоцитарно-нормохромная анемия обычно развивается у кошек, находящихся в тяжелом состоянии. Если тяжелая форма анемии вызвана хронической почечной недостаточностью, показана терапия рекомбинантным эритропоэтином (Эпоген, *Amgen*), предназначенным для лечения людей (каждые 48 часов подкожно или внутривенно в дозе 100 Ед/кг, пока гематокритное число не достигнет 30%, затем через каждые 7 дней в дозе 100 Ед/кг). Как правило, поддерживающую терапию (еженедельно) назначают через 4–12 недель. Способность сыворотки вступать в реакцию связывания с железом должна быть достаточной для выработки новых эритроцитов. Может потребоваться дополнительное введение железа.

Функция почек

У старых кошек часто встречается хроническая почечная недостаточность. Неспособность создания достаточной концентрации мочи приводит к истощению объема и потере калия. Гиперфосфатемия может вызвать гиперпаратиреоз и гипокальциемию. Широко распространенными клиническими симптомами являются анорексия и хроническая анемия. Почечная гипертензия может осложнить реанимацию.

Длительная гипертензия, гипотензия или продолжительная реанимация посредством введения сосудосуживающих препаратов в больших дозах может привести к ишемии почек и острой почечной недостаточности. В связи с этим при гипотензии необходимо как можно быстрее восполнить объем, тщательно контролировать состояние животного в связи с возможностью гипертензии и постараться как можно быстрее отказаться от применения сосудосуживающих препаратов. Для поддержки клубочковой фильтрации и функции почек можно методом капельного введения (CRI) вводить маннитол (внутривенно в дозе 0,1 г/кг), фуросемид (внутривенно в течение 4 часов в дозе 1–2 мг/кг/ч) и допамин (внутривенно в дозе 1–3 мкг/кг/мин.)

Иммунологический статус

Широко распространенными причинами подавления иммунитета являются вирусные (вирус лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек, панлейкопения кошек), протозойные (токсоплазмоз) и бактериальные инфекции (грамположительные и грамотрицательные). Вирус лейкемии кошек может вызвать иммунодефицит за счет нарушения функции лимфоцитов (*Olsen and Krakowka, 1984*). Вирус иммунодефицита кошек может вызвать иммуносупрессивные клинические синдромы только при наличии интеркуррентных микроорганизмов или других ингибирующих факторов. Если у кошки обнаружены условно-патогенные микроорганизмы, а также хронические или рецидивирующие заболевания, необходимо провести анализ на эти вирусы. При поражении тяжелобольных кошек, пораженных этими вирусами, лечение может быть трудным и длительным.

Хронические заболевания, связанные с повышением температуры и нейтропенией, могут также быть следствием токсоплазмозной инфекции. Титры IgM сыворотки могут свидетельствовать о наличии активной инфекции. Ответная реакция организма обычно наблюдается после применения клиндамицина (Антироб, *Upjohn*) перорально через каждые 12 часов в течение 2–3 недель в дозе 25 мг/кг.

В случае инфекционных заболеваний, вызванных микроорганизмами, при выборе антибиотиков лучше всего руководствоваться результатами анализа микробиологической культуры и определения чувствительности к антибиотикам. Кроме того, следует учитывать способность организма тяжелобольной кошки метаболизировать и выводить антибиотик, а также потенциальные нежелательные побочные эффекты лекарственного средства. Как правило, на первом этапе, пока не получены результаты анализа культуры, выбирают для внутривенного введения антибиотик широкого спектра действия. Внутривенную инъекцию делают медленно. Если первые данные показывают, что речь идет о резистентных микроорганизмах, необходимо исследовать возможность наличия *Mycobacterium*, *Mycoplasma* и бактерий L-формы.

Бактерии L-формы и *Mycoplasma* представляют собой формы микроорганизмов, лишенные клеточной оболочки. Микроорганизмы L-группы обычно проникают в рану и хирургические разрезы, что часто приводит к дермальным абсцессам, целлюлиту и полиартриту. *Mycoplasma*, как правило, вызывает вторичные респираторные инфекции. В этих случаях обычные антибиотики, включая цефалоспорины, неэффективны. Диагностика инфицирования микроорганизмами L-формы и *Mycoplasma* затруднена из-за проблем, связанных с выделением или идентификацией этих бактерий путем анализа микробиологической культуры и световой микроскопии. Для лечения заболевания, вызванного этими микроорганизмами, через каждые 12 часов применяют перорально доксициклин в дозе 5 мг/кг. После прекращения выделений или проблем с дыханием применение этого средства продолжают в течение 1 недели.

При лечении старых кошек необходимо также иметь в виду наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать развитию иммуносупрессии, вследствие чего животные дольше находятся в отделении интенсивной терапии и реанимации. Необходимо также исследовать возможность не только хронических инфекционных заболеваний, но и таких, как гипертиреоз, воспаление кишечника, почечная недостаточность, сахарный диабет и болезни зубов.

ДОЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И МЕТАБОЛИЗМ

Во многих случаях дозы лекарственных препаратов для кошек определялись на основании данных о применении этих лекарств при лечении собак. Отношение площади поверхности тела к массе тела у кошек больше, чем у собак, поэтому определение доз методом экстраполяции может быть неточным.

Печень играет ключевую роль в метаболизме многих лекарственных средств в организме кошки, для которого характерен ряд особенностей. Липидорастворимые лекарственные средства (морфин, хлорамфеникол, ас-

пирин, примидон, ацетаминофен, фенолы, барбитураты, бензодиазепины, пропофол) необходимо перед выведением из организма преобразовать в водорастворимые промежуточные продукты. У кошек печенью не вырабатываются многие глюкурониловые трансферазы, которые обычно способствуют конъюгации и выделению этих лекарственных веществ. Эти вещества или метаболиты могут накапливаться в токсических дозах. У кошек также иногда отмечается энтерогепатическая рециркуляция, которая может оказывать влияние на кумулятивную концентрацию в плазме некоторых препаратов, например, дигоксина. В печени у кошек происходит также ацелирование лекарственных средств, что ускоряет выведение таких препаратов, как гидралазин и дилтиазем.

Многие опубликованные в литературе рекомендации по дозировке лекарственных препаратов основаны на их концентрации в крови и клинических признаках токсичности. К сожалению, имеется недостаточно информации о метаболических реакциях, необходимых для преобразования лекарственных средств и выведения их из организма кошек. Содержащиеся в ветеринарной литературе рекомендации относительно дозировки лекарственных средств, применяемых для лечения кошек, часто основаны на клинической практике и отдельных исследованиях. При назначении *любого* лекарственного средства необходимо убедиться в том, что дозировка, способ применения и интервал между приемами являются безопасными и эффективными.

КОРМА

По своей природе кошки относятся к плотоядным, поэтому им не нужны углеводы, но требуется большое количество белка, содержащегося в мясе. Для роста и развития котят нужно на 50% больше белка, чем щенкам. Взрослым кошкам для обеспечения жизнедеятельности требуется в 2 раза больше протеина, чем собакам.

Кошкам необходим *аргинин*, который должен поступать с пищей. Он нужен для нормального синтеза протеина и детоксификации аммиака. В кишечнике домашних кошек отсутствует синтаза пирролин-5-карбоксилата, необходимая для выработки орнитина, из которого затем образуется аргинин. Аргинин является промежуточным соединением цикла биосинтеза мочевины и способствует превращению аммиака в мочевины. Вследствие анорексии или при отсутствии в пище аргинина у кошек может развиваться тяжелая форма гипераммониемии (*Morris and Rogers, 1978*). Аргинин также играет важную роль и в другом отношении. В частности, он усиливает секрецию гормонов эндокринными железами, улучшает задержку азота, является необходимым компонентом для образования окиси азота, уменьшает потерю азота у пациентов после операции, увеличивает отложение коллагена в ранах, активизирует функцию Т-лимфоцитов и способствует росту лимфоцитов (*Babul and Hurson, 1994*).

В корме для кошек должен также содержаться *таурин*. Организм кошки не может синтезировать таурин из других родственных ему соединений, поступающих с пищей, чтобы компенсировать неизбежные потери через кишечник. Для синтеза солей желчных кислот у кошек используется только таурин (в отличие от собак, у кото-

рых может для этих целей использоваться глицин), поэтому у кошек происходит неизбежная потеря таурина вместе с выводимыми из организма солями желчных кислот. Практика показывает, что недостаток таурина приводит к кардиомиопатии вследствие дилатации и дегенерации сетчатки.

В организме кошек бета-каротин не может превращаться в активный витамин А (ретинол). В слизистой оболочке кишечника у кошек отсутствуют энзимы диоксигеназы, расщепляющие молекулы бета-каротина и превращающие их в альдегид витамина А (ретиноль). Необходимо, чтобы кошка получала вместе с пищей или другим путем препараты витамина А. Если ей давать с пищей или вводить внутривенно бета-каротин, это не сможет предотвратить развитие недостаточности витамина А, следствием которого является слепота.

Ввиду того, что в организме кошек триптофан не преобразуется в ниацин, потребность кошки в *ниацине* приблизительно в четыре раза превышает потребность собаки в этом веществе. Ткани тела животных содержат большое количество ниацина, и обычно для удовлетворения потребности в нем достаточно давать кошке пищу с большим содержанием мяса.

В корме для кошек должна присутствовать также *арахидоновая кислота*, поскольку в организме кошек, в отличие от собак, она не синтезируется из линолевой кислоты. Арахидоновая кислота относится к жирным кислотам и играет важную роль в поддержании целостности клеточных стенок. Эта кислота содержится в жирах животного происхождения. Наиболее важные жирные кислоты должны составлять 1% сухого вещества корма. Недостаток жирных кислот ухудшает качество шерстного покрова и ведет к ослаблению тканей тела.

Для снижения катаболизма в тканях и предотвращения развития печеночного липидоза требуется правильно подбирать корм для тяжелобольной кошки, чтобы обеспечить удовлетворение потребности в необходимых питательных веществах. Следует выбирать корма на мясной основе, обеспечивающие поступление в организм животного высококачественного протеина, витамина А, тиамина и ниацина. В корме также должно содержаться достаточное количество таурина и аргинина. Больные кошки, а также кошки, находящиеся под воздействием стресса, охотнее поедают предварительно разогретые, ароматные корма.

СНЯТИЕ БОЛИ

Боль может проявляться у кошек в депрессии, тахикардии (редко), анорексии, возбужденном состоянии или повышенной раздражительности. Для поддержания функции сердечно-сосудистой системы и обеспечения нормального психического состояния кошки очень важно снять боль. Анальгетирующие средства и седативные препараты тяжелобольным кошкам лучше всего вводить постепенно, поскольку животные реагируют на эти вещества по-разному, и реакция может зависеть от нарушения функции почек и печени.

Для снятия слабой или умеренной боли первоначально внутривенно вводят буторфанол в дозе 0,2–0,8 мг/кг через каждые 2–6 часов. Для снятия острой боли эффективна комбинация инъектируемых опио-

тов — оксиморфона (*DuPont*) внутривенно в дозе 0,05–0,1 мг/кг или морфина внутримышечно в дозе 0,1 мг/кг с диазепамом, который вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг. Действие этих веществ является обратимым. При стабильной гемодинамике для снятия боли у кошек можно применять внутривенно или внутримышечно ацепромазин в дозе 0,02–0,1 мг/кг в сочетании с опиатами. Фентаниловые пластыри (*Duragesic, Janssen*), применяемые из расчета 25 мкг/ч, обеспечивают содержание лекарственного вещества в крови в терапевтических дозах примерно через 12 часов, а действие препарата продолжается до 72 часов. Кроме того, для снятия боли можно использовать индивидуально или в сочетании такие методы, как регионарная анестезия (проводниковая анестезия или введение в полости тела), эпидуральная анестезия, а также упреждающая аналгезия с использованием инъектируемых опиатов, которые применяют до начала хирургического вмешательства. При подкожном или внутривенном введении лидокаина у кошек может развиваться метгемоглобинемия и анемия телец Хайнца, поэтому необходимо тщательно подбирать правильную дозу.

ЗАБОТЛИВОЕ ОТНОШЕНИЕ ПЕРСОНАЛА

Во время проведения любых процедур при обращении с тяжелобольной кошкой обслуживающий персонал должен как можно реже удерживать животное силой. По меньшей мере два раза в день кошку вынимают из клетки для тщательного обследования. Любые изменения в физическом состоянии пациента, в том числе состоянии системы органов дыхания, могут поначалу быть малозаметными, но быстро прогрессировать.

Как правило, при любых заболеваниях у тяжелобольных кошек наблюдается гипотермия. Таких кошек первоначально следует согревать с использованием пассивных методов. Внутривенно можно вводить теплую жидкость, а кошку можно накрыть полотенцами или одеялами или поместить в специальный инкубатор. После возмещения внутрисосудистого объема можно использовать специальное одеяло с теплой циркулирующей водой. Кошка должна иметь достаточную свободу действий, чтобы она могла выбраться из-под термоодеяла во избежание получения ожогов. Нарушению терморегуляции особенно подвержены старые кошки, поэтому за их состоянием необходимо тщательно следить.

ЛАСКОВОЕ ОБРАЩЕНИЕ СО СТОРОНЫ ХОЗЯИНА

Психическому состоянию кошки часто требуется уделять не меньше внимания, чем ее физическому состоянию. Врачу следует рекомендовать хозяину регулярно навещать своего питомца. Если в клетке у кошки будут находиться знакомые предметы, то это может уменьшить стресс. Очень важно, чтобы в клетке была постоянно свежая подстилка и отдельная кормушка. Для создания более комфортных условий можно использовать одеяло и матрас. Для уменьшения страха и снятия стресса рекомендуется также установить в клетке специальный ящик, в котором кошка могла бы спрятаться, или использовать другие способы, позволяющие ей избежать визуального контакта с незнакомыми животными (в том случае, если состояние животного это позволяет).

Литература

- Babul A, Hurson M: Arginine. In: Gay S, ed: Nutrition in Critical Care. St. Louis: Mosby-Year Book, 1994, p 107.
- Chew D: Disorders of calcium and magnesium. In: Rush JE, ed: IVECCS Proceedings 1994, p 175.
- Kirby R: Septic shock. In: Bonagura J, ed: Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 139.
- Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, et al: Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. J Vet Intern Med 4:58, 1990.
- Kohn CW, DiBartola SP: Composition and distribution of body fluids in dogs and cats. In: DiBartola SP, ed: Fluid Therapy In Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 1.
- McLeish I: Doppler ultrasonic arterial pressure measurement in the cat. Vet Rec 100:290, 1977.
- Morris JG, Rogers QR: Ammonia intoxication in the near adult cat as a result of dietary deficiency of arginine. Science 199:431, 1978.
- Olsen RG, Krakowka S: Immune dysfunction associated with viral infections. Compens Cont Educ Pract Vet 6:422, 1984.
- Rogers QR, Morris JR, Freedland RA: Lack of hepatic enzymatic adaption at low and high levels of dietary protein in the adult cat. Enzyme 22:348, 1977.
- Tvedten H: Erythrocyte disorders. In: Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH, eds: Small Animal Clinical Diagnosis By Laboratory Methods. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 36.

Дифференциальная диагностика отклонений от нормы при лечении критических состояний

КЕННЕТ ДЖ. ДРОБАТС
ДЕБОРА К. МЭНДЕЛЛ

Измерение клинических лабораторных параметров имеет большое значение для успешного лечения тяжелобольных пациентов. Врачу бывает трудно поставить правильный диагноз ввиду множества отклонений от нормы в состоянии тяжелобольных пациентов, которые выявляются при клинических лабораторных анализах. В данной статье приводятся таблицы, в которых содержится ин-

формация о различных отклонениях от нормы и связанных с ними дифференциальных диагнозах. Кроме того, в таблицах содержатся комментарии по физиологическим и клиническим аспектам каждого параметра, а также приводятся наиболее распространенные причины (помечено*) отклонений от нормы, выявленных при обследовании животных в медицинских учреждениях, сотрудниками

Таблица 1. Гематологические исследования

Гематокритное число	Общий объем	Дифференциальный диагноз	II. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ (критическое значение: <50000/мкл)
I. ГЕМАТОКРИТ И ОБЩИЙ ОБЪЕМ ТВЕРДОЙ ФАЗЫ ПЛАЗМЫ			A. Дифференциальный диагноз
Увеличение (>60%)	Увеличение (>9,5 г/дл)	Дегидратация	1. Уменьшение выработки а) иммуноопосредованная б) инфекции в) лекарственные вещества г) новообразования
	Нормальный уровень	Уплотнение селезенки (у собак) Первичная или вторичная полицитемия	2. Секвестрация а) гепатомегалия б) спленомегалия в) легкие (наличие в крови эндотоксинов)
В норме	В норме	Дегидратация и гипопроотеинемия	3. Разрушение а) первичная иммуноопосредованная тромбоцитопения (вторичные причины исключаются) б) вторичная иммуноопосредованная тромбоцитопения (необходимо определить основную причину, например, инфекции, лекарственные вещества, неоплазия или системная красная волчанка)
	Уменьшение (<3,5 г/дл)	Анемия и гипопроотеинемия с дегидратацией	4. Поглощение или потери а) диссеминированная внутрисосудистая коагуляция б) кровопотери (обычно вызывают только слабо выраженную тромбоцитопению)
	Увеличение	Уменьшение выработки протеина (заболевание печени) Увеличение потери протеина (через желудочно-кишечный тракт, почки и проч.)	B. Основные моменты
Уменьшение (у собак <30%, у кошек <20%)	В норме	Анемия и дегидратация	1. Уменьшение количества тромбоцитов может объясняться снижением их выработки, увеличением поглощения, разрушением или секвестрацией
	Уменьшение	Увеличение выработки глобулина	2. При тромбоцитопении кровотечение обычно не происходит, пока количество тромбоцитов не достигнет 50000/мкл
		Хронические кровопотери	3. При иммуноопосредованной тромбоцитопении, как правило, наблюдается самое низкое количество тромбоцитов (<20000/мкл), хотя в процессе поглощения резкое снижение количества тромбоцитов наблюдается редко
		Гипергидратация	
		Кровопотери	

Таблица 1. Гематологические исследования (продолжение)

III. НЕЙТРОПЕНИЯ (критическое значение: <2500/мкл) A. Дифференциальный диагноз 1. Усиление секвестрации или поглощения A) Чрезмерное увеличение количества бактерий Б) Эндотоксемия (наличие в крови эндотоксинов) В) Вирусная инфекция Г) Анафилаксия 2. Уменьшение выработки A) Вирусные инфекции (парвовирус собак, вирус панлейкопении кошек, вирус лейкемии кошек) Б) Лекарственные вещества (в особенности химиотерапевтические средства) В) Эстроген Б. Основные моменты 1. Основными причинами нейтропении является уменьшение выработки, секвестрация или поглощение 2. Нейтропения особую опасность представляет для иммунологического статуса организма	IV. НЕЙТРОФИЛИЯ (критическое значение: >35000/мкл) A. Дифференциальный диагноз 1. Воспаление 2. Инфекция 3. Физиологическая реакция на стресс 4. Гипоксия 5. Увеличение количества глюкокортикоидов (экзогенного или эндогенного происхождения) 6. Неоплазия 7. Регенеративная анемия Б. Основные моменты 1. Основную опасность при увеличении числа нейтрофильных гранулоцитов представляет инфекция, как системная, так и местная
---	---

Таблица 2. Электролиты сыворотки

I. ГИПОНАТРИЕМИЯ (критическое значение: <125 ммоль/л) A. Дифференциальный диагноз 1. Диарея* 2. Гипоадренокортицизм* 3. Почечная недостаточность 4. Снижение содержания калия 5. Нефротический синдром 6. Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона 7. Гипотиреоз 8. Первичная полидипсия 9. Уменьшение объема жидкости (рвота, диарея, полиурия)* 10. Сердечная недостаточность* 11. Гиперволемия (введение слишком большого объема жидкости) 12. Метаболический ацидоз 13. Кетонурия 14. Гипергликемия* 15. Псевдогипокортицизм (инфицирование <i>Trichuris trichiura</i>) 16. Введение гипертонического вещества (маннитол) 17. Гиперлипидемия (псевдогипонатриемия)* 18. Гиперпротеинемия (псевдогипонатриемия) Б. Основные моменты 1. Изменения в концентрации натрия вызваны главным образом изменениями в распределении свободной воды, ее потерей или поступлением 2. При гипонатриемии практически всегда наблюдается превышение задержки воды по сравнению с задержкой натрия 3. Клинические симптомы зависят от скорости развития гипонатриемии и степени ее тяжести 4. В первую очередь поражается центральная нервная система. Это происходит вследствие отека головного мозга (симптомами могут быть как мягкие формы депрессии, так и ступор, кома или приступы судорог) 5. Быстрая коррекция гипонатриемии может привести к обезвоживанию центральной нервной системы и демиелинизации варолиева моста	Б. Основные моменты 1. Изменения в концентрации натрия вызваны главным образом изменениями в распределении свободной воды, ее потерей или поступлением 2. При гипернатриемии в результате задержки натрия может накапливаться избыточное количество воды. При потере воды увеличивается содержание натрия, именно эта причина является наиболее распространенной 3. Считается, что гипернатриемия не угрожает пациентам, имеющим постоянный доступ к воде, которую они могут пить 4. Клинические симптомы зависят от скорости развития гипернатриемии и степени ее тяжести 5. Главным образом поражается центральная нервная система. Симптомами может быть как легкая депрессия, так и ступор, кома или приступы судорог 6. Быстрая коррекция хронической гипернатриемии может привести к отеку головного мозга
II. ГИПЕРНАТРИЕМИЯ (критическое значение: >160 ммоль/л) A. Дифференциальный диагноз 1. Потери воды с незначительной потерей натрия A) испарения при дыхании (гипертермия, заболевания органов дыхания) Б) потери через почки (центральный несахарный диабет, нефрогенный несахарный диабет, осмотический диурез)* В) потери в желудочно-кишечном тракте (осмотическая диарея)* Г) расстройства центральной нервной системы (первичная адипсия, эссенциальная (идиопатическая) гипернатриемия) 2. Внутриклеточное перемещение свободной воды A) приступы судорог или большие физические нагрузки Б) острый некроз скелетных мышц 3. Задержка натрия A) введение жидкостей с большой концентрацией натрия или бикарбоната натрия*	III. ГИПЕРКАЛИЕМИЯ (критическое значение: >6 ммоль/л) A. Дифференциальный диагноз 1. Увеличение объема поступления A) перорально Б) внутривенно 2. Перемещение калия сквозь межклеточную мембрану A) псевдогиперкалиемия (тромбоцитоз, лейкоцитоз, гемолиз) Б) метаболический ацидоз (неорганические кислоты, лактат-ацидоз или кетоацидоз) В) недостаточность инсулина (неконтролируемый сахарный диабет) Г) катаболизм или повреждения тканей (острый некроз скелетных мышц, синдром лизиса опухоли, ишемия и последующая повторная перфузия) Д) бета-адренергическая блокада Е) дигитализм (отравление препаратами наперстянки) Ж) нервно-мышечная блокада (сукцинилхолин) 3. Уменьшение объема выделения с мочой A) почечная недостаточность* Б) обструкция мочевыводящих путей* В) разрыв мочевыводящих путей с задержкой мочи* Г) уменьшение эффективного объема Д) гипокортицизм* Е) псевдогипокортицизм (инфицирование <i>Trichuris trichiura</i> – первичная патофизиологическая причина неизвестна) Б. Основные моменты 1. Гиперкалиемия возникает вследствие трех основных причин: увеличение объема поступления калия, его перемещение сквозь межклеточную мембрану из внутриклеточного во внеклеточное пространство, а также уменьшение выведения с мочой 2. На электрокардиограмме виден срезанный зубец Т, расширенный комплекс QRS, увеличенный интервал PR, уменьшение или отсутствие зубца Р и слияние комплекса QRS и зубца Т 3. Кроме того, при гиперкалиемии могут развиваться мышечная слабость и паралич

Таблица 2. Электролиты сыворотки (продолжение)

IV. ГИПОКАЛИЕМИЯ (критическое значение: $<3,0$ ммоль/л)

А. Дифференциальный диагноз

1. Уменьшение объема поступления в организм
 - А) анорексия*
 - Б) введение жидкостей с низким содержанием калия*
2. Перемещение калия в клетки
 - А) алкалоз
 - Б) гиперинсулинемия
 - В) применение бета-адренергических агонистов
 - Г) гипотермия
3. Увеличение потери в желудочно-кишечном тракте
 - А) рвота*
 - Б) диарея*
4. Увеличение потери в мочевыводящих путях
 - А) применение диуретиков*
 - Б) чрезмерное применение минералокортикоидов
 - В) болезнь Кушинга (гиперадренокортицизм)
 - Г) метаболический ацидоз
 - Д) применение пенициллина
 - Е) болезнь почек*
 - Ж) постобструктивный диурез*
 - З) полиурия*
 - И) рвота, гипохлоремия и гиповолемия*
 - К) гипомagneмизм (пока не будет возмещен магний, может вызвать тяжелую и стойкую гипокалиемию)

Б. Основные моменты

1. Основными причинами гипокалиемии являются уменьшение объема поступления калия, его перемещение в клетки, увеличение потерь в желудочно-кишечном тракте (или почках), а также гипомagneмизм
2. Наиболее серьезными последствиями гипокалиемии являются мышечная слабость и дисфункция мускулатуры легких

V. УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ФОСФОРА

(критическое значение: >10 мг/дл)

А. Дифференциальный диагноз

1. Замедление разделения эритроцитов и сыворотки* (под воздействием внешних факторов)
2. Молодые животные*
3. Интоксикация витамином D*
4. Интоксикация холекальциферолом
5. Синдром лизиса опухоли
6. Размножение
7. Некроз тканей
8. Уменьшение выделения через почки (преренальная, ренальная и постренальная недостаточность)*
9. Разрушение костной ткани
10. Гипертиреоз кошек
11. Применение клизм, содержащих фосфаты (в особенности у кошек)

Б. Основные моменты

1. Гиперфосфатемия может вызвать ионизированную гипокальциемию, которая приводит к нервно-мышечной дисфункции и дисфункции сердечно-сосудистой системы

VI. ГИПОФОСФАТЕМИЯ (критическое значение: $<2,0$ мг/дл)

А. Дифференциальный диагноз

1. Уменьшение абсорбции в кишечнике
 - А) уменьшение поступления
 - Б) малабсорбция
 - В) рвота или диарея
 - Г) применение перорально веществ, связывающих фосфаты
 - Д) недостаток витамина D
2. Усиление выведения через мочевыводящие пути
 - А) первичный гиперпаратиреоз
 - Б) сахарный диабет*
 - В) гиперадренокортицизм
 - Г) повреждения почечных канальцев

Д) мочегонные средства

Е) применение бикарбоната натрия

Ж) жидкостный (водный) диурез

3. Перемещение во внутриклеточное пространство

- А) инсулинотерапия*
- Б) внутривенное введение глюкозы
- В) парентеральное питание*

4. Газовый (респираторный) алкалоз

Б. Основные моменты

1. Основные причины гипофосфатемии главным образом обусловлены тремя следующими проблемами: уменьшение абсорбции в кишечнике, увеличение выделения через мочевыводящие пути или перемещение фосфора в клетки
2. Тяжелая гипофосфатемия может вызвать гемолиз эритроцитов и дисфункцию центральной нервной системы
3. Тяжелая гипофосфатемия может вызвать тромбоцитопению

VII. ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ (критическое значение: <8 мг/дл)

А. Дифференциальный диагноз

1. Первичный гиперпаратиреоз*
2. Хроническая или острая почечная недостаточность*
3. Гипоальбуминемия (гипопротеинемия)
4. Острый панкреатит*
5. Эклампсия*
6. Малабсорбция в кишечнике
7. Интоксикация этиленгликолем
8. Применение клизм, содержащих фосфаты (в особенности у кошек)
9. Переливание крови (цитратная кровь)
10. Дефицит витамина D*
11. Синдром лизиса опухоли
12. Обширная травма мягких тканей
13. Острый некроз скелетных мышц
14. Гиперфосфатемия*
15. Гипомagneмизм
16. Внутривенное введение фосфатов

Б. Основные моменты

1. Кальций играет очень важную роль в обеспечении функционирования сердечно-сосудистой и нервно-мышечной систем
2. Наиболее опасными последствиями являются подергивание, атаксия и приступы судорог

VIII. ГИПОМАГНИЕМИЯ (критическое значение: $<1,5$ ммоль/л)

А. Дифференциальный диагноз

1. Внутривенное введение жидкостей с недостаточным содержанием магния*
2. Диарея*
3. Осмотическая диарея*
4. Мочегонные средства (фуросемид, тиазиды, осмотические средства)*
5. Терапия аминогликозидами
6. Терапия тикарциллином

Б. Основные моменты

1. Катионы магния стоят на втором месте после катионов калия по наличию во внутриклеточном пространстве
2. Магний является кофактором во всех ферментных реакциях, включающих АТФ
3. Магний является частью мембранного насоса, который поддерживает электрическую возбудимость нервных и мышечных клеток
4. Гипомagneмизм может быть причиной рефрактерной гипокалиемии
5. Гипомagneмизм может вызывать гипокальциемию вследствие уменьшения образования паратиреоидного гормона
6. Другими клиническими симптомами гипомagneмизма являются сердечная аритмия и мышечная слабость

* Наиболее распространенные причины

Таблица 3. Нарушения кислотно-основного равновесия

I. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ (критическое значение: $\text{HCO}_3^- < 10$ ммоль/л) A. Дифференциальный диагноз 1. Нормальный промежуток между анионами A) диарея* Б) почечная недостаточность* В) введение жидкости с большим содержанием хлоридов Г) компенсация респираторного алкалоза Д) ацидоз почечных канальцев 2. Большой промежуток между анионами A) лактат-ацидоз* Б) кетоацидоз* В) почечная недостаточность* Г) токсины (этиленгликоль, салицилаты) Б. Основные моменты 1. Наиболее важными причинами метаболического ацидоза являются почечная недостаточность, кетоацидоз, лактат-ацидоз и поступление в организм токсинов 2. Следствием тяжелого метаболического ацидоза может быть сердечная аритмия 3. При тяжелом метаболическом ацидозе может ухудшаться сократительная способность сердца (миокарда) и чувствительность к катехоламинам	3. Периферические нервно-мышечные заболевания (тяжелая форма миастении, полирадикулоневрит, ботулизм, клещевой паралич)* 4. Нарушения электролитного баланса, вызывающие мышечную слабость (тяжелая гипокалиемия или гипофосфатемия) 5. Обструкция верхней части дыхательных путей* 6. Врожденная болезнь легких* 7. Тяжелое заболевание плевральной полости* 8. Неадекватная механическая вентиляция* Б. Основные моменты 1. Двуокись углерода обычно является важным раздражителем для органов дыхания 2. Гиперкапния и респираторный ацидоз практически всегда являются следствием снижения эффективной альвеолярной вентиляции, а не увеличения выработки двуокси углерода 3. Гиперкапния при наследственном заболевании легких, по-видимому, является следствием нарушения равновесия между вентиляцией и перфузией (недостаточная вентиляция органов и тканей, в которых происходит перфузия) 4. Действие на центральную нервную систему (может наблюдаться как беспокойство, страх, тремор, так и делириозный синдром или сонливость) частично опосредовано вызванным ацидемией увеличением церебрального кровотока и внутричерепного давления 5. Следствием респираторного ацидоза может быть сердечная аритмия 6. Респираторный ацидоз может вызвать расширение периферических сосудов и гипотензию
II. РЕСПИРАТОРНЫЙ АЦИДОЗ (критическое значение: $\text{PaCO}_2 > 50$ мм рт.ст.) A. Дифференциальный диагноз 1. Индуцированное лекарственными средствами угнетение дыхательного центра (анестезирующие средства)* 2. Поражения центральной нервной системы*	

* Наиболее распространенные причины

Таблица 4. Отклонения биохимического состава сыворотки от нормы

I. УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КРЕАТИНИНА (критическое значение: $> 4,0$ мг/дл) A. Дифференциальный диагноз 1. Преренального происхождения A) обезвоживание* Б) сердечная недостаточность* В) гиповолемия* Г) септический шок* Д) травматический шок* 2. Почечного происхождения A) пиелонефрит* Б) лептоспироз* В) токсины (этиленгликоль, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, аминокликозиды) Г) неоплазия Д) врожденные расстройства* Е) травма Ж) ишемия 3. Постренального происхождения A) обструкция мочеиспускательного канала* Б) обструкция мочеточника В) разрыв мочевыводящих путей* Б. Основные моменты 1. Состав корма и катаболизм оказывают незначительное влияние на концентрацию креатинина 2. Если установлено, что увеличение содержания креатинина в сыворотке не может быть обусловлено факторами, не связанными с деятельностью почек, то это означает, что по меньшей мере 75% нефронов не функционирует 3. Увеличение уровня креатинина может быть следствием факторов преренального, почечного или постренального происхождения	4. Применение пероральным путем лекарственных веществ, вызывающих гипогликемию 5. Неонатальная гипогликемия* 6. Сильные и продолжительные приступы судорог 7. Печеночная недостаточность (последняя стадия) 8. Воздействие факторов искусственного происхождения (слишком продолжительный контакт с эритроцитами)* 9. Гипогликемия карликовых пород* 10. Гипогликемия охотничьих собак 11. Гипокортицизм 12. Гликогеноз (гликогеновая болезнь) 13. Недостаточность питания при системном заболевании (в легкой форме)* 14. Тепловой удар Б. Основные моменты 1. В нормальных условиях глюкоза является основным источником энергии для головного мозга 2. Концентрация глюкозы в крови определяется объемом глюкозы, поступающей в кровоток и выводимой из него. Основными факторами являются поступление глюкозы вместе с пищей, скорость перемещения в клетки и глюкостатическая активность печени 3. Основными гормонами, влияющими на гомеостаз глюкозы, являются инсулин и дерегулирующие гормоны глюкагон, катехоламины, гормон роста и кортизол 4. Гипогликемия в первую очередь поражает головной мозг. Симптомами могут быть как легкая депрессия, так и ступор, кома или приступы судорог 5. Если у тяжело больного пациента наблюдается даже легкая гипогликемия, необходимо его обследовать, поскольку причиной гипогликемии может быть септический процесс
II. ГИПОГЛИКЕМИЯ (критическое значение: < 60 мг/дл) A. Дифференциальный диагноз 1. Сепсис* 2. Неоплазия (инсулинсекретирующая опухоль, экстрапанкреатические опухоли)* 3. Передозировка инсулина*	III. ГИПЕРГЛИКЕМИЯ (критическое значение: > 300 мг/дл) A. Дифференциальный диагноз 1. Стресс (у кошек)* — обычно < 400 мг/дл 2. Сахарный диабет* 3. Применение кортикостероидов или гиперандрокортицизм 4. Острый панкреатит 5. Травма головы

Таблица 4. Отклонения биохимического состава сыворотки от нормы (продолжение)

6. Тяжелая гипотермия 7. Введение жидкостей, содержащих глюкозу* Б. Основные моменты 1. Стойкая гипергликемия является следствием относительной недостаточности инсулина или резистентности инсулина 2. Тяжелая гипергликемия приводит к увеличению осмоляльности сыворотки и может оказывать воздействие на центральную нервную систему 3. Глюкозурия приводит к полиурии и потере калорий вместе с мочой 4. Полиурия, вызывающая обезвоживание, может наблюдаться у животных, которые не могут пить достаточное количество воды, чтобы компенсировать потери жидкости с мочой 5. Кратковременная гипергликемия может наблюдаться при тяжелых травмах головы или других серьезных поражениях центральной нервной системы 6. Гипергликемия может оказывать вредное воздействие на головной мозг пациентов с недостаточной церебральной перфузией (кровоснабжение головного мозга)	6. Тепловой удар* Б. Основные моменты 1. 50% холестерина синтезируется в печени 2. Холестерин необходим для синтеза желчных кислот, стероидных гормонов и витамина D
IV. ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЯ (критическое значение: >4 мг/дл) А. Дифференциальный диагноз 1. Предпеченочного происхождения А) гемолиз* 2. Печеночного происхождения А) бактериальные инфекции печени Б) неоплазия* В) хронический активный гепатит Г) липидоз печени* Д) некроз печени Е) сепсис* 3. Постпеченочного происхождения А) панкреатит* Б) холецистит В) желчно-каменная болезнь (холелитиаз) Г) разрыв желчных путей (желчный перитонит) Д) неоплазия Б. Основные моменты 1. Увеличение содержания билирубина является следствием индивидуального или комбинированного воздействия факторов предпеченочного, печеночного и постпеченочного происхождения	VI. ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ А. Дифференциальный диагноз 1. Сахарный диабет* 2. Панкреатит 3. Экстрагепатобилиарная обструкция 4. Гиперкортицизм* 5. Гипотиреоз* 6. Первичная липидемия (гиперлипемия) 7. Гломерулонефрит (нефропатия с потерей белка) 8. После приема пищи Б. Основные моменты 1. Хроническая гиперхолестеринемия с гипертиреозом может привести к атеросклерозу и тромбозам 2. Гиперлипемия может затруднить измерение содержания натрия, калия, билирубина, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, амилазы, липазы и альбумина
V. ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИЯ А. Дифференциальный диагноз 1. Печеночная недостаточность* 2. Анорексия* 3. Малабсорбция* 4. Нарушение пищеварения* 5. Лимфангиэктазия или расстройства лимфатической системы	VII. УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АМИНОТРАНСФЕРАЗЫ АЛАНИНА А. Дифференциальный диагноз 1. Гепатоцеллюлярный некроз, индуцированный токсинами 2. Гипоксия печени* 3. Травма* 4. Инфекция 5. Воспаление Б. Основные моменты 1. Увеличение содержания аминотрансферазы аланина в сыворотке происходит при истечении из гепатоцитов (увеличение проницаемости или повреждение межклеточной мембраны)
	VIII. УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ А. Дифференциальный диагноз 1. Введение глюкокортикоидов или синдром Кушинга* у собак 2. Применение фенобарбитала 3. Рост или коррекция костей* 4. Гиперпаратиреоз 5. Паностит 6. Остеомиелит 7. Неоплазия 8. Обструкция желчных путей 9. Внутривеночный холестаз* Б. Основные моменты 1. Основным источником увеличения содержания щелочной фосфатазы в сыворотке является воздействие лекарственных препаратов на изоферменты, костную ткань и печень

* Наиболее распространенные причины.

которых являются авторы данной статьи. Для некоторых выявленных в лабораторных условиях отклонений от нормы авторы определили критические значения, которые приводятся в скобках. Эти значения обозначают определенную критическую концентрацию, при которой необходимо немедленно принимать соответствующие меры с целью коррекции отклонения.

Приведенные в таблицах значения являются ориентировочными, и врач должен оценивать данные анализы в контексте физиологического состояния пациента или тенденции к изменению параметра. Например, изменение уровня креатинина с 1,0 мг/дл до 3,5 мг/дл позволяет врачу сделать вывод об ухудшении функции почек у

пациента и необходимости принятия быстрых мер, несмотря на то, что данный параметр не превышает критического значения, которое составляет 4,0 мг/дл.

Литература

- Marino PL: The ICU Book. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. A practical yet comprehensive book addressing all aspects of critical care medicine.
- Rich LJ, Coles EH: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 11-16. A comprehensive list of differential diagnoses for a variety of laboratory abnormalities.
- Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. New York: McGraw-Hill, 1994. A clinical and practical book reviewing electrolyte and acid-base abnormalities.

Лабораторные исследования в отделении интенсивной терапии

МАРК Р. РЭФФИ

ЛИ С. ФОДСКАР

За последние 10 лет медицинская практика значительно усложнилась, и к врачам предъявляются все более жесткие требования. Внедрение в практику современных технологий предоставляет клиницисту разнообразные возможности диагностики и терапии, которые были неизвестны еще несколько лет назад. Характерной чертой прогресса в области диагностики и терапии является сокращение времени, которое проходит от начала исследования до получения результата. В течение нескольких десятилетий лабораторные исследования проводились централизованно. Между проведением анализов состояния пациента и получением результатов проходило много времени. Это было обусловлено сложной технологией и методиками, характеристиками химических реагентов, использовавшихся для анализов, и необходимостью подготовки квалифицированного персонала для обслуживания оборудования и проведения анализов. В последнее время прогресс в области технологии лабораторных исследований позволил переместить отдельные элементы центральных лабораторий ближе к пациенту. Это очень важная тенденция, которая позволит в перспективе решить проблемы, связанные с централизованными лабораториями. В настоящее время клиницист может получать точную информацию из лаборатории в течение минимального времени, что ранее было невозможно. Это имеет большое значение для диагностики и терапии тяжелобольных пациентов. Выигрыш во времени при диагностике и терапии может спасти жизнь пациентов, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в экстренной помощи. Также теперь во многих случаях легче контролировать реакцию организма пациента на проводимую терапию. Целью данной главы является разъяснение этой новой концепции и подробный анализ современного состояния и тенденций дальнейшего развития в этой новой области.

ЧТО ПОНИМАЕТСЯ ПОД ИССЛЕДОВАНИЯМИ В НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛИЗОСТИ ОТ ПАЦИЕНТА?

Данное понятие подразумевает проведение анализов непосредственно в том месте, где это необходимо с точки зрения медицины. В контексте данной статьи речь пойдет только о клинических лабораторных исследованиях, проводимых в непосредственной близости от пациента. Синонимами этого понятия являются такие термины, как «анализы у постели пациента» и «децентрализованные лабораторные исследования».

Осуществление данного метода стало возможным благодаря разработке и производству биодатчиков, которые измеряют установленные лабораторные параметры с использованием нецентрифугированной цельной крови. Уникальная особенность таких биодатчиков заключается в том, что для проведения анализа им не требуется хими-

ческих реагентов. Для измерения параметров необходим только физический контакт между пробой крови и биодатчиком. Разработка данной технологии упростила методику тестирования и предоставила возможность получения большего количества аналитической информации при анализе меньшего объема крови.

С развитием биодатчиков связан значительный прогресс в конструкции электронных устройств и подзаряжаемых элементов питания, которые позволили разработать портативные лабораторные приборы. Размер многих приборов, используемых для проведения анализов в непосредственной близости от пациента, не превышает размера небольшого стереомагнитофона, а некоторых приборов — мобильного телефона. Благодаря размерам и весу таких приборов легче их доставить к пациенту, чем транспортировать пациента к оборудованию.

В чем заключаются преимущества исследований в непосредственной близости от пациента? При сравнении данного метода с методами централизованного лабораторного анализа становятся явными его преимущества. Многие приборы, применяемые при использовании данного метода, являются автономными. Их не нужно подключать к внешним источникам энергии или другим приборам. Они имеют модульную конструкцию. Для анализа пробы в анализатор вставляется специальная кассета. В отличие от традиционных лабораторных исследований, для проведения исследований по данной методике требуется небольшой объем крови. Это сводит к минимуму физиологические последствия взятия большого объема крови. После анализа кассета больше не используется, что сводит к минимуму вероятность загрязнения и заражения и позволяет «освежить» биодатчик для каждого нового теста. У большинства анализаторов в кассету встроены стандартные образцы реагентов с целью калибровки (поверки) инструмента и обеспечения контроля качества до начала анализа пробы крови пациента. Реактивы и принадлежности для калибровки периодически используются для поверки прибора с целью контроля качества в соответствии со стандартами, принятыми в лечебных учреждениях для людей. И, наконец, приборы, используемые для проведения анализов в непосредственной близости от пациента, удобны в эксплуатации. С ними могут успешно работать специалисты, имеющие различные основные профессии. Наш опыт показывает, что вспомогательный персонал быстро осваивает эти приборы и играет активную роль в проведении анализов в непосредственной близости от пациента.

КАКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЖНО ПРОВЕСТИ В НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛИЗОСТИ ОТ ПАЦИЕНТА?

Приборы различных производителей имеют свои особенности и могут по-разному использоваться для про-

ведения лабораторных анализов. Как правило, система для проведения анализов в непосредственной близости от пациента предусматривает возможность измерения содержания гемоглобина, глюкозы, определения кислотно-основного баланса крови (рН, P_{O_2} , P_{CO_2} , T_{CO_2} , HCO_3 , смещение в сторону основности, расчетное насыщение гемоглобином), баланса электролитов (Na, K, Cl, Ca^{2+}) и содержания азота мочевины крови. Специализированные приборы могут осуществлять контроль за коагуляцией, включая активированное время свертывания крови, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время и тромбиновое время. При помощи таких специальных анализаторов или глюкометров можно также осуществлять контроль за содержанием глюкозы. Однако здесь эти хорошо зарекомендовавшие себя на практике приборы упоминаются только для того, чтобы показать, что они относятся к категории оборудования для проведения анализов в непосредственной близости от пациента. В таблице 1 приводятся специфические характеристики приборов, используемых для проведения таких анализов.

КАКОВА ТОЧНОСТЬ ДАННЫХ ПРИБОРОВ ПО СРАВНЕНИЮ С ТРАДИЦИОННЫМИ ЛАБОРАТОРНЫМИ АНАЛИЗАТОРАМИ?

В некоторых работах, посвященных заболеваниям человека, сравнивалась точность измерения приборов, применяемых для проведения анализов в непосредственной близости от пациента, со стандартными лабораторными приборами. Исследователи подтверждают хорошее корреляционное соотношение результатов анализов, полученных при помощи вышеупомянутых приборов в непосредственной близости от пациента, и анализов, проведенных стандартными методами. В некоторых работах сообщалось, что коэффициент корреляции при измерении рН, P_{O_2} , P_{CO_2} , азота мочевины крови, калия, кальция и гематокрита превысил 95%. В нескольких публикациях указывалось, что корреляционное соотношение результатов измерения хлорида анализаторами, используемыми в непосредственной близости от пациента, и результатов, полученных стандартными методами, составило 85–94%. Это соотношение при из-

мерении содержания натрия и глюкозы было менее 85%. Исследования, проведенные на собаках, подтверждают данные, полученные при лечении людей, за исключением калия, при измерении которого корреляционное соотношение было ниже. Точные исследования и исследования с пристрастной выборкой дали сходные результаты.

На основании этих результатов можно предположить, что приборы, используемые для анализов в непосредственной близости от пациентов, не уступают оборудованию, используемому в большинстве стандартных лабораторных методик. Для определения состоятельности оценки при изучении крупных популяций и различных видов требуются дальнейшие исследования. Необходимо также уточнить причины низких корреляционных соотношений для некоторых анализируемых веществ.

КАКИЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮТ НА РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛИЗОСТИ ОТ ПАЦИЕНТА?

Лабораторные результаты, полученные данным методом, подвержены ошибкам и погрешностям, присущим и другим методикам лабораторного тестирования. Некоторые производители требуют, чтобы кассеты для биодатчиков хранились при температуре 4°C, и предписывают минимальный период нагревания при комнатной температуре перед их использованием. Практика показывает, что если не нагреть кассету до комнатной температуры, то это повлияет на результат. Важным фактором, влияющим на точность результатов, является правильное обращение с пробами крови. Например, неиспользование антикоагулянта при анализе кислотно-основного баланса крови может привести к свертыванию крови и сделать результаты несостоятельными. Еще одна серьезная ошибка заключается в том, что в кассету прибора инъецируется недостаточное количество крови. На каждой кассете указаны четкие рекомендации относительно необходимого объема пробы крови и порядка действий. Несоблюдение предписанных временных параметров после калибровки (поверки) кассеты может сделать несостоятельными результаты анализов. Для различных приборов требуется

Таблица 1. Приборы для анализов в непосредственной близости от пациента и их характеристики

Прибор	Производитель или дистрибьютор	Количество тестов на 1 кассету	Гематокрит/гемоглобин	Кислотно-основной баланс крови	Электролиты	Глюкоза	Прочее	Коагуляция
i-STAT	SDI Corp	1	Да	Да	Na, K, Cl, Ca	Да	BUN	Нет
IRMA	Diametrics Inc.	1/несколько	Да	Да	Na, K, Cl, Ca	Да		Нет
Stat-Pal II	PPG Industries	До 30	Нет	Да	Нет	Нет		Нет
AVL	AVL Scientific	1	Нет	Да	Na, K, Ca	Нет		Нет
NOVASTAT Profile 5,7	Nova	Несколько	Да	Да	Na, K, Cl, Ca	Да	Лактат	
GEM-STAT	Mallinckrodt systems	1	Да	Да	Na, K, Ca	Нет		
Sendx 100	Sendx Medical Inc.	Несколько	Да	Да	Na, K, Ca	Нет		Нет
Hemochrom 401	International Technidyne Corp.	1	Нет	Нет	Нет	Нет		АСК, ПВ, АЧТВ, ТВ
Hemochrom Jr.	International Technidyne Corp.	1	Нет	Нет	Нет	Нет		АСК, ПВ, АЧТВ, ТВ
TAS	Cardiovascular Diagnostics Inc.	1	Нет	Нет	Нет	Нет		ПВ, АЧТВ, ТВ

АСК — активированное время свертывания крови; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ТВ — тромбиновое время

разное время от калибровки до анализа пробы, однако оно, как правило, составляет 2–4 минуты после завершения проверки с целью контроля качества. При отрицательном результате такой проверки использовать кассету и наполненную в нее пробу нельзя.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТОИМОСТЬ АНАЛИЗОВ, ПРОВЕДЕННЫХ В НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛИЗОСТИ ОТ ПАЦИЕНТА, И АНАЛИЗОВ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Стоимость анализаторов, используемых для анализов в непосредственной близости от пациента, зависит от конфигурации кассеты и особенностей проводимого исследования. Как правило, стоимость кассет для нескольких видов исследований эквивалентна стоимости анализатора, используемого в центральной лаборатории в расчете на одно исследование. Кассета для одного исследования (например, для определения глюкозы) стоит больше, чем стандартные переносные или лабораторные анализаторы. Стоимость кассеты для анализа кислотно-основного баланса крови приблизительно равна стоимости оборудования, используемого для этих целей в центральной лаборатории в расчете на одно исследование.

Действующие в настоящее время цены отражают два преимущества анализаторов, используемых в непосредственной близости от пациента, по сравнению с оборудованием центральных лабораторий. Первое преимущество заключается в своевременном доступе к лабораторным данным в местах, удаленных от центральных лабораторий. Это позволяет быстро ставить точный диагноз и планировать курс терапии, что экономит время и, тем самым, деньги. Второе преимущество заключается в мгновенном доступе к самым последним данным лабораторных исследований, что имеет большое значение для контроля за лечением тяжелобольных пациентов. Это удобно и быстрый доступ к информации в любое время суток улучшает качество и своевременность оказания медицинской помощи пациенту. Вышеупомянутое преимущество имеет большое значение при лечении критических состояний, а также интенсивной терапии и реанимации, и вполне компенсирует дополнительные затраты, которые могут быть связаны с использованием анализаторов, применяемых в непосредственной близости от пациента.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДА ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗОВ В НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ БЛИЗОСТИ ОТ ПАЦИЕНТА

Данный метод ждет большое будущее. В течение ближайших нескольких лет на рынке появится широкий диапазон приборов и возможностей проведения исследований. Можно будет приобрести дополнительные наборы («батареи») тестов, позволяющие использовать один и тот же анализатор для проведения нескольких исследований в непосредственной близости от пациента. Может измениться и конструкция этих приборов, что позволит измерять специфические параметры путем автоматизированного взятия пробы непосредственно из катетера (анализ *ex vivo*). На рынке имеются такие приборы первого поколения, предназначенные для обследования людей. Возможно, скоро появятся и специальные ветеринарные приборы.

Скорее всего, такие приборы будут адаптированы с целью использования не только при лечении критических состояний и интенсивной терапии и реанимации, но и в других областях клинической практики. Возможно, что эти приборы будут использоваться на практике не только в медицинских учреждениях. Технология проведения анализов в непосредственной близости от пациента может оказаться идеальной для обследования животных с ограниченным объемом крови ввиду небольшого объема пробы, необходимой для анализа. По мере развития данной методики и внедрения в клиническую практику она, возможно, будет применяться и в других целях.

Технология и метод проведения анализов в непосредственной близости от пациента весьма перспективны, поскольку позволяют преодолеть проблемы, возникавшие раньше с лабораторным обеспечением. Приборы, созданные на основе данной технологии, дополняют оборудование централизованных лабораторий и расширяют возможности диагностики в ветеринарной практике.

Литература

- Castro HJ, Oropello JM, Halpern N: Point-of-care testing in the intensive care unit. *Am J Clin Pathol* 104:895, 1995. *Provides an overview of the advantages of point-of-care testing in a clinical setting.*
- Gault HM, Harding CE: Evaluation of i-STAT portable clinical analyzer in a hemodialysis unit. *Clin Biochem* 29:117, 1996. *Compares the i-STAT POCT device with several testing modules to a central laboratory analyzer in a defined patient population.*
- Jacobs E, Nowakowski M, Colman N: Performance of Gem Premier blood gas/electrolyte analyzer evaluated. *Clin Chem* 39:1890, 1993. *Compares the Gem Premier POCT device with a central laboratory blood gas analyzer and a portable multichannel analyzer in a defined patient population.*
- Kost GJ, Hague C: The current future status of critical care testing and patient monitoring. *Am J Clin Pathol* 104:S2, 1995. *Provides an overview of POCT and defines future directions and technologies associated with POCT.*
- Mock T, Morrison D, Yatscoff R: Evaluation of the i-STAT system: A portable chemistry analyzer for the measurement of sodium, potassium chloride, urea, glucose, and hematocrit. *Clin Biochem* 28:187, 1995. *Compares the i-STAT POCT device with a Kodak Ektachem 700XR dry reagent chemistry analyzer in a defined patient population.*
- Oberhardt BJ: Thrombosis and hemostasis testing at the point of care. *Am J Clin Pathol* 104:872, 1995. *Reviews POCT devices available for coagulation monitoring.*
- Oyer D, Devey J, Crowe DT, et al: Instrument correlation study between the i-STAT and the Stat 5 profile in an emergency setting. *Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium V. San Antonio, TX, 1996, p 881. Comparison study of i-STAT and Nova Stat 5 analyzer in an emergency setting.*
- Raffe MR, Randall D, Kulas C, et al: Validation of a point of care chemistry and blood gas analyzer in dogs. *Proceedings of the International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium V. San Antonio, TX, 1996, p 879. Comparison study of i-STAT and central laboratory analyzers for blood gas and electrolyte evaluation in a normal dog population.*
- Salem M, Chernow B, Burke R, et al: Bedside diagnostic blood testing. *JAMA* 266:382, 1990. *Comparison of a NovaStat 5 portable analyzer with a central laboratory analyzer in a critical care setting.*
- Zaloga GP, Roberts PR, Black K, et al: Hand-held blood gas analyzer is accurate in the critical care setting. *Crit Care Med* 24:957, 1996. *Comparison of an IRMA portable analyzer with a central laboratory analyzer in a critical care setting.*

Измерение содержания лактата: значение для диагностики, терапии и прогнозирования

Дез Хьюз

Клиническое значение измерения концентрации лактата (соли молочной кислоты) в крови и других тканевых (интерстициальных) жидкостях было признано более чем 40 лет назад. Определение концентрации лактата является для клинициста уникальным средством обнаружения и контроля анаэробного тканевого метаболизма. Практика показывает, что измерение концентрации лактата имеет особенно большое значение для обнаружения и контроля системной и локальной тканевой перфузии, однако оно позволяет также достаточно точно прогнозировать изменение состояния многих тяжелобольных пациентов. Количественное определение концентрации соли молочной кислоты может также помочь в постановке диагноза (то есть при обнаружении бактериального инфицирования полостей тела, например, перитонита, менингита и бактериального артрита). Из-за относительно быстрых изменений уровня лактата использовавшиеся ранее сложные методы анализа, требовавшие больших затрат времени, были одним из наиболее важных недостатков этой методики. Однако разработка простых, быстрых и широкодоступных методов количественного анализа в ближайшее время, по-видимому, позволит в полной мере реализовать в ветеринарии потенциальные возможности анализа лактата.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ

Метаболическая энергия клеток в форме обладающих большой энергией соединений фосфатов вырабатывается посредством трех основных процессов: гликолиза, цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса) и окислительного фосфорилирования цепи переноса электронов. Гликолиз происходит в цитозоли, а ферменты и коферменты, необходимые для цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования цепи переноса электронов, расположены в митохондриях. В отличие от двух последних процессов, протекающих при наличии кислорода, для гликолиза кислород не требуется, то есть процесс выработки энергии может продолжаться в условиях относительной или абсолютной клеточной гипоксии. При гликолизе может выделяться намного меньше энергии, чем в результате аэробного метаболизма на молярной основе. На 1 моль глюкозы, преобразованной в лактат, приходится только 2 моля аденозинтрифосфата. При полном окислении глюкозы и превращении в двуокись углерода и воду генерируется 36 моль АТФ. Однако гликолиз может протекать намного быстрее, чем процесс выработки энергии в клетках при наличии кислорода. Кроме обладающего большой энергией фосфата, в результате гликолиза производится пируват и расходуется никотинамидадениндинуклеатин (НАД⁺). Для продолжения процесса выработки энергии в анаэробных условиях в клетке имеется избыток пирувата и происходит регенерация НАД⁺ путем преобразования пирувата в лактат. Недостаток выработки лактата заключается в том, что

его косвенным следствием является производство ионов Н⁺ и ацидоз. Лактат может быть вновь преобразован в пируват и окислен посредством цикла трикарбоновых кислот в присутствии достаточного количества тканевого кислорода или использоваться для регенерации глюкозы в печени и почках. В ходе метаболизма лактата происходит поглощение ионов Н⁺ и после окисления вырабатывается двуокись углерода, которая находится в равновесии с бикарбонатом. Следовательно, очевидно, что после коррекции гипоксии тканей лактат-ацидоз должен стать саморегулирующимся.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛАКТАТА В КРОВИ

В ходе клеточного метаболизма вырабатывается главным образом левовращающий изомер или L-лактат. Лактат и молочная кислота не являются синонимами: молочная кислота $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ — это очень сильная кислота, которая почти полностью в процессе ионизации преобразуется в лактат $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$ и Н⁺ при физиологических (нормальных) значениях рН. Повышенная концентрация лактата в крови называется *гиперлактатемия*. Однако в зависимости от запаса буферных веществ и сопутствующих нарушений кислотно-основного баланса гиперлактатемия может быть связана с *ацидемияй* (значение рН крови менее 7,35). Термин «*лактат-ацидоз*» следует использовать для обозначения ситуации, когда объем производства лактата превышает объем его клиренса, то есть состояния, в котором молочная кислота вызывает снижение рН. При *лактат-ацидемии* показатель рН крови смещается в сторону кислотности, и наблюдается гиперлактатемия. Обычно ацидемия имеет место при уровне лактата в плазме, превышающем 5 ммоль/л. Поскольку промежуток между анионами и избыточная основность являются недостаточно точными и неспецифическими индикаторами концентрации лактата, концентрацию лактата необходимо измерять, а не оценивать.

Несмотря на то, что лактат представляет собой заряженную молекулу, он быстро перемещается через межклеточную мембрану под действием двунаправленной системы транспортировки через мембрану, которая перемещает лактат (или другие монокарбоксилаты) через клеточную мембрану вместе со свободным Н⁺. Следовательно, при увеличении производства лактата в клетках увеличивается концентрация лактата в интерстициальной жидкости и крови. Несмотря на то, что лактат может вырабатываться во всех тканях, больше всего его вырабатывается в коже, эритроцитах (лишенных митохондрий), головном мозге и мышцах. В наибольшем объеме лактат используется в печени и почках. Он является важным источником энергии, выделяемой в процессе метаболизма, поэтому почки не выделяют значительное количество лактата, пока не обнаружится гиперлактатемия в мягкой форме. Следовательно, концентрация лактата в плазме

определяется равновесием между относительной скоростью производства лактата и его выведением из крови. Концентрация лактата в эритроцитах изменяется вслед за резкими изменениями концентрации лактата в плазме. Однако в клинических условиях необходимо измерять концентрацию лактата в плазме, а не в цельной крови. Практика обследования здоровых собак в медицинском учреждении, сотрудником которого является автор (путем непосредственной амперометрии), показывает, что справочное значение концентрации лактата в плазме не превышает 2,5 ммоль/л.

ЭТИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЛАКТАТА

Гиперлактатемия возникает, когда скорость выработки лактата превышает скорость его выведения. Гликолиз может происходить быстрее, чем окисление пирувата, поэтому гиперлактатемия может наблюдаться при увеличении производства лактата в отсутствие тканевой гипоксии в условиях, способствующих ускорению гликолиза, например, алкалозе, инфузии глюкозы и сепсисе без гипоперфузии (недостаточной перфузии). Гиперлактатемия также может происходить вследствие относительной, а не абсолютной тканевой гипоксии, когда потребности в энергии превышают возможности аэробного метаболизма, например, при физических нагрузках, дрожи и приступах судорог. Гиперлактатемия, наблюдаемая при увеличении мышечной активности, сильно отличается от гиперлактатемии, возникающей вследствие других причин. В первом случае она проходит быстрее, примерно через 2 часа. При крайне тяжелых физических нагрузках у борзых концентрация лактата может превышать 30 ммоль/л, в то время как приступы судорог приводят к повышению концентрации в пределах 6–10 ммоль/л. Гиперлактатемия, вызванная тканевой гипоксией, может быть следствием гипоперфузии (недостаточной перфузии), резкого уменьшения содержания артериального кислорода в отсутствие гиперперфузии или, что встречается редко, неспособности клеток расходовать кислород. Наиболее широко распространенной и клинически значимой причиной гиперлактатемии (обычно в наиболее тяжелых формах) является системная или местная тканевая гиперперфузия. При гиперлактатемии необходимо провести тщательное обследование на предмет недостаточной перфузии тканей независимо от сопутствующих заболеваний. Основные причины гиперлактатемии, которые могут иметь значение для ветеринарной практики, приводятся в таблице 1. Они сгруппированы в соответствии с наиболее часто используемой схемой. Не все эти потенциальные причины были документально подтверждены ветеринарной практикой. После разработки этой схемы классификации было подтверждено, что во многих случаях развитие гиперлактатемии в определенной степени обуславливается недостаточной перфузией тканей.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЛАКТАТА ПЛАЗМЫ

Технические проблемы

Важное значение имеет правильный отбор проб крови и соответствующее обращение с ними. Результаты исследования, проведенного авторами, показывают, что огра-

Таблица 1. Основные причины гиперлактатемии, наиболее часто встречающиеся в ветеринарной практике

Тип А (имеются клинические данные, подтверждающие абсолютную или относительную гипоксию тканей)	
Шок (системная гипоперфузия)	
Гиповолемический	
Кардиогенный (сердечного происхождения)	
Септический	
Локальная гипоперфузия	
Некроз желудка и другие причины висцеральной ишемии	
Тромбоз/эмболия аорты	
Тяжелая гипоксемия ($PaO_2 < 30 - 40$ мм рт. ст.)	
Тяжелая анемия (гематокритное число $< 15\%$)	
Токсичность окиси углерода	
Повышенная мышечная активность	
Физические нагрузки	
Дрожь	
Приступы судорог	
Тип Б (не имеется клинических данных, подтверждающих гипоксию тканей)	
Тип Б ₁ (в связи с основным заболеванием)	
Сахарный диабет	
Тяжелое заболевание печени	
Злокачественные образования	
Сепсис	
Феохромоцитомы	
Дефицит тиамина	
Тип Б ₂ (из-за лекарственных препаратов или токсинов)	
Ацетаминофен	
Цианид	
Адреналин	
Этанол	
Этиленгликоль	
Инсулин	
Метанол	
Морфин	
Нитропруссид	
Пропиленгликоль	
Салицилаты	
Тербуталин	
Тип Б ₃ (из-за врожденных нарушений обмена веществ)	
Миопатия митохондрий	
Другие причины	
Алкалоз-гипервентиляция	
Гипогликемия	

ничение активности само по себе, а также длительная окклюзия вен приводили лишь к незначительному увеличению концентрации лактата в плазме (2,5–3,5 ммоль/л). По-видимому, большее значение имеет степень мышечной активности во время взятия проб. У здоровых собак, дрожащих во время проведения венопункции, концентрация лактата в плазме достигает 6–7 ммоль/л. Несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев исследователи использовали пробы артериальной крови, клинические данные не позволяют сделать однозначного вывода о необходимости анализа именно этого вида крови. У здоровых собак существуют минимальные различия между пробами, взятыми из артерий, центральных вен (яремная вена) и краниальных вен (Hughes and Drobatz, 1996). Клиническая практика и данные, полученные при лечении людей, позволяют предположить, что это утверждение верно и для пациентов с недостаточной перфузией. Следовательно, отсутствие возможности взятия проб артериальной крови не должно быть препятствием для проведения анализа содержания лактата.

Необходимо охлаждать пробы крови или сразу же отделять пробы плазмы или сыворотки от эритроцитов и хранить их при комнатной температуре. При анализе таких проб в течение 30 минут увеличения концентрации

лактата не отмечается. Концентрация лактата в пробах цельной крови, хранящихся при комнатной температуре, увеличивается за 30 минут приблизительно на 0,2 ммоль/л вследствие гликолиза в эритроцитах.

Тканевая перфузия

Некоторые авторы в своих работах доказали, что сильный лактат-ацидоз развивается в том случае, когда увеличение выработки лактата связано с уменьшением общего объема его выведения из организма. Важным фактором, оказывающим влияние на выработку лактата или его выведение различными тканями при недостаточной перфузии, по-видимому, является объем крови, поступающей в эти ткани. Например, у собак при геморрагическом шоке (легком или средней тяжести) кровоток к кишечнику значительно уменьшается, но в то же время в печень кровь поступает в прежнем объеме. Вследствие этого в кишечнике вырабатывается большое количество лактата, а в печени происходит его извлечение, хотя и с невысокой скоростью. Печень начинает вырабатывать лактат только на поздней стадии тяжелого геморрагического шока. Экспериментальные данные показывают, что степень гиперлактатемии связана с уменьшением объема кислорода, поступающего в ткани. Клинические данные позволяют сделать предположение, что легкая системная гипоперфузия связана с уровнем концентрации лактата 3–5 ммоль/л. При гипоперфузии средней тяжести концентрация лактата составляет 5–10 ммоль/л, а при тяжелой форме гипоперфузии превышает 10 ммоль/л. Важно отметить, что концентрация лактатов в плазме почти неизбежно снижается вследствие эффективной реанимации посредством введения жидкостей (восстановление объема жидкости). Значение концентрации лактата можно использовать в качестве ориентира при проведении инфузионной терапии с целью коррекции гипоперфузии. Если концентрация лактата не нормализуется после проведения соответствующей инфузионной терапии, это позволяет сделать вывод о наличии системной гипоперфузии или неизвестного местного источника выработки лактата.

Прогнозирование

Имеется достаточно документальных подтверждений большого значения определения концентрации лактата для прогнозирования состояния тяжелобольных людей. Следует предположить, что причина гиполлактатемии оказывает влияние на соответствующие критические значения. Например, при определенной концентрации лактата шансов на выживание больше в случае геморрагического, а не септического шока. Результаты одного из крупномасштабных исследований заболеваний человека (*Weil and Affifi, 1970*) показывают, что при увеличении концентрации лактата от 2,1 до 8,0 ммоль/л шансы на выживание уменьшаются с 90 до 10%. Клинические данные позволяют предположить, что при лечении собак результаты будут аналогичными. Если после проведения соответствующей инфузионной терапии концентрация лактата в плазме не опускается ниже значения 10 ммоль/л или происходит ее значительное увеличение, прогноз, по-видимому, будет неблагоприятным независимо от основной причины гиперлактатемии.

В ходе проводимого в настоящее время исследования состояния 43 собак с расширением желудка и заворотом кишок мы доказали, что концентрация лактата в плазме может служить основанием для диагностирования некроза желудка. При критическом значении 6,0 ммоль/л можно предположить наличие некроза желудка (чувствительность составляет 63%, а специфичность — 85%). 71% собак с концентрацией лактата более 6,0 ммоль/л имели некроз желудка. В то же время некроз желудка отмечался только у 21% собак с концентрацией лактата менее 6,0 ммоль/л. Некроз желудка является одним из наиболее важных факторов смертности у таких пациентов, поэтому подобного рода данные позволяют делать более четкие прогнозы. У исследуемой нами группы животных при концентрации лактата в плазме менее 5,0 ммоль/л коэффициент выживаемости составил 96%, в то время как при концентрации лактата в плазме более 5,0 ммоль/л значение этого коэффициента составило 71%. Значение концентрации лактата можно также использовать в ветеринарии для прогнозирования коэффициента выживаемости или возможности спасения конечности в случаях тромбоэмболии аорты у кошек на основании данных анализа проб, забранных из яремной вены, а также вен, подверженных ишемии конечностей. Практика также показывает, что концентрация лактата в сыворотке может позволить прогнозировать коэффициент выживаемости у собак, находящихся в отделении интенсивной терапии и реанимации (*Lagutchik et al., 1996*), у собак при дирофиляриозе и у лошадей с острыми заболеваниями брюшной полости.

Другие причины гиперлактатемии

Клиническая ветеринарная практика пока не дала достаточных подтверждений случаев гиперлактатемии, вызванных основным заболеванием при отсутствии гипоперфузии и факторов, не связанных с воздействием лекарственных средств. Очень важно отметить, что гипоксемия сама по себе не должна вызывать у животных гиперлактатемию. С другой стороны, тяжелая анемия может привести к гиперлактатемии в отсутствие гипоперфузии. Практика показывает, что лимфома у собак связана с повышением остаточной концентрации лактата и усилением гиперлактатемии под воздействием глюкозы. Однако в литературе отмечается, что увеличение концентрации лактата было минимальным, и не сообщаются характеристики перфузии. В публикациях также сообщалось о том, что собаки с лимфомой в большей степени подвержены опасности развития гиперлактатемии после внутривенного введения кристаллоидных растворов, содержащих лактат. Несмотря на то, что увеличение концентрации было относительно незначительным и ни у одной из собак не отмечалось ацидемии, целесообразно для таких пациентов выбирать кристаллоиды без лактата.

АНАЛИЗ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛАКТАТА В ДРУГИХ ЖИДКОСТЯХ ОРГАНИЗМА

В ходе исследования концентрации лактата не только в крови, но и в других жидкостях организма изучалась возможность использования этого показателя для диагностики бактериальной инфекции, прогнозирования реакции на лечение антибиотиками и объективной оценки

степени повреждения тканей и определения перспектив соответствующей терапии. Клиническое значение может иметь уровень лактата в выпоте в брюшную полость, спинно-мозговой (цереброспинальной) жидкости, а также синовиальной жидкости. Концентрация лактата в абдоминальной жидкости у пациентов с асцитом может способствовать диагностике бактериального перитонита (Swann *et al.*, 1996). При бактериальном перитоните концентрация лактата в абдоминальной жидкости составляла $8,4 \pm 4,2$ ммоль/л (среднее значение $\pm$ стандартные отклонения), а при небактериальных причинах выпота в брюшную полость концентрация лактата составляла $4,2 \pm 2,9$ ммоль/л ($P < 0,001$). Градиент значений концентрации лактата в венозной крови и абдоминальной жидкости, по-видимому, позволяет с большей точностью диагностировать бактериальный перитонит, чем значение абсолютной концентрации. При значении градиента содержания лактата в выпоте и в венозной крови, превышающем 4,6 ммоль/л, можно предположить бактериальный перитонит (специфичность 100%, чувствительность 55%). Проводимое исследование показало, что бактериальный перитонит можно с наибольшей вероятностью диагностировать при концентрации глюкозы в выпоте менее 55 мг/дл или при наличии внутриклеточных микроорганизмов, выявленных при цитологическом анализе выпота. Ряд клинических экспериментальных исследований заболеваний как человека, так и животных показали, что наличие лактата в спинномозговой жидкости связано с бактериальным менингитом и тяжелым поражением центральной нервной системы. Имеются данные, подтверждающие целесообразность использования значения концентрации лактата в качестве вспомогательного средства диагностики и прогнозирования при заболеваниях головного мозга, ишемическом повреждении спинного мозга и выпадении (пролапсе) межпозвоночного диска. Это позволяет предположить, что именно данные проблемы представляют особый интерес для исследований в области ветеринарии. Концентрация лактата в синовиальной жидкости может также способствовать диагностике бактериального артрита.

ТЕРАПИЯ

Лактатный ацидоз обычно является не первичным диагнозом, а проявлением основного патологического процесса. Следовательно, практически единственной целью терапии лактатного ацидоза является диагностика и коррекция основной проблемы. По-видимому, при лечении пациентов в данном случае целесообразно воздержаться от использования жидкостей, содержащих лактат, хотя экспериментальные данные не позволяют сделать однозначного вывода в пользу этого утверждения. При лечении пациентов с гиперлактатемией первостепенное значение имеет *коррекция гипоперфузии*. Интенсивная инфузионная терапия, включающая внутривенное введение кристаллоидных, коллоидных растворов или кровозамещающих препаратов, обычно требуется для пациентов с лактат-ацидозом, вызванным гиповолемией, не страдающих заболеваниями сердца. Учитывая влияние анемии на содержание кислорода в артериальной крови и гиперлактатемию, целесообразно поддерживать гематокритное число на уровне более 20%. По вопросу о внутривен-

ном введении раствора бикарбоната для лечения лактат-ацидоза мнения специалистов расходятся. Однако преимуществу внутривенного введения бикарбоната, по-видимому, перевешивают связанную с этим опасность при лечении пациентов с серьезными нарушениями гемодинамики и ацидозом ($\text{pH} < 7,1$), с низкой ответной реакцией на внутривенное введение препаратов при условии адекватной вентиляции легких. Терапию с использованием незначительных доз бикарбоната (1 мЭкв/кг внутривенно) можно применять для коррекции стойкого лактат-ацидоза, однако она не должна полностью заменять внутривенное вливание достаточного объема жидкости.

Исследования возможности использования буферных веществ, не вырабатывающих двуокись углерода, таких как карбикарб (смесь бикарбоната натрия и карбоната натрия), дали неоднозначные результаты. Основным компонентом специфической терапии с целью коррекции гиперлактатемии как таковой было использование дихлорацетата, который уменьшает уровень лактата в крови и увеличивает значение системного pH за счет стимуляции дегидрогеназы пирувата, увеличения содержания АТФ в миокарде, улучшения сократительной способности миокарда и расширения периферических сосудов. Препятствием для широкого использования этого вещества является опасность нейротоксичности при постоянном применении. Поскольку тиамин является важным кофактором для окисления пирувата и имеет высокий терапевтический индекс, специалисты советуют использовать его для лечения лактат-ацидоза. Рекомендуемые дозы тиамина сильно отличаются. Однако нам представляется, что целесообразно, основываясь на опытных данных, применять его в дозе 1–2 мг/кг внутримышечно.

Литература

- Cohen RD, Woods RF: Clinical and Biochemical Aspects of Lactic Acidosis. Boston: Blackwell Scientific, 1976, p 42. *Although some chapters are somewhat outdated, this is still one of the landmark publications dealing with lactic acidosis.*
- Hindman BJ: Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: Physiological considerations. *Anesthesiology* 72:1064, 1990.
- Hughes D, Drobatz KJ: Comparison of plasma lactate concentration from cephalic, jugular, and femoral arterial blood samples in normal dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 6:115, 1996. *Provides reference range for plasma lactate in normal dogs by direct amperometry.*
- Lagutchik MS, Ogilvie GK, Wingfield WE: Lactate levels in critically ill and injured dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 6:119, 1996.
- Mizock BA, Falk JL: Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 20:80, 1993. *Clinically oriented review of lactic acidosis in human critical care medicine.*
- Swann H, Hughes D, Drobatz KJ: Use of abdominal fluid pH, Po₂, Pco₂, [glucose], and [lactate] to differentiate bacterial peritonitis from non-bacterial causes of abdominal effusion in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care* 6:114, 1996.
- Toffaletti JG: Blood lactate: Biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci* 28:253, 1991. *Good review of lactate biochemistry and overview of laboratory methods of lactate quantitation.*
- Weil MH, Afifi AA: Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 41:989, 1970. *One of the landmark studies documenting the prognostic significance of hyperlactatemia in circulatory shock.*

Коллоидная осмометрия

Лесли Дж. Кинг

Важную роль в первоначальной оценке состояния и лечении тяжелобольных пациентов играет база данных, содержащая информацию о критически важных показателях, включая гематокритное число, общий объем твердой фазы плазмы, глюкозу крови и мочевины крови. Общий объем твердой фазы плазмы легко измерить при помощи рефрактометра. Это позволяет клиницисту оценить общую концентрацию протеина в плазме. Для стабилизации состояния тяжелобольного пациента (но не для диагностики) очень важно измерить общий объем твердой фазы плазмы, так как это позволяет приблизительно определить коллоидное осмотическое давление крови. При небольшом объеме твердой фазы плазмы (и, следовательно, невысоком осмотическом давлении) возможны отеки, которые могут усиливаться при введении кристаллоидных растворов. В такой ситуации ветеринарный врач часто прибегает к введению плазмы или синтетических коллоидов.

При широком применении коллоидов для лечения тяжелобольных пациентов использование значения общего объема твердой фазы плазмы или общей концентрации протеина в плазме для оценки коллоидного осмотического давления становится проблематичным. После вливания таких растворов пациентам утрачивается взаимосвязь между общей концентрацией протеина и коллоидным осмотическим давлением. Из-за присутствия синтетических коллоидных молекул значения общего объема твердой фазы плазмы и общей концентрации протеина могут быть низкими, и в то же время коллоидное осмотическое давление может оставаться в норме. При отсутствии возможности непосредственного измерения коллоидного осмотического давления единственным способом контроля за ходом терапии с использованием синтетических коллоидов является наблюдение за клиническими симптомами. В качестве аналогии можно представить ситуацию, которая сложилась бы при переливании крови без контроля за его результатами путем последовательного измерения гематокритного числа. Следовательно, коллоидная осмометрия является одним из наиболее важных средств контроля, доступных врачу при лечении критических состояний с использованием синтетических коллоидов.

ЧТО ТАКОЕ КОЛЛОИДНОЕ ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ?

Осмоляльность раствора определяется как общая концентрация растворенных в нем частиц (в ммоль на 1 кг растворителя). Осмоляльность зависит от размера частиц, электрического заряда и измеряется путем разряжения до точки замерзания. С физиологической точки зрения находящиеся в плазме растворенные частицы можно разделить на кристаллоиды (главным образом электролиты), имеющие молекулярный вес 30 000 дальтон (Д), и коллоиды (главным образом протеины плазмы), вес которых превышает 30 000 Д.

Эндотелии сосудов играют роль полупроницаемой мембраны, которая обычно не дает коллоидам проникать

в интерстициальное пространство, но свободно пропускает частицы кристаллоидов. Если один раствор (плазма) содержит больше коллоидных частиц и является менее растворяющим, чем другой раствор (интерстициальная жидкость), он будет постепенно диффундировать через поры полупроницаемой мембраны в место с наименьшей концентрацией. Следовательно, *коллоидное осмотическое давление* является относительной характеристикой одного коллоидного раствора по сравнению с другим коллоидным раствором, от которого он отделен полупроницаемой мембраной.

Присутствие протеина в плазме способствует поддержанию внутрисосудистого объема за счет задержки воды и кристаллоидов во внутрисосудистом пространстве. Следовательно, осмотическое коллоидное давление крови является важной характеристикой, определяющей объем тока жидкости по различным жидкостным полосам тела.

Осмотическое давление зависит от основных характеристик обоих растворов, а также от характеристик пор полупроницаемой мембраны. Идеальная синтетическая мембрана, используемая для коллоидной осмометрии, должна иметь узкие поры, которые не пропускали бы растворенные частицы с молекулярным весом, превышающим 30 000 Д. Как коллоидные, так и кристаллоидные частицы, содержащиеся в плазме, несут электрические заряды, которые могут оказать значительное влияние на коллоидное осмотическое давление за счет эффекта Гиббса-Доннана. При нормальном значении pH протеин и плазма несут общий негативный заряд. Поскольку по обеим сторонам мембраны должна соблюдаться нейтральность электрических потенциалов, положительно заряженные ионы задерживаются для компенсации отрицательного заряда протеина в плазме. Следовательно, общее значение коллоидного осмотического давления физиологических растворов находится в нелинейной зависимости от действия как коллоидных частиц, так и положительных ионов.

КОЛЛОИДНЫЙ ОСМОМЕТР

Коллоидный осмометр (Wescor 4400 Colloid Osmometer, Wescor Inc, Logan, Utah) (рис. 1) состоит из следующих основных частей: двух камер, полупроницаемой мембраны и чувствительного преобразователя давления. Эталонная камера заполнена обычным солевым раствором с целью приблизительного воспроизведения воздействия эффекта Гиббса-Доннана на интерстициальную жидкость. В испытательную камеру медленно инъецируют гепаринизованную цельную кровь, плазму или сыворотку. Испытательная камера отделена от эталонной камеры полупроницаемой мембраной. Для получения точных результатов необходимо, чтобы объем анализируемой пробы составлял 0,5 мл. Молекулы воды перемещаются в испытательную камеру, что приводит к образованию градиента отрицательного давления в эталонной камере. Равновесие по обеим сторонам мембраны обычно устанавли-



Рис. 1. Коллоидный осмометр Wescor 4400. Гепаринизованную цельную кровь вводят в испытательную камеру, а коллоидное осмотическое давление определяют посредством уравнивания пробы и солевого раствора через полупроницаемую мембрану

вается через 30–40 секунд. Градиент отрицательного давления измеряют чувствительной диафрагмой преобразователя давления. Незначительные изменения давления изменяют полное электрическое сопротивление и отображаются на дисплее прибора цифрами, обозначающими коллоидное осмотическое давление (мм рт. ст.).

Коллоидный осмометр требует тщательного ухода. Только в этом случае можно обеспечить точность результатов измерений. Ежедневно необходимо проводить калибровку (поверку). Для этого используются имеющиеся в продаже специальные тест-растворы альбумина с известным стандартным значением коллоидного осмотического давления (Osmocoll II Standard/Control, Wescor Inc, Logan, Utah). Кроме того, ежедневно необходимо промывать верхнюю и нижнюю камеры солевым раствором. Каждый раз перед началом работы и после окончания показаний прибора необходимо устанавливать на 0 при помощи солевого раствора. При введении солевого раствора и анализируемых проб необходимо соблюдать осторожность, чтобы в прибор не попали пузырьки воздуха. При правильном техническом обслуживании одной полупроницаемой мембраны должно быть достаточно для анализа нескольких тысяч проб. Наиболее часто при эксплуатации прибора возникают трудности с установлением максимального стабильного давления. В этих случаях рекомендуется плотно закрыть верхнюю камеру или заменить полупроницаемую мембрану. Подробные инструкции по устранению неисправностей содержатся в руководстве по эксплуатации. Приблизительная стоимость приборов составляет 5000 долларов США.

НОРМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ КОЛЛОИДНОГО ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ

При помощи осмометра Wescor Colloid Osmometer нами были установлены нормальные значения коллоидного осмотического давления с использованием 2 мл цельной

крови, забранной в лиофилизованные гепариновые пробирки (рис. 2). У 63 здоровых собак среднее значение коллоидного осмотического давления цельной крови составило $19,95 \pm 2,1$ (диапазон от 15,3 до 26,3) мм рт. ст. (Culp et al., 1994). У 31 здоровой кошки значение коллоидного осмотического значения цельной крови значительно отличалось ($P < 0,0001$) и составило в среднем $24,7 \pm 3,7$ (диапазон от 17,6 до 30,1) мм рт. ст.

Влияние условий взятия и хранения проб было изучено на примере 6 здоровых собак. Автором установлено, что неполное заполнение стандартных лиофилизованных гепариновых пробирок объемом 3 мл не влияет на результаты измерения анализа. При анализе пробы, в которые в качестве антикоагулянтов были добавлены этилендиаминтетрауксусная кислота, цитрат и жидкий гепарин, дали намного более низкие результаты, чем стандартные пробы, по-видимому, из-за разжижения. При определении коллоидного осмотического давления при помощи плазмы или сыворотки значения были намного выше, чем при проведении анализа с использованием цельной крови. Для облегчения контроля состояния животных, содержащихся в клетках, обычно используются пробы цельной крови. В исследовательских целях можно использовать плазму или сыворотку. Процессы замораживания и оттаивания, по-видимому, оказывают минимальное воздействие на коллоидное осмотическое давление.

ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ КОЛЛОИДНЫМ ОСМОТИЧЕСКИМ ДАВЛЕНИЕМ, ОБЩЕЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ПРОТЕИНА И ОБЪЕМОМ СИНТЕТИЧЕСКИХ КОЛЛОИДОВ

Предметом ряда исследований была оценка соотношения между коллоидным осмотическим давлением и общей концентрацией протеина. В результате исследований были выведены уравнения для определения коллоидного осмотического давления на основании значения концентрации протеина в плазме. Эти нелинейные уравнения показывают, что между коллоидным осмотическим давлением и концентрацией протеина существует тесная связь.

К сожалению, концентрация протеина в плазме не является единственным фактором, от которого зависит коллоидное осмотическое давление. Очень большую роль играют индивидуальные различия между отдельными животными, которые, возможно, объясняются несколькими факторами, в том числе соотношением альбумина и глобулина, pH плазмы, а также составом ионов плазмы, который зависит от эффекта Гиббса-Доннана. Поскольку на результаты измерения общей концентрации протеина могут воздействовать и другие факторы, имеются еще большие различия в соотношении общей концентрации протеина и коллоидного осмотического давления у здоровых и больных животных (см. рис. 2). К сожалению, вышеупомянутые уравнения были выведены экспериментальным путем на основании разведения и сгущения образцов плазмы различных собак и не обеспечивают достаточной точности оценки коллоидного осмотического давления. Поэтому они могут лишь в ограниченном объеме использоваться для анализа в клинике состояния пациентов, каждый из которых имеет ярко выраженные индивидуальные особенности.

Широко используемые синтетические коллоиды, такие как гетакрахмал и декстраны, не всегда оказывают влияние на результаты измерений общей концентрации протеина или общего объема твердой фазы плазмы. Однако эти растворы могут существенно увеличить коллоидное осмотическое давление, что приводит к рассасыванию выпотов или отеков, несмотря на остающийся неизменным или даже уменьшающийся общий объем твердой фазы. При использовании синтетических коллоидов для лечения пациентов оценка эффективности терапии может быть крайне затруднена. Такие клинические симптомы, как улучшение гемодинамики или рассасывание опухолей, могут дать полезную информацию, однако они зависят от ряда факторов, например, наличия сепсиса или васкулита, а не только от коллоидного осмотического давления. Кроме того, синтетические коллоиды не всегда приводят к увеличению коллоидного осмотического давления в зависимости от дозы (Smiley and Garvey, 1994). Постоянные потери коллоидов вследствие васкулита, выпота или потерь в желудочно-кишечном тракте могут привести к незначительному увеличению коллоидного осмотического давления вопреки кажущейся адекватной дозировке. Поэтому единственным средством эффективного контроля за ходом терапии с применением синтетических коллоидов является непосредственное измерение коллоидного осмотического давления.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛЛОИДНОЙ ОСМОМЕТРИИ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТА В КЛИНИКЕ

У группы из 100 тяжелобольных собак и кошек, помещенных в отделение интенсивной терапии ветеринарной лечебницы Пенсильванского университета, среднее значение коллоидного осмотического давления до начала терапии с применением синтетических коллоидов составляло $13,9 \pm 3,1$ (диапазон от 7,6 до 23,8) мм рт. ст. (King et al., 1994). В этой группе мы не обнаружили прямой зависимости между коллоидным осмотическим давлением и наличием периферических отеков, по-видимому, из-за сопутствующего васкулита, который наблюдался у многих наших пациентов. По мнению автора, значения коллоидного осмотического давления менее 14 мм рт. ст. имеют клиническое значение для собак и кошек. Однако решение о применении плазмы или синтетических коллоидов должно основываться на клиническом состоянии пациента, а не только на значении общей концентрации протеина или коллоидного осмотического давления. Если пациент нормально выздоравливает после операции на брюшной полости, начинает принимать пищу, не испытывая рвоты, и имеет коллоидное осмотическое давление 13 мм рт. ст., вмешательство со стороны врача может не потребоваться. С другой стороны, если у пациента с послеоперационным септическим перитонитом, «открытой брюшной полостью» и коллоидным осмотическим давлением 14 мм рт. ст. наблюдается рвота, он нуждается в интенсивной коллоидной терапии.

Мы, как правило, измеряем коллоидное осмотическое давление несколько раз в день в ходе постоянного контроля за состоянием пациентов, находящихся в стационарных условиях, которым вводят синтетические коллоиды. После внедрения этого метода мы отметили

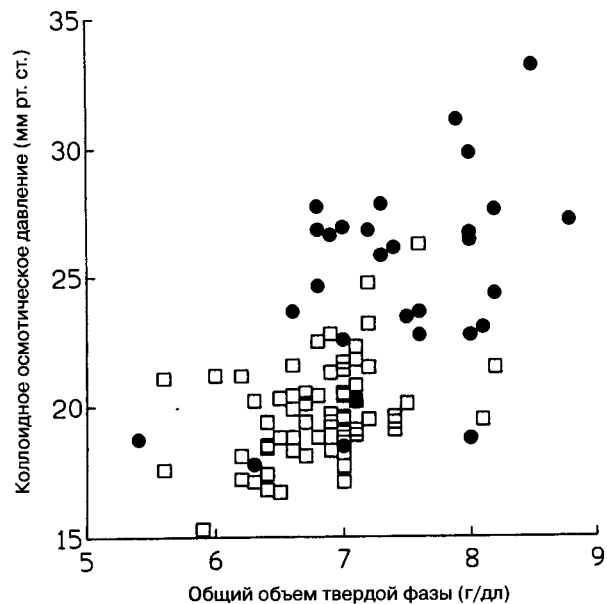


Рис. 2. Взаимозависимость между коллоидным осмотическим давлением и общим объемом твердой фазы у здоровых собак ($n = 63$) и здоровых кошек. У кошек, как правило, наблюдалось более высокое значение коллоидного осмотического давления и общего объема твердой фазы плазмы, чем у собак. Следует отметить недостаточно устойчивую взаимосвязь между значением общего объема твердой фазы плазмы и коллоидного осмотического давления, поскольку при объеме твердой фазы, равном 7 г/дл, у различных особей коллоидное осмотическое давление может составлять от 17 до 26 мм рт. ст.

увеличение объема синтетических коллоидов, вводимых отдельным пациентам, и в то же время уменьшение числа случаев периферических отеков. При введении гетакрахмала 24 собакам с различной скоростью коллоидное осмотическое давление увеличивалось значительно — от $11,5 \pm 3,0$ (диапазон от 4,4 до 20,2) мм рт. ст. до $19,3 \pm 4$ (диапазон от 11,5 до 31) мм рт. ст. (King et al., 1994). Большинство наших пациентов получают гетакрахмал в дозах 20–40 мл/кг в сутки для достижения и закрепления эффективного увеличения значения коллоидного осмотического давления. В зависимости от потребностей индивидуальных пациентов мы стремимся довести коллоидное осмотическое давление до значения, превышающего 15 мм рт.ст. Автор и другие исследователи (Moore and Garvey, 1996) обнаружили, что однократные дозы гетакрахмала приводят к кратковременному увеличению коллоидного осмотического давления, а многократные дозы или непрерывное вливание необходимы для поддержания оптимальных значений коллоидного осмотического давления.

Литература

- Brown SA, Dusza K, Boehmer J: Comparison of measured and calculated values for colloid osmotic pressure in hospitalized animals. *Am J Vet Res* 5:910, 1994.
- Culp AM, Clay ME, Baylor LA, et al: Colloid osmotic pressure (COP) and total solids (TS) measurement in normal dogs and cats. Fourth International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium. San Antonio, TX: Omnipress, 1994, p 705 (abstract).

- King LG, Culp AM, Clay ME, et al: Measurement of colloid osmotic pressure (COP) in a small animal intensive care unit. (Abstract) Fourth International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium, San Antonio, TX: Omnipress, 1994, p 701.
- Moore LE, Garvey MS: The effect of hetastarch on serum colloid osmotic pressure in hypoalbuminemic dogs. J Vet Intern Med 10:300, 1996.

Smiley LE, Garvey MS: The use of hetastarch as adjunct therapy in 26 dogs with hypoalbuminemia: A phase two clinical trial. J Vet Intern Med 8:195, 1994.

Thomas LA, Brown SA: Relationship between colloid osmotic pressure and plasma protein concentration in cattle, horses, dogs and cats. Am J Vet Res 53:2241, 1992.

Методы оперативного доступа к сосудам

ДЖЕЙМС С. УОЛ

Чрескожная установка сосудистых катетеров является широко распространенным методом получения оперативного доступа к сосудистой сети с целью проведения инфузионной терапии, частого взятия крови и физиологического мониторинга. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, чрескожная катетеризация вен может быть затруднена из-за гипотензии, гиповолемии, сосудистого коллапса (недостаточности), травм и жесткости (ригидности) кожи. Чрескожная сосудистая катетеризация трудна технически, потому что артерии окружены плотной адвентициальной оболочкой, расположены более глубоко в фасциальных тканях, чем вены, и не видны сквозь кожу. Кроме того, артериальная катетеризация (канюлирование) может осложняться гипотензией и гиповолемией. Внутрикостное (эндостальное) канюлирование является одним из способов введения жидкости и лекарственных средств, но не обеспечивает достаточных возможностей для взятия крови и контроля за состоянием сердечно-сосудистой системы. В некоторых случаях для экстренного доступа к венам или артериям требуется веносекция. Знание надежных анатомических ориентиров и соответствующих хирургических методов упрощает процедуру установки сосудистых катетеров пациентам, находящимся в критическом состоянии.

ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТА

За исключением наиболее критических ситуаций, при установке катетеров необходимо соблюдать стерильность. Для обеспечения стерильных условий обработки конечности выстригают шерсть и проводят хирургическую подготовку кожи на 180° относительно места веносекции. Для облегчения установки катетера пациентам, находящимся в бодрствующем состоянии, можно провести введение лидокаина внутрь кожи и подкожный слой. На заключительном этапе проводят хирургическую обработку операционного поля и обеспечивают стерильность необходимых инструментов, катетеров, шприцев с гепаринизованным солевым раствором, тампонов для инъекций, запорных кранов и трубок для жидкости. При использовании инвазивных методов получения оперативного доступа к сосудам необходимо надевать стерильные латексные перчатки. Поскольку основное внимание хирург будет уделять месту проведения веносекции, необходимо, чтобы рядом находился ассистент без перча-

ток для слежения за показателями (параметрами) жизненно важных функций во время процедуры.

МЕТОДЫ ВЕНОСЕКЦИИ

Мини-веносекция

Метод мини-веносекции используется для получения оперативного доступа к краниальной и латеральной подкожной вене сафене. Стерильной иглой для подкожных инъекций № 20–22 G надсекают кожу в проксимально-дистальном направлении непосредственно над веной и параллельно ей. Такое рассечение кожи уменьшает ее напряжение, исключая возможность повреждения находящегося под ней сосуда. В качестве альтернативного метода можно сделать неглубокий надрез над веной лезвием скальпеля. Хотя надрез в меньшей степени травмирует кожу, необходимо делать его осторожно, чтобы не разрезать сосуд и подкожную ткань. Метод мини-веносекции можно использовать для визуализации спавшейся вены. Однако более часто его применяют для того, чтобы избежать натяжения тканей при установке катетера. Такую технику наиболее целесообразно применять для установки катетеров кошкам с толстой кожей или в том случае, когда катетер «поверх иглы» невозможно установить чрескожно. Вливание лидокаина перед проведением мини-веносекции требуется редко, в особенности у тяжелобольных пациентов.

Хирургическая веносекция

Метод хирургической веносекции можно использовать для установки катетеров во внешнюю яремную, верхнечелюстную, краниальную или латеральную подкожную вену. При проведении веносекции с целью катетеризации внешней яремной вены разрезы делают в средней или краниальной части яремного желоба. Верхнечелюстная вена представляет собой ветвь внешней яремной вены и находится посередине между крылом атланта и нижнечелюстной слюнной железой. При веносекции краниальной и латеральной подкожной вены конечности разрезы делают над их предполагаемым местом нахождения, соответственно, на дорсальной поверхности предплечья и латеральной стороне дистальной большеберцовой кости.

Хирургическая техника одинакова для всех вен. Лезвием скальпеля надрезают кожу непосредственно над веной или рядом с ней. Можно делать поперечный или

параллельный разрез кожи. Разрезают только кожу на всю ее толщину. Для визуализации вены, которая выглядит как трубчатая структура синего или фиолетового цвета внутри подкожной основы, может потребоваться тупое отделение (то есть при помощи зажимов «москит»). Минимальное отслаивание обычно требуется для установки катетеров «поверх иглы» или «через иглу».

В некоторых случаях может возникнуть необходимость в изолировании (отделении) вены. Изолирование производят путем тупого отделения параллельно вене. Подкожную или адвентициальную ткань отводят атравматическим хирургическим пинцетом и открывают сосуд. После этого дорсально и вентрально по отношению к вене ножницами с острыми концами рассекают вену. Параллельное рассечение сводит к минимуму вероятность разрыва или травмирования сосуда. После отделения вены от подкожной основы под вену подводят кровоостанавливающий зажим. Затем зажимом захватывают шелковую нить и протягивают ее под сосудом (рис. 1). Для улучшения наполнения вены можно на непродолжительное время пережать проксимально. Затем можно при помощи нити отвести вену дистально и тем самым обеспечить достаточное натяжение для катетеризации сосуда (рис. 2). В качестве альтернативного метода можно перевязать вену дистально и использовать лигатуру для отведения сосуда. В этом случае вторую нить подводят под сосуд проксимально. Затем между двумя лигатурами посредством венотомии (или венопункции) производят канюлирование вены. После катетеризации проксимальную нить перевязывают и закрепляют катетер в вене.

МЕТОДЫ РАССЕЧЕНИЯ АРТЕРИЙ

Чрескожная установка артериальных катетеров показана пациентам, которым часто требуется делать анализ кислотно-основного баланса крови или напрямую измерять артериальное кровяное давление. Наиболее часто для артериальной катетеризации используют дорсальную плюсневую (метатарзальную) артерию (рис. 3). Эта артерия расположена в проксимальной части плюсны наиболее близко к поверхности тела, медиально по отношению к сухожилиям разгибателя, между второй и третьей плюсневыми костями. Вторым местом проведения катетеризации является дорсальная ножная артерия, которая проходит медиально по отношению к длинному сухожилию разгибателя пальцев на уровне проксимальной части предплюсны (см. рис. 3). Бедренная артерия используется реже из-за своего расположения и вероятности кровотечения, а также потенциальной опасности прокола внешней подвздошной артерии и ретроперинеального кровотечения.

При хирургическом рассечении для артериальной катетеризации необходимо использовать один из методов, обеспечивающих поддержание сосудистой достаточности. Над местом пульсации дорсальной плюсневой артерии в проксимальной части плюсны делают разрез. При отделении дорсальной ножной артерии разрез делают медиально и параллельно длинному разгибателю пальцев в проксимальной части предплюсны. Рассечение делают параллельно направлению артерии, как и при отделении вены. Артерию идентифицируют как трубчатую структуру белого цвета. Может прощупываться пульс, по которому артерию отличают от нерва или сухожилия.

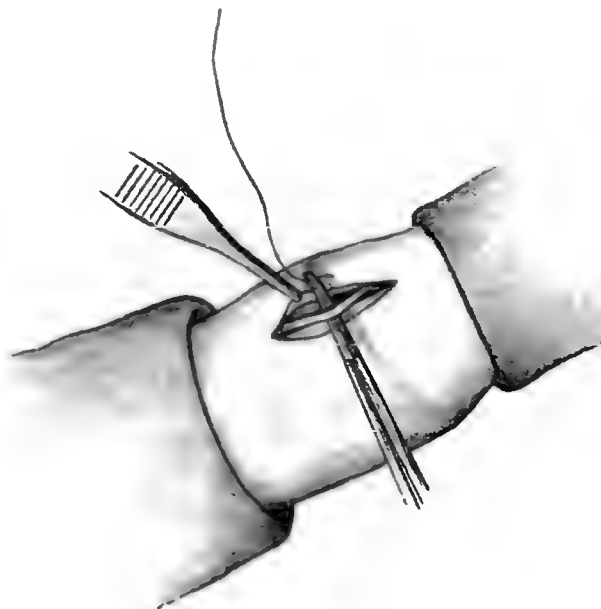


Рис. 1. После отделения кровеносного сосуда при помощи кровоостанавливающего зажима под сосудом протягивают шелковую нить (рис. Лайзы Макачук)

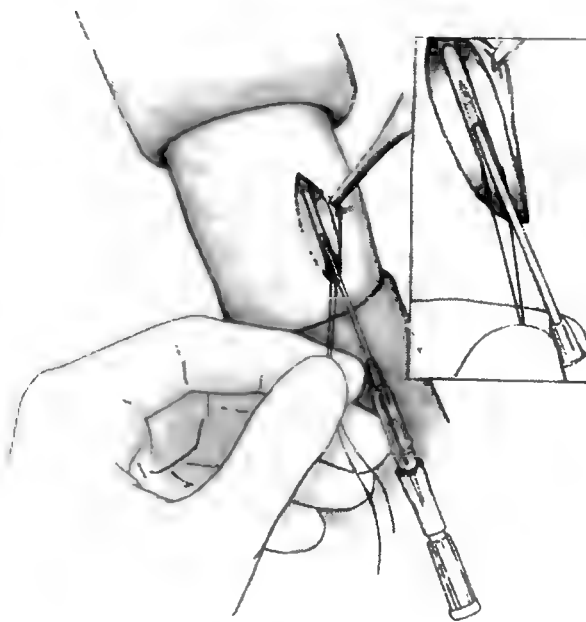


Рис. 2. При отведении сосуда при помощи нити сосуд натягивается, что позволяет ввести катетер типа «поверх иглы» (рис. Лайзы Макачук)

Шелковую нить подводят под артерию, а затем отводят дистально для обнажения (выделения) сосуда и его натяжения (см. рис. 2).

Для артериального канюлирования рекомендуется использовать катетер «поверх иглы» с гепаринизованным солевым раствором. Катетеры «через иглу» имеют меньший диаметр, чем проникающая в ткани игла и операци-



Рис. 3. Расположение дорсальной плюсневой артерии и дорсальной ножной артерии у собаки. Пунктиром показаны места рассечения артерий (рис. Лайзы Макачук)

онная рана. Следовательно, в месте ввода катетера может вытекать кровь. Более дорогостоящей альтернативой катетеру «поверх иглы» является модифицированный метод Селдингера. В этом случае применяется направляющая проволока, при помощи которой катетер вводят в артерию. Иногда перед введением катетера используют сосудорасширитель. Несмотря на то, что метод Селдингера считается наименее травматичным способом установки катетера, артериальное канюлирование обычно можно осуществить при помощи катетеров «поверх иглы».

Локальное нанесение нескольких капель 2%-ного раствора лидокаина на артерию может предотвратить спазм артерии и облегчить канюлирование. После отведения артерии при помощи шелковой нити катетер с иглой вводят в артерию. Катетер останавливают, когда поршень шприца наполнится красной артериальной кровью. После этого катетер устанавливают параллельно артерии и перемещают вперед еще на несколько миллиметров. Затем катетер снимают с иглы и вводят в артерию. Иглу убирают, а к катетеру прикрепляют стерильный вкладыш Люэра-Лока. Катетер промывают небольшим количеством гепаринизованного солевого раствора. Аспирация артериальной крови через катетер с вкладышем посредством иглы и шприца подтверждает правильный выбор места введения катетера в артерию. Очень важно, чтобы во время выполнения данной процедуры артерия находилась в отведенном положении, чтобы она не соскользнула с незакрепленного катетера. У пациентов, находящихся под наркозом, венозная кровь может быть перенасыщена кислородом и внешне напоминать артериальную кровь. Если видно, что через открытый катетер перед установкой инъекционного порта быстро проходит пульси-

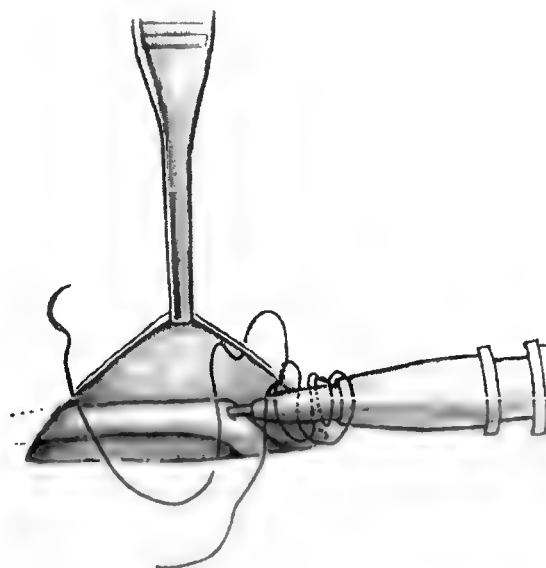


Рис. 4. Шов накладывают только вокруг поршня катетера. Затем для фиксации катетера в месте установки накладывают узловый кожный шов (рис. Лайзы Макачук)

рующий поток крови, это означает, что катетер установлен в артерию. Кроме того, правильность выбора места установки катетера можно определить путем анализа кислотно-основного равновесия крови (напряжение кислорода в артериальной крови) или при помощи системы контроля давления.

Закрепление катетера без повреждения артерии

Шелковую нить, которую использовали для отведения артерии в сторону, выводят из-под нее. На артерию, под поршнем катетера, накладывают шелковую нить с прикрепленной к ней иглой. Нить проводят вокруг поршня катетера и завязывают узлом, при этом концы нити остаются по обеим сторонам второго узла (рис. 4). Катетер оставляют в неподвижном положении, а конец нити используют для прикрепления катетера к коже, что позволит максимально снять с него давление. Такой метод позволяет закрепить катетер в одном месте, не повреждая артерию. Катетер можно снять, перерезав фиксирующий шов кожи. Для закрытия места разреза может возникнуть необходимость в наложении двух узловых кожных швов проксимально по отношению к фиксирующему шву.

УХОД ЗА АРТЕРИАЛЬНЫМИ КАТЕТЕРАМИ

После фиксации катетера при помощи шва и закрытия места разреза накладывают стерильную повязку, которую периодически меняют. Для предотвращения движения предплюсны у пациентов, находящихся в сознании, можно использовать мягкую повязку с подкладкой. Для поддержания катетера в раскрытом состоянии его необходимо периодически промывать небольшим объемом (1–2 мл) гепаринизованного солевого раствора, который вводят через инъекционный порт иглой 25 G. Использование большего объема раствора для ручного промывания катетера шприцем может вызвать обратный ток крови и эмболию твердыми компонентами или воздухом. В большинстве систем непосредственного измерения кро-

вяного давления используются зажимы или устройства для промывания в форме свиного хвостика. Присоединение к катетеру закрывающего клапана с несколькими портами позволяет подсоединить его к монитору для контроля за кровяным давлением и системе промывания, а также предоставляет возможность взятия крови в другом месте. Неиспользуемые порты закрывающего клапана необходимо закрывать стерильными крышками.

Взятие крови

После поворота закрывающего клапана открывают стерильную крышку для взятия крови, и для ее защиты от контаминации кладут на стерильный кусок марли или какого-либо иного материала. Затем к отверстию для взятия крови присоединяют стерильный шприц объемом 3 мл, содержащий 1 мл гепаринизованного солевого раствора. После этого кран переключают на систему промывания и в шприц для промывания набирают 1 мл крови. Затем кран переключают на пациента, а шприц для промывания больше не используют. После взятия артериальной крови полученный путем промывания кровяной раствор обратно вводить не следует. Затем берут новый стерильный шприц с гепарином (при взятии пробы для анализа кислотно-основного баланса крови). Кран переключают на систему промывания и медленно набирают в шприц необходимое количество крови. Быстрое взятие крови может повредить артерию. После взятия пробы закрывающий клапан переключают на отверстие для взятия крови, извлекают шприц для взятия пробы и через систему промывания производят промывку в течение 1 секунды. Для уменьшения вероятности образования тромба и заражения микроорганизмами после взятия крови закрывающий клапан необходимо промыть. Для этого клапан переключают на пациента и через открытое отверстие для взятия пробы вводят промывающий раствор. Для сбора вытекающего раствора можно использовать стерильную марлю. По окончании процедуры отверстие для взятия пробы закрывают стерильной крышкой.

Таблица 1. Осложнения при артериальной катетеризации

Эмболия артерий фибрином, воздухом или твердыми частицами
Кровотечения и образование гематом
Сосудистая недостаточность
Ишемический некроз кожных покровов в месте установки
Инфекция
Случайное введение в артерию лекарственных средств

Осложнения при катетеризации и порядок снятия артериальных катетеров

Артериальный катетер необходимо снимать сразу, как только он перестанет быть необходимым для лечения пациента. В таблице 1 приведены возможные осложнения при артериальной катетеризации. У человека артериальные катетеры через 3–4 дня повышают риск образования тромбов. При появлении признаков васкулита, изменении цвета кожи, кровотечениях или неожиданном повышении температуры тела необходимо немедленно осмотреть место установки катетера. Если температура кожи дистальнее места установки катетера ниже нормальной, это может быть первым симптомом, связанным с введением катетера, недостаточностью кровоснабжения и развивающегося ишемического некроза.

При снятии артериального катетера необходимо также полностью удалить весь перевязочный материал. Затем разрезают фиксирующий шов, сильно надавливая на кожу проксимальнее и дистальнее места установки. Катетер медленно извлекают, втягивая его шприцем. Такой метод облегчает аспирацию сгустков, находящихся в катетере и вокруг него. После удаления катетера необходимо рукой сильно надавить на место его установки и удерживать руку в таком положении в течение 5–10 минут. После этого на несколько часов накладывают давящую повязку. Место установки катетера периодически осматривают на предмет внутренних или наружных кровотечений.

Методы внутривенной анестезии при оказании неотложной помощи и лечении критических состояний

ТОМАС К. Дэй

Для проведения медицинских процедур и незначительных хирургических вмешательств на тяжелобольных или травмированных животных часто требуется применение химических средств иммобилизации. Большинство методов химической иммобилизации предусматривают комбинированное применение анестезирующих средств, поскольку ни одно из них в отдельности в настоящее время не может обеспечить адекватную иммобилизацию с минимальными побочными действиями на сердце и лег-

кие. Таким образом, применение местной анестезии в сочетании с химическими средствами иммобилизации может дать врачу достаточное время для проведения необходимых процедур и манипуляций.

Многие авторы подробно описывают средства общей анестезии, предназначенные для тяжелобольных или травмированных животных, уделяя основное внимание описанию физиологии и клинической фармакологии анестезирующих средств, используемых в фазе премеди-

кации, во вводной фазе анестезии и в период поддержания наркоза при обширном оперативном вмешательстве (Bednarski, 1989; Faggella, 1992). Главное внимание в данной статье уделяется методам внутривенной анестезии с использованием комбинаций лекарственных веществ, обеспечивающих химическую иммобилизацию для проведения различных процедур, за исключением обширного хирургического вмешательства. Положения, содержащиеся в данной статье, применимы как к собакам, так и к кошкам. Любые различия между собаками и кошками в отношении использования рекомендуемых анестезирующих препаратов для внутривенного введения отмечены в тексте.

ИНЪЕЦИРУЕМЫЕ АНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ ТЯЖЕЛОБОЛЬНЫМ ПАЦИЕНТАМ

α_2 -агонисты

В зависимости от дозы ксилазин (Ромпун, *Miles, Inc.*) и медетомидин (Домитор, *Pfizer*) обеспечивают седативный эффект, расслабление мышц и анальгезию, которые желательны для проведения большинства процедур и манипуляций. Кроме того, существуют специфические антагонисты ксилазина (йохимбин [Йобин, *Lloyd Laboratories*]) и медетомидина (атипамезол [Антеседан, *Pfizer*]), нейтрализующие их действие, включая и побочные реакции. Однако оба этих лекарственных средства сильно угнетают сердце и дыхание, и поэтому их нельзя вводить тяжелобольным животным. Следовательно, ксилазин и медетомидин противопоказаны для использования с целью иммобилизации тяжелобольных животных.

Фенотиазиновые транквилизаторы

Наиболее широко в ветеринарии используется фенотиазиновый транквилизатор ацепромазин (*Fort Dodge*). Ацепромазин является надежным средством, замедляющим нервную деятельность и потенцирующим анальгезирующее и седативное действие опиоидов. Ацепромазин оказывает воздействие на сердечно-сосудистую систему. В зависимости от дозы он расширяет периферические кровеносные сосуды, что может привести к гипотензии. Ацепромазин не имеет антагонистов. Продолжительность действия может составлять 4–6 часов. В большинстве случаев тяжелобольные животные не способны переносить ацепромазин или адекватно компенсировать его воздействие. Ацепромазин следует считать анестезирующим средством, противопоказанным тяжелобольным пациентам ветеринарных клиник.

ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ИНЪЕКЦИОННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Нейролептанальгезия

Нейролептанальгезия достигается комбинированным действием транквилизатора и опиата. Наиболее часто используемым транквилизатором в такой комбинации является ацепромазин, который обычно противопоказан тяжелобольным животным. В качестве транквилизатора в комбинации для нейролептанальгезии можно использовать ксилазин и медетомидин, однако считается, что они также противопоказаны большей части пациентов. Следовательно, в качестве транквилизаторов, применяе-

мых в составе комбинации лекарственных препаратов с целью нейролептанальгезии тяжелобольных животных, наиболее часто используются бензодиазепины — диазепам и мидазолам.

Бензодиазепины считаются слабыми транквилизаторами для здоровых животных. После введения бензодиазепаина здоровому животному может отмечаться минимальная седация и парадоксальное возбуждение или агрессия. Однако если ввести бензодиазепин без каких-либо других препаратов тяжелобольному животному, это может оказать глубокий седативный эффект. После введения диазепинов может сложиться впечатление, что пациент с выраженным угнетением находится под действием анестезии. В то же время действие анестезии может быть практически незаметно, если пациент проявляет достаточно высокую активность. В большинстве клинических ситуаций бензодиазепины следует применять в комбинации с опиатами для достижения адекватной иммобилизации (см. ниже). Бензодиазепины в минимальной степени угнетают сердечно-сосудистую систему и дыхательный центр, и поэтому их в целом считают безопасными для тяжелобольных животных.

В настоящее время можно приобрести два транквилизатора на основе бензодиазепинов: диазепам (*Elkins-Sinn, Inc.*) и мидазолам (Версед, *Roche Pharma, Inc.*). Диазепам создан на основе пропиленгликола. Мидазолам является водорастворимым веществом. Диазепам нельзя смешивать с другими лекарственными веществами (за исключением кетамина) во избежание образования осадка. У человека мидазолам вызывает седацию и сильный гипноз (сон) при применении в субанестетических дозах. Мидазолам действует примерно в три раза эффективнее, чем диазепам, и имеет меньшую продолжительность действия. На собак и кошек мидазолам действует не так сильно. Восстановление сознания после наркоза происходит примерно через такое же время, как и при применении диазепама (Turmon et al., 1996). Мидазолам стоит примерно в 10 раз дороже, чем диазепам. Следовательно, диазепам принято считать препаратом выбора.

Действие диазепама и мидазолама на центральную нервную систему можно эффективно нейтрализовать при помощи антагониста бензодиазепинов флумазенила (Ромазикон, *Roche Pharma, Inc.*). Однако учитывая минимальное угнетающее воздействие на сердечно-сосудистую систему и дыхательный центр, вызываемое бензодиазепинами, необходимость в применении флумазенила возникает редко. При проведении нейролептанальгезии с использованием бензодиазепинов животным с тяжелыми заболеваниями печени может потребоваться введение флумазенила из-за опасности усиления клинических симптомов гепатаргии (печеночной энцефалопатии) под воздействием бензодиазепаина. Стоимость флумазенила в настоящее время уменьшает возможности его использования в повседневной ветеринарной практике.

Ко второму классу лекарственных веществ, используемых для нейролептанальгезии, относятся опиаты. У здоровых животных опиаты вызывают анальгезию и, возможно, определенный седативный эффект, но такое действие характерно не для всех опиатов. Однако следует еще раз подчеркнуть, что после введения больному животному опиата, не оказывающего явного воздейст-

вия на здоровое животное, может наблюдаться глубокий седативный эффект.

Физиологическое воздействие опиатов определяется активацией рецептора опиатов (Thurmon et al., 1996). Основное воздействие опиатов на сердечно-сосудистую систему заключается в брадиаритмии, развивающейся вследствие парасимпатомиметического действия. Брадиаритмия чаще наблюдается при использовании агонистов опиатов, а не агонистов-антагонистов и редко развивается при использовании препаратов в соответствующих дозах. Для коррекции брадиаритмии можно использовать антихолинергический атропин (Butler Co.) или гликопирролат (Робинул, Elkins-Sinn, Inc.). Опиаты не снижают сократительную способность миокарда и не оказывают воздействия на периферическую сосудистую сеть. Агонисты опиатов, в зависимости от дозы, вызывают угнетение дыхательного центра, но это действие сводится к минимуму при использовании агонистов-антагонистов опиатов. Заметным побочным действием применения опиатов может быть затрудненное дыхание.

У здоровых животных агонисты опиатов чаще вызывают седацию, чем агонисты-антагонисты опиатов. И агонисты, и агонисты-антагонисты опиатов скорее всего вызовут седацию при комбинированном применении с транквилизатором. Совместное использование с ацепромазином вызывает более глубокий эффект, чем совместное использование с бензодиазепинами. При введении больным животным агонисты опиатов могут вызвать очень глубокую седацию, а агонисты-антагонисты опиатов — достаточный седативный эффект, в особенности при использовании в сочетании с транквилизатором на основе бензодиазепа.

Для сочетанного применения с бензодиазепинами при нейролептоанальгезии рекомендуется агонист опиата оксиморфон (Нуморфан, DuPont Pharma), агонист-антагонист опиата буторфанол (Торбуджесик, Fort Dodge), а также частичный агонист опиата бупренорфин (Бупренекс, Reckitt & Colman). Оксиморфон вызывает более глубокую седацию. При его применении возможны угнетение дыхательного центра и брадикардия. Буторфанол в минимальной степени угнетает дыхание и лишь в редких случаях вызывает брадикардию. И оксиморфон, и буторфанол при введении больному пациенту в сочетании с бензодиазепином через 1–2 минуты вызывают седативное действие, которое продолжается примерно в течение 15–20 минут. Бупренорфин так же, как и буторфанол, незначительно угнетает дыхательный центр и в редких случаях вызывает брадикардию. Бупренорфин отличается от оксиморфона и буторфаноло тем, что его действие начинается позднее (через 5–10 минут) и продолжается дольше (20–30 минут).

Действие опиатов можно нейтрализовать введением антагониста опиатов налоксона (Astra Pharmaceutical Products, Inc.). Налоксон обладает незначительной продолжительностью действия (15–20 минут). При использовании для нейтрализации действия оксиморфона или бупренорфина может понадобиться, соответственно, вторая или третья доза. При использовании оксиморфона для достижения аналгезии седативный эффект может быть нейтрализован введением буторфаноло. При этом аналгезирующее действие сохранится (частичная обратимость действия опиата).

Вспомогательные средства для нейролептанальгезии

Средств для внутривенного введения

Для проведения некоторых манипуляций или процедур может потребоваться больше времени, чем дает сочетание лекарственных препаратов, используемых для нейролептанальгезии. Эффективным методом продления действия нейролептанальгезии является внутривенное введение анестезирующего средства в меньшей дозе, чем при интубации. Для внутривенного введения следует выбирать такой препарат, который начинает действовать быстро, обладает короткой продолжительностью действия, быстро распределяется в организме и в минимальной степени угнетает сердечно-сосудистую систему и дыхание. При выборе препарата для внутривенного введения очень важно тщательно изучить индивидуальные особенности каждого пациента. При нейролептанальгезии наиболее часто используются такие анестезирующие средства для внутривенного введения, как кетамин (Кетасет, Fort Dodge), пропофол (Диприван, Zeneca), этиomidат (Амидат, Abbot), а также в некоторых случаях тиопентал (Пентотал, Abbott).

Кетамин можно использовать по отдельности или в сочетании с диазепамом. Если вводить собакам и кошкам только кетамин, этот может вызвать приступы судорог и мышечную ригидность. Для предотвращения приступов судорог и адекватной мышечной релаксации обычно достаточно использовать при нейролептанальгезии диазепам, при условии достаточной седации животного. При введении кетамина животным с адекватным внутрисосудистым объемом кетамин незначительно угнетает сердечно-сосудистую систему. При глубокой седации собак и кошек до начала применения кетамина может наблюдаться уменьшение кровяного давления, однако это действие продолжается недолго. Кетамин незначительно угнетает дыхательный центр, однако это действие может усилиться при его применении в комбинации с оксиморфоном.

Пропофол — средство для внутривенного введения, обладает короткой продолжительностью действия и не накапливается в организме. Считается, что по своему воздействию на сердечно-сосудистую систему и дыхание пропофол близок к тиопенталу и также вызывает кратковременное уменьшение артериального кровяного давления и сильное угнетение дыхательного центра. Пропофол может вызвать более продолжительную задержку дыхания (апноэ), чем тиопентал. Однако доза пропофола, необходимая для нейролептанальгезии, меньше дозы, необходимой для вводного наркоза. Очень медленное введение пропофола сокращает продолжительность апноэ, даже при использовании пропофола вместе с оксиморфоном. При необходимости дополнить нейролептанальгезию неоднократным болюсным введением лекарственных препаратов или внутривенно капельно пропофол является средством выбора. Пропофол быстро распределяется в организме и метаболизируется в печени в процессе глюкуроноидации (под воздействием глюкуроновой кислоты). Если введение пропофола внутривенно капельно продолжается не более 30 минут или в течение 30 минут вводятся несколько болюсов, действие пропофола на кошек продолжается недолго. В последующие дни не рекоменду-

ется вводить пропофол кошкам из-за образования в эритроцитах телец Хайнца.

Этомидат — препарат для внутривенного введения, обладающий короткой продолжительностью действия и оказывающее незначительное влияние на сердечно-сосудистую систему и дыхание. При его применении частота сердечных сокращений, сердечный ритм, артериальное кровяное давление, сократительная способность миокарда, а также частота и ритм дыхания не изменяются. При введении этомидата после нейролептанальгезии в редких случаях наблюдаются побочные действия (миоклонус, боль после инъекции). Не рекомендуется частое болюсное внутривенное введение этомидата. Этомидат является гипертоническим раствором и может вызывать гемолиз эритроцитов при введении более чем двух болюсов или при инфузионном капельном введении.

Тиопентал ограниченно применяется для лечения тяжелобольных животных. Молодым животным с нормально функционирующими сердечно-сосудистой системой и легкими введение тиопентала после нейролептанальгезии должно быть ограниченным. Из-за кумулятивного действия тиопентала не рекомендуется частое болюсное его введение. Возможность приобретения препаратов для вводного наркоза с минимальными побочными эффектами на кардио-респираторную систему (кетамин), а также появление препаратов нового поколения (пропофол и этомидат) минимизирует необходимость использования тиопентала.

Местная анестезия

Местная анестезия может обеспечить дополнительное обезболивание с целью продолжения действия седации в случае использования средств для нейролептанальгезии по отдельности или в сочетании с каким-либо препаратом для внутривенного введения. Наиболее часто используются такие методы, как инфильтрационная, эпидуральная и внутривенная регионарная местная анестезия. При инфильтрационной местной анестезии местноанестезирующее средство вводят в определенное место в любой части тела или вокруг него. Эпидуральная анестезия (см. *след. статью*) обычно проводится на каудальной части тела. Проведение эпидуральной местной анестезии у кошек сопряжено с трудностями. Метод внутривенной регионарной анестезии используется только на дистальных конечностях, дистальнее локтевого или скакательного сустава, а анестезирующее вещество вводится, соответственно, в краниальную вену и вену сафена.

Наиболее часто используется лидокаин (Лидоджект, *Vetus*) и бупивакаин (Сенсоркаин-MPF, *Astra*). Выбор местноанестезирующего средства определяется необходимой продолжительностью аналгезии. Продолжительность действия лидокаина составляет 60–90 минут, а бупивакаина — от 4 до 6 часов. При проведении местной анестезии тяжелобольным пациентам следует соблюдать осторожность. При эпидуральной локальной анестезии может наблюдаться расширение сосудов и, как следствие, гипотензия. При применении данного метода анестезии у животных (особенно кошек) с измененным внутрисосудистым объемом крови может при незначительных дозах лекарственных препаратов наблюдаться воздействие на сердечно-сосудистую систему и нейротоксичность. Лидокаин также оказывает не-

братимое угнетающее действие на центральную нервную систему.

ПРИМЕРЫ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Приведенные ниже примеры помогут врачам в определении методов внутривенной анестезии и дозировки лекарственных средств, которые обеспечат адекватную седацию и аналгезию с минимальными отрицательными действиями на сердечно-сосудистую систему и органы дыхания. Дозировка лекарственных препаратов приводится в таблице 1. В большинстве случаев незначительно ослабленным животным требуются более высокие дозы. При использовании бензодиазепа в качестве транквилизатора кошкам, как правило, для нейролептанальгезии требуется более высокая доза.

Нейролептанальгезия

У 14-летнего пуделя в течение длительного времени наблюдается анорексия, угнетение и снижение массы тела. Клиническими симптомами являются желтуха и заметное увеличение объема живота вследствие асцита. Лабораторный анализ показал наличие гипопропротеинемии. Предполагается первичное заболевание печени, в связи с чем требуется биопсия печени под контролем ультразвука. Адекватный гидратационный статус достигается через 24 часа. Для проведения этой процедуры должно быть достаточно использования комбинаций диазепама (внутривенно в дозе 0,2 мг/кг) и буторфанола (внутривенно в дозе 0,2 мг/кг). Можно использовать и оксиморфон (внутривенно в дозе 0,05 мг/кг), однако, учитывая состояние нервной системы и психики животного, по-видимому, буторфанола будет достаточно. Оксиморфон с большой вероятностью приведет к затруднению дыхания, что может помешать проведению биопсии, а также брадикардии, вследствие которой может возникнуть необходимость в применении антихолинергических препаратов. Этой собаке были назначены небольшие дозы диазепама и буторфанола, поскольку из-за гипопропротеинемии высвобождается большее количество препарата, вызывающего необходимый клинический эффект. При необходимости действия диазепама и буторфанола можно нейтрализовать.

У 10-летней кошки в течение 5 дней наблюдается анорексия и угнетение. Поставлен диагноз «диабетический кетоацидоз». С целью восстановления водного баланса производится введение растворов через катетер, установленный в краниальной вене. Этой кошке потребуются седация, поэтому можно установить катетер в яремной вене. Можно вводить диазепам (внутривенно в дозе 0,3 мг/кг) в сочетании с оксиморфоном (внутривенно в дозе 0,1 мг/кг). При введении кошкам опиатов и средств для нейролептанальгезии дыхание практически не затрудняется. Продолжительность эффективной седации (внутривенно, 5–10 минут; внутримышечно, 10–15 минут; несколько большая продолжительность у старых кошек) при применении данной комбинации вышеуказанных лекарственных препаратов у кошек, по-видимому, несколько больше, чем у собак. Выход из наркоза с использованием диазепама и оксиморфона у тяжелобольных кошек, как правило, происходит плавно и без осложнений по сравнению с выходом из наркоза с использованием комбинации кетамина и диазепама.

Таблица 1. Рекомендации по использованию анестезирующих препаратов для неотложной медицинской помощи и лечения критических состояний

Препарат (мг/мл)	Доза для внутривенного введения (мг/кг)	Приблизительная стоимость (\$/мл)	Примечания
Нейролептанальгезия			
Транквилизаторы			
Диазепам или мидазолам (5 мг/мл)	0,2–0,4	Диазепам (\$1,10) Мидазолам (\$8,00)	Гемодинамическая стабильность, минимальное угнетение дыхательного центра; не следует смешивать диазепам с другими лекарственными средствами (за исключением кетамина)
Опиаты			
Оксиморфон (1,5 мг/мл)	0,05–0,1	\$4,00	Агонист опиатов, угнетение дыхания
Буторфанол (10 мг/мл)	0,2–0,4	\$3,30	Агонист-антагонист опиатов, минимальное угнетение дыхания
Бупренорфин (0,3 мг/мл)	0,005–0,02	\$2,80	Частичный агонист опиатов, минимальное угнетение дыхания, действие труднообратимо
Средства для вводного наркоза			
Пропофол (10 мг/мл)	1–2 мг/кг	\$0,75	Кратковременное снижение кровяного давления, угнетение дыхания, апноэ, быстрое перераспределение в организме, быстрое восстановление сознания
Этомидат (2 мг/мл)	0,5–1,0	\$1,40	Минимальное угнетение сердечно-сосудистой системы и дыхания, не рекомендуется частое болюсное или инфузионное введение
Кетамин (100 мг/мл)	2–4	\$0,80	Может возникнуть необходимость в одновременном применении диазепамов, возможно угнетение дыхания
Тиопентал (25 мг/мл)	2–6	\$0,08	Кратковременное снижение кровяного давления, угнетение дыхания, апноэ, кумулятивное действие
Антагонисты			
Налоксон (0,4 мг/мл)	0,01–0,04	\$1,15	Антагонисты опиатов, может возникнуть необходимость в повторном введении оксиморфона и бупренорфина
Флумазенил (0,1 мг/мл)	0,05–0,1	\$6,00	Антагонист бензодиазепина, стоимость может оказаться слишком высокой
Антихолинергические средства			
Атропин (0,54 мг/мл)	0,01–0,04	\$0,03	Сначала рекомендуется небольшая доза
Гликопирролат (0,2 мг/мл)	0,025–0,05	\$0,60	Сначала рекомендуется небольшая доза

Четырехлетнюю собаку сбила автомашина. Проводится восстановление и поддержание внутрисосудистого объема. Собака испытывает боль, физиологические реакции и параметры сердечно-сосудистой системы нормальные. У собаки отмечается некоторое учащение дыхания без его углубления (тахипноэ). Необходимо провести рентгенографию грудной клетки и брюшной полости в связи с обширным повреждением мягких тканей грудной клетки. Для проведения рентгенографии можно использовать диазепам (внутривенно в дозе 0,4 мг/кг) в сочетании с бупренорфином (внутривенно в дозе 0,02 мг/кг). После применения бупренорфина седативный эффект проявляется не так быстро, однако по сравнению с оксиморфоном незначительно угнетает дыхательный центр. Оксиморфон также вызывает учащенное дыхание, что может затруднить проведение рентгенографии грудной клетки. Бупренорфин обеспечивает аналгезию в течение 4–6 часов.

Нейролептанальгезия и внутривенное введение лекарственных средств

У 10-летней суки боксера отмечается анорексия, вялость, угнетение, анемия и генерализованная лимфаденопатия. Для постановки диагноза необходимо взять биопсию костного мозга, однако собака оказывает сопротивление, вследствие чего процедуру невозможно провести. Собаке вводят комбинацию диазепамов (внутривенно в дозе 0,4 мг/кг) и оксиморфона (внутривенно в дозе 0,1 мг/кг), однако у нее наблюдается реакция при начале процедуры. Для достижения полного седативного эффекта и ана-

льгезии, необходимой для проведения данной процедуры, можно ввести однократно болюсно кетамин (внутривенно в дозе 4 мг/кг), пропофол (внутривенно в дозе 2 мг/кг) или тиопентал (внутривенно в дозе 4 мг/кг).

Четырехлетний доберман (кобель), у которого 6 месяцев назад поставлен диагноз дилатационной кардиомиопатии, положительно реагирует на лекарственную терапию. В латеральном углу глазной щели левого глаза кожа изъязвлена. Для диагностики необходимо провести пункционную биопсию. Собака не дает прикасаться к изъязвленному месту. Для достижения седативного эффекта можно использовать комбинацию диазепамов (внутривенно в дозе 0,4 мг/кг) и буторфанола (внутривенно в дозе 0,3 мг/кг). Этомидат однократно болюсно (внутривенно в дозе 0,5 мг/кг) может позволить провести процедуру без угнетения сердечно-сосудистой системы и дыхательного центра. По окончании процедуры действие буторфанола можно нейтрализовать налоксоном (внутривенно в дозе 0,04 мг/кг).

Нейролептанальгезия и внутривенное введение местноанестезирующих средств

Двухлетняя собака была травмирована газонокосилкой. У собаки скальпированная рана дистальной части левой задней конечности от коленного сухожилия до пальцев. На рану была сразу наложена повязка. Собака находится в компенсаторной стадии шока. Необходимый внутрисосудистый объем восстанавливают путем введения кристаллоидного раствора. Следует провести рентгенографию конечности и санацию раневой области. Для прове-

дения рентгенографии можно использовать диазепам (внутривенно в дозе 0,4 мг/кг) и оксиморфон (внутривенно в дозе 0,1 мг/кг). Перед снятием повязки можно ввести кетамин (внутривенно в дозе 3 мг/кг). Внутривенная регионарная анестезия с использованием лидокаина или пояснично-крестцовая эпидуральная анестезия с использованием лидокаина или бупивакаина может обеспечить адекватную анальгезию для очищения и хирургической обработки раневой полости. При этом не потребуются дополнительное введение анестезирующих средств.

У 6-летнего далматина наблюдается обструкция мочеиспускательного канала и попадание мочи в брюшную полость. Перед установкой уретрального катетера и перитонеального дренажа восстанавливают водный и электролитный баланс. Для обеспечения начальной седации можно ввести диазепам (внутривенно в дозе 0,3 мг/кг) в сочетании с бупренорфином (внутривенно в дозе 0,02 мг/кг). Если собака не засыпает, вместо бупренорфина можно использовать оксиморфон (внутривенно в дозе 0,05 мг/кг). Когда попытки установить уретральный катетер завершаются неудачно из-за того, что животное испытывает боль и дискомфорт, можно болюсно ввести кетамин (внутривенно в дозе 4 мг/кг) или пропофол (внутривенно в дозе 2 мг/кг). Если предполагается введение нескольких болюсов, пропофол использовать предпочтительнее. Для установки перитонеального дренажа можно использовать метод пояснично-крестцовой анестезии с использованием лидокаина или бупивакаина. Лидокаин можно также использовать при инфльтрационном методе анестезии. Эпидуральная анестезия также обеспечит

анальгезию в течение продолжительного времени (снятие боли в мочеиспускательном канале и брюшине), в особенности при использовании бупивакаина.

Литература

- Andress JL, Day TK: The effects of consecutive day propofol anesthesia on feline red blood cells. *Vet Surg* 24:277, 1995. *Study that demonstrated the production of Heinz bodies on feline red blood cells after administration of propofol over a period of 3 consecutive days.*
- Bednarski RM: Anesthesia and pain control. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1989, p 1223. *Excellent overview of anesthesia for the critically ill veterinary patient including tables with drug dosages.*
- Faggella AM: Anesthesia for the critical or trauma patient. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XI, Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 88. *Excellent overview of the approach to critically ill or trauma patients with recommendations of anesthetic techniques for specific disorders. It is another good source for anesthetic drug dosages.*
- Ilkiw JE: Other potentially useful new injectable anesthetic agents. In: Raskins SC, Klide AM, eds: *The Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice, Opinions in Small Animal Anesthesia*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 281. *This entire volume is dedicated to specialists' views on anesthesia. A great source for current information.*
- Skarda RT: Local and regional anesthetic and analgesic techniques. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ: *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 426. *Simple, detailed pictorial and written explanation on the various local anesthesia techniques in dogs.*
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ: *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 183. *Comprehensive source of current information on tranquilizers and opioids in veterinary anesthesia.*

Эпидуральная анальгезия

БЕРНИ ХАНСЕН

70 лет назад Е.Р. Фрэнк описал технику эпидуральной анестезии прокаинном у кошек и собак как практическую альтернативу известным в то время методам анестезии, представлявшим опасность для животных (*Frank, 1927*). В течение последующих 20 лет этот метод пользовался популярностью, которая впоследствии снизилась после широкого применения более удобного метода ингаляционной анальгезии. Однако 20 лет назад было обнаружено, что внутривенное инъекционное введение опиатов вызывает глубокую анальгезию у животных. Это вновь пробудило интерес к использованию техники эпидуральной анестезии при лечении человека и животных. Различные категории лекарственных препаратов изучались на предмет их возможного использования для эпидуральной анестезии, однако в настоящее время для эпидуральных или подоболочечных (субарахноидальных) инъекций при лечении домашних животных используются только местноанестезирующие средства, опиаты и α_2 -агонисты. Ввиду того, что метод подоболочечного введения имеет

лишь небольшое преимущество по сравнению с эпидуральной инъекцией и в то же время может увеличивать вероятность осложнений, в данной главе будет рассматриваться только техника эпидурального введения анестезирующих средств.

ПОКАЗАНИЯ, МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

Несмотря на то, что эпидуральная анестезия и анальгезия широко используются при лечении домашних животных, пока еще не определены в полной мере явные показания для использования этих методов. Тем не менее, считается, что данные методы могут обеспечить эффективную анальгезию у животных при операциях каудальнее пупка (или при использовании морфина, начиная с грудных конечностей). Кроме того, потенциальными показаниями являются перитонит, острый панкреатит и каудальная травма. В настоящее время наиболее широко применяют

ся разовые инъекции опиатов или местноанестезирующих средств, а также комбинации этих препаратов.

Относительными или абсолютными *противопоказаниями* для спинальной аналгезии являются коагулопатия, бактериемия, тяжелая системная инфекция, инфекция в месте установки иглы, груднопоясничные неврологические расстройства, пояснично-крестцовые переломы или вывихи, гиповолемия, а также недостаточный опыт оперирующего хирурга. Потенциальными осложнениями эпидурального введения лекарственных средств является инфекция, эпидуральное или подбололочное кровоотечение, травма позвоночника или нервных корешков, а также постоянная слабость или атаксия. Нежелательным побочным действием некоторых веществ может быть моторная блокада или воздействие на центральную нервную систему. При выполнении процедуры опытным врачом серьезные осложнения встречаются редко.

Перед использованием лекарственных препаратов необходимо изучить их состав. Большинство местноанестезирующих средств и опиатов, выпускаемых в ампулах, рассчитанных на несколько доз, содержат один или несколько консервантов, некоторые из которых, как показывает практика, нейротоксичны для животных. Тем не менее, эти продукты во многих случаях успешно использовались для эпидуральной анестезии, и при разовых инъекциях этих препаратов не было документально подтвержденных случаев нейротоксичности, которую можно было бы объяснить наличием консервантов. Однако целесообразно избегать по мере возможности использования лекарственных средств, содержащих консерванты, а также отказаться от подбололочного инъецирования и неоднократного эпидурального введения этих средств. К местноанестезирующим средствам, содержащим адреналин, добавляют антиоксидант метабисульфит натрия. Хотя это соединение и не является консервантом, его не следует вводить подбололочно.

ЭПИДУРАЛЬНЫЕ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Возможно, наиболее часто эпидуральное введение местноанестезирующих препаратов используется для регионарной анестезии во время хирургического вмешательства. Эти вещества вступают в обратимую реакцию связывания с нейронными натриевыми каналами и блокируют нервно-мышечную передачу импульсов. При введении в эпидуральное пространство они вызывают анестезию сегментных нервных корешков. При введении в спинномозговую жидкость субарахноидальной инъекции местноанестезирующее средство оказывает непосредственное воздействие на спинной мозг. При любом способе применения действие препарата начинается через короткое время, аналгезия или анестезия наступает через несколько минут после инъекции. Фармакодинамика отдельных препаратов зависит от их растворимости в липидах, значения константы диссоциации и способности вступать в реакцию связывания с протеином. Как правило, хорошо растворяющиеся в липидах местноанестезирующие средства обладают более сильным действием, чем водорастворимые средства.

Обычно для эпидуральной аналгезии или анестезии домашним животным используются местноанестезирующие средства лидокаин и бупивакаин. Бупивакаин, по-

видимому, является наиболее эффективным средством для эпидурального применения. По сравнению с лидокаином бупивакаин обладает более сильным и продолжительным действием, которое начинается не так быстро, как у лидокаина (таблица 1).

Повышенная кардиотоксичность бупивакаина по сравнению с другими местноанестезирующими средствами может объясняться его достаточно сильным воздействием на натриевые каналы. Вследствие относительно высокой растворимости в липидах это вещество следует вводить в достаточно большом объеме для воздействия на верхние поясничные сегменты позвоночника после инъекции в позвоночно-крестцовое пространство. После эпидуральной инъекции и бупивакаин и лидокаин направляются к зависимым от этого пространства участкам позвоночного канала и поэтому оказывают наиболее сильное воздействие на нервные корешки с соответствующей стороны тела животного, лежащего на боку (*Heath et al., 1989*).

Местноанестезирующее средство в целом и бупивакаин в частности могут оказывать аналгезию с минимальной моторной блокадой при использовании в разведенном состоянии. Раствор бупивакаина с концентрацией 0,0625–0,125% может использоваться для аналгезии с минимальной моторной блокадой. Для получения такой концентрации раствора смешивают одну объемную часть 0,25%-го бупивакаина с 1–3 частями стерильного солевого раствора или опиата.

Преимуществами местноанестезирующих препаратов является действенная аналгезия, возможность обеспечения полной местной анестезии, а также усиление действия опиатов, введенных эпидурально. У человека нейронная блокада местнодействующими анестетиками в послеоперационный период усиливает стрессовую реакцию, а также улучшает функцию органов дыхания и гемодинамическую стабильность. При использовании в качестве составной части тактики лечения с целью обеспечения как можно более раннего вставания после операции и нормального функционирования внутренних органов эти методы аналгезии могут снизить подверженность различным заболеваниям и уменьшить вероятность летального исхода (*Kehlet, 1995*). Важным преимуществом местноанестезирующих препаратов по сравнению с опиатами является то, что моторная блокада, достигаемая при помощи высоких концентраций препарата, наглядно подтверждает то, что инъекция была сделана правильно. Недостатками местноанестезирующих средств являются относительно невысокая продолжительность действия после однократной инъекции, возможность нежелательной моторной блокады, а также блокады спинномозговых симпатических нервов, которые могут вызвать или усилить гипотензию.

Эпидуральные опиаты

Собакам и кошкам вводили эпидурально морфин, оксиморфон, бупренорфин и фентанил. Анальгезирующее действие опиатов после эпидурального введения объясняется связыванием опиоидных рецепторов интернейронов (промежуточных нейронов) на поверхностных пластинках дорсальных роговидных отростков сегментов спинного мозга. Таким образом, введенные эпидурально опиаты должны пройти через твердую мозговую оболочку для того, чтобы попасть в спинномозговую жидкость и

Таблица 1. Лекарственные вещества, применяемые для эпидуральной анальгезии и анестезии

Лекарственное вещество	Доза (мг/кг) *	Продолжительность действия после однократной инъекции
Местнодействующие анестетики		
Лидокаин для инъекций или лидокаин без консервантов, 1,0–2,0% Однократная пояснично-крестцовая инъекция:	1 мл/5 кг массы тела для манипуляций в каудальной части 1 мл/3,5 кг массы тела для абдоминальных манипуляций с использованием адреналина	1 ч (1,5–2 ч при комбинированном применении препаратов)
Бупивакаин с адреналином, 0,25–0,5% Однократная пояснично-крестцовая инъекция:	1 мл/5 кг массы тела для манипуляций в каудальной части 1 мл/3,5 кг массы тела для абдоминальных манипуляций	6 ч
Бупивакаин, не содержащий консервантов, без адреналина, 0,0625–0,125% Для введения через катетер:	1 мл/3,5–5 кг массы тела, затем 0,1–0,4 мл/кг/ч непрерывным введением; не превышать 4 мг/кг в сутки (для собак)	4–6 ч
Не содержащий консервантов 0,25%-ный раствор бупивакаина вместе с не содержащим консервантов морфином (1 мг/мл) в пропорции 50:50:	Начальная доза 0,2–0,5 мл, затем 0,1 мл/ч путем непрерывного введения (для кошек) Начальная доза 0,2 мл/кг, затем 0,025 мл/кг/ч путем непрерывного введения (для собак)	— —
Опиаты		
Морфин для инъекций, 15 мг/мл Однократная эпидуральная инъекция (можно развести в солевом растворе до концентрации 1–2 мг/мл) Не содержащий консервантов морфин, 1 мг/мл (Дураморф, <i>Etkins-Sinn</i>) Однократная инъекция: Для введения через катетер:	0,1–0,3 мг/кг 0,1–0,3 мг/кг 0,1–0,2 мг/кг 0,3–0,5 мг/кг в сутки путем непрерывного введения	8 ч 8 ч 8 ч
Оксиморфон для инъекций, 1,0 мг/мл Однократная инъекция: Не содержащий консервантов фентанил, 50 мкг/мл Однократная инъекция: Для введения через катетер:	0,05–0,3 мг/кг 5–10 мкг/кг (для собак) 1–5 мкг/кг/ч при непрерывном введении	8 ч
Не содержащий консервантов бупренорфин, 300 мкг/мл (Бупрен) Однократная инъекция:	5–20 мкг/кг (для собак) 5–10 мкг/кг (для кошек) 5–20 мкг/кг через 8 ч 15–60 мкг/кг/ч при непрерывном введении	8 ч 8 ч
Для введения через катетер (собакам):		
Альфэ₂-агонисты		
Медетомидин, однократная эпидуральная инъекция, вместе с морфином:	2–5 мкг/кг	13 ч

* При субарахноидальной инъекции доза должна составлять 30–50% расчетной

спинной мозг. Эффект анальгезии достигается путем модуляции спинным мозгом процесса обработки ноцицептивной информации и происходит без значительного воздействия на центральную нервную систему или моторной, сенсорной или симпатической блокады.

Морфин обладает наименьшей растворимостью в липидах из всех опиатов. Это свойство замедляет спинальную и системную абсорбцию лекарственного вещества. Вследствие этого максимальная анальгезия может достигаться лишь через 90 минут после инъекции и продолжаться у некоторых пациентов до 24 часов. В отличие от местноанальгезирующих средств, активность краниальной миграции морфина, по-видимому, незначительно зависит от его объема. При использовании морфина во время операции его следует вводить непосредственно после вводной фазы общего наркоза перед началом операции в связи с тем, что максимальное действие наступает через достаточно большой промежуток времени. Оксиморфон

обладает незначительно большей липофильностью, чем морфин, и успешно использовался на практике для эпидуральной анальгезии. Фентанил очень хорошо растворяется в липидах и быстро абсорбируется кровью, что сокращает латентный период и быстро вызывает воздействие на центральную нервную систему. В комбинации с морфином введенный эпидурально фентанил сокращает латентный период анальгезии, что позволяет снять боль в ходе операции. По-видимому, использовать по отдельности фентанил, введенный эпидурально, нецелесообразно. Бупренорфин обладает почти такой же липофильностью, как и фентанил, вследствие чего анальгезирующее действие отмечается на небольшом расстоянии от места инъекции. Однако благодаря большей продолжительности действия он более эффективен, чем фентанил.

Наиболее часто побочным действием эпидуральных опиатов на человека является зуд в дерматомах (в особенности после введения морфина). Наиболее серьезным

побочным действием является замедленное угнетение дыхания. У некоторых пациентов угнетение дыхательного центра может наблюдаться через 24 часа после эпидурального введения морфина. Хотя случаи замедленного угнетения дыхания встречаются нечасто (менее чем у 2% пациентов), оно может происходить в тяжелой форме. Именно по этой причине после эпидурального введения опиатов за состоянием человека осуществляется постоянный контроль. В ветеринарной литературе не сообщается о случаях клинически значимого угнетения дыхания у домашних животных после эпидурального применения опиатов. Обычно побочными действиями эпидурального введения морфина или оксиморфона собакам и кошкам является атаксия задних конечностей и задержка мочи. Атаксия выражена слабо, и, как правило, ее не замечают. Задержка мочи вызвана слабостью выталкивающей мышцы и может представлять опасность для некоторых животных, вследствие чего возникает необходимость ручного выдавливания мочевого пузыря или его катетеризации в течение 24 часов после введения опиатов. Вероятность задержки мочи меньше при использовании бупренорфина (*Drenger et Magora, 1989*). Несмотря на то, что индуцируемый опиатами зуд у собак отмечается редко, автор наблюдал трех собак, у которых после подоболочечных инъекций морфина развивалась выраженная *гиперестезия*. Существует мнение, что у человека это редко встречающееся побочное действие может быть обусловлено метаболитами морфина, и для его нейтрализации необходимо использовать другие опиаты, например, фентанил (*Sjorgen et al., 1994*).

После эпидурального введения больших доз морфина или после непреднамеренного инъецирования эпидуральной дозы в субарахноидальное пространство может наблюдаться выраженное воздействие на центральную нервную систему. У собак может отмечаться седация и миоз, а у кошек — возбуждение и мидриаз. Отмечается и угнетение дыхания, однако не сильнее, чем при парентеральном введении препарата.

ЭПИДУРАЛЬНЫЕ α_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

α_2 -адреноцепторы расположены на мембране тех же самых клеток, которые содержат рецепторы опиатов. Естественным лигандом для этих рецепторов является норадреналин, а клеточная реакция на активацию аналогична реакции, которая происходит после связывания опиатов со своими рецепторами. В ветеринарии из α_2 -агонистов используется ксилазин и медетомидин. Несмотря на то, что ксилазин часто вводят эпидурально лошадям и жвачным животным, для лечения домашних животных α_2 -агонисты используются сравнительно редко. Эпидуральное введение небольших доз этих препаратов по отдельности обеспечивает умеренную анальгезию с минимальными побочными действиями на сердечно-сосудистую систему, однако, по-видимому, лучше всего сочетать небольшие дозы этих средств с другими препаратами, например, морфином (*Branson et al., 1995*).

ТЕХНИКА ПРИМЕНЕНИЯ

Однократные инъекции

Однократные инъекции наиболее часто делают находящимся под наркозом животным при подготовке к опера-

ции. В большинстве случаев используют пояснично-крестцовое пространство, поскольку в этом месте позвонки расположены достаточно далеко друг от друга. Более того, у большинства собак дуральный мешок заканчивается немного краниальнее этого места, что снижает вероятность субдуральной инъекции. Поскольку у многих кошек дуральный мешок доходит до пояснично-крестцового соединения, попытки эпидурального инъецирования лекарственных препаратов в пояснично-крестцовое пространство у этого вида животных часто приводят к субдуральной инъекции. В большинстве случаев субдуральная инъекция является также субарахноидальной, а инъецируемые медикаменты незамедлительно поступают в спинномозговую жидкость. При субарахноидальной инъекции могут наблюдаться осложнения, такие как истечение спинномозговой жидкости (вызывающее у человека «головную боль от дуральной пункции»), поступление лекарственного вещества в ствол мозга, а также полная спинальная блокада при использовании местноанестезирующих средств.

При подготовке к пояснично-крестцовой инъекции на задней части крестца выстригают шерсть каудальнее L4 краниально и латерально по отношению к крыльям подвздошной кости. Затем проводят хирургическую подготовку кожи. Если животное в сознании, для обезболивания кожи, фиброзной ткани вдоль средней линии, желтой связки и эпидурального пространства рядом с желтой связкой можно сделать инъекцию 1–2%-ного лидокаина при помощи 1–1,5-дюймовой иглы 22 G (или, при необходимости, более длинной спинальной иглы). Лидокаин можно смешать с раствором бикарбоната натрия в пропорции 9 частей лидокаина на 1 (объемную) часть бикарбоната для того, чтобы не чувствовалось «жжение», вызываемое инъецированным лидокаином. Для выполнения инъекции необходимы стерильные латексные перчатки, 1–3-дюймовая спинальная игла 20–22 G (*Monoject, Sherwood Medical, St. Louis, MO*) или игла Tuohy 18–20 G (*Becton Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ*), шприц объемом 3 мл и шприц, содержащий вводимое вещество. Животное можно уложить на бок или на грудь. Если хирургическую манипуляцию проводят с одной стороны, то пациента укладывают на бок этой стороной вниз. Тазовые конечности вытягивают краниально, чтобы согнуть позвоночник в месте пояснично-крестцового соединения. Затем прощупывают наиболее выступающие части дорсальных крыльев подвздошной кости и проводят воображаемую линию между двумя точками. У большинства животных дорсальный отросток L6 расположен вблизи этой линии, обычно несколько краниальнее ее. Дорсальный отросток L7 намного короче, чем дорсальный отросток L6, поэтому у некоторых животных его трудно прощупать. Над крестцом выступают расположенные на небольшом расстоянии друг от друга слабо прощупываемые дорсальные отростки сросшихся крестцовых позвонков. Пояснично-крестцовое пространство расположено под прощупываемым углублением немного краниальнее первого дорсального отростка и несколько более каудально по отношению к дорсальному отростку L7.

Для анестезии собак и кошек можно использовать обычные инъекционные иглы (20–22 G, длиной 1–1,5 дюй-

ма), однако длинный острый концевой срез и сам наконечник увеличивают опасность проникновения в твердую мозговую оболочку. Спинальная игла и игла Tuohy отличаются от обычных инъекционных игл более коротким срезом, стальным стилетом и большей длиной. По сравнению со спинальными иглами иглы Tuohy больше в диаметре, жестче и не такие острые.

Иглу продвигают сквозь кожу перпендикулярно к поверхности в центре пояснично-крестцового углубления, направляя концевой срез краниально. Затем иглу вводят в пояснично-крестцовое пространство. В это время оперирующий хирург должен удерживать стержень иглы таким образом, чтобы он был направлен вдоль средней линии. Если игла наткнется на кость, необходимо визуальным осмотром и пальпацией убедиться в правильности выбора места введения, немного подать иглу назад и направить краниальнее пространство. При неправильном выборе места введения наконечник иглы обычно оказывается краниальнее пояснично-крестцового пространства. Основным препятствием для продвижения иглы в пояснично-крестцовом пространстве является дорсальная спинальная связка или желтая связка. При использовании острых игл для анальгезии домашних животных желтая связка оказывает минимальное сопротивление. У более крупных и старых животных желтая связка намного более волокнистая и оказывает более сильное сопротивление. Ощущение прохождения иглы через связку помогает определить, что игла вошла в нужное место.

После того, как игла войдет в желтую связку, ее продвигают еще на 2 мм, пока врач не почувствует, что сопротивление прекратилось. Обычно это свидетельствует о том, что концевой срез полностью вошел в позвоночный канал. В это время стилет извлекают, а поршень шприца осматривают на предмет наличия крови или спинномозговой жидкости. Наличие крови обычно означает, что наконечник иглы отклонился от средней линии и проник в эпидуральную вену. В этом случае иглу необходимо частично извлечь и вновь направить в сторону средней линии. При наличии спинномозговой жидкости иглу необходимо немного подать назад и изменить ее положение. При желании в субарахноидальное пространство можно вводить лекарственные средства, не содержащие консервантов и адреналина, хотя дозу необходимо сократить до 30–50% эпидуральной.

При отсутствии крови или спинномозговой жидкости необходимо убедиться в том, что игла находится в эпидуральном пространстве. В следующих разделах приводится информация о некоторых методах, которые используются с этой целью.

Просачивание воздуха

Если наконечник иглы находится в эпидуральном пространстве, инъекция 0,5–2,0 мл воздуха не вызовет сопротивления, и не будет отмечаться видимое просачивание в подкожную ткань. Если видно, что воздух образует пузырьки под кожей вокруг стержня иглы во время инъекции, это означает, что игла не вошла в желтую связку. При инъекции воздуха в эпидуральное пространство во многих случаях возможна по меньшей мере частичная обратная аспирация.

«Звуковой тест»

При «звуковом тесте» врач использует стетоскоп для аускультации непосредственно над позвоночником небольшого краниального иглы во время инъекции 0,5–2,0 мл воздуха (Lewis et al., 1992). При правильном введении иглы в эпидуральное пространство раздается характерный «свистящий» звук, практически не сопровождаемый крепитацией. Инъекция воздуха в любую экстракраниальную ткань вызывает громкий звук крепитации (хруст или треск).

Преодоление сопротивления

Данный метод эффективен только при использовании игл Tuohy. К поршню иглы присоединяют шприц объемом 3 мл, наполненный 0,5–2,0 мл воздуха. Иглу и шприц изгибают каудально и делают пробную инъекцию воздуха. При этом концевой срез иглы сдвигается в краниальном направлении. Если наконечник находится в эпидуральном пространстве, желтая связка является для иглы точкой опоры и концевой срез перемещается краниально. Единственной тканью, вступающей в непосредственный контакт с концевым срезом иглы, является спинальная жировая клетчатка, которая не оказывает сопротивления инъекции воздуха. Если наконечник иглы находится в околопозвоночной ткани, то при этом поверхность концевого среза сдавит мышцу и лежащую впереди соединительную ткань, а эти ткани значительно увеличат силу сопротивления инъекции.

Техника «висячей капли»

В этом случае лучше всего использовать иглу Tuohy до проникновения в желтую связку. Иглу продвигают в точку, расположенную рядом с желтой связкой, стилет извлекают, а полость иглы заполняют небольшим количеством инъекционного вещества. Поршень иглы должен быть заполнен так, чтобы жидкость выступала за край отверстия поршня. После этого иглу вводят в эпидуральное пространство, то под воздействием отрицательного давления в этом пространстве жидкость начнет вытекать через иглу.

После правильной установки иглы можно начинать инъекцию. Врач должен убедиться в том, что концевой срез иглы направлен краниально (на поршнях спинального шприца и шприца Tuohy со стороны концевого среза нанесены метки). Затем начинают медленно вводить препарат в течение 10–20 секунд (если животное в сознании, то по возможности дольше). Быстрое введение препарата животным, находящимся в сознании, часто вызывает рвоту и боль.

Эпидуральная катетеризация

В продаже имеются несколько типов эпидуральных катетеров, сертифицированных для применения при лечении человека. Все они вводятся через иглу Tuohy (или аналогичного типа), которая устанавливается так же, как и при однократных инъекциях. У игл Tuohy наконечник изогнут под углом 90°, из-за чего отверстие концевого среза находится параллельно продольной оси иглы. Вследствие этого катетер выходит из иглы под прямым углом к ней, что облегчает его введение в эпидуральное пространство. Практика подтверждает успешное применение

для лечения собак таких наборов катетеров, как Arrow Flex-Tip Plus (Arrow Epidural Catheter Kit, product No. AM-05500, Arrow International, Reading, PA) и Arrow Theracath (Arrow Epidural Catheter Kit, product No. AM-05000, Arrow International, Reading, PA).

Кроме того, целесообразно использовать бактериальный фильтр (Sterile Acrodisc, фильтр для шприца размером 0,2 микрона, Gelman Sciences, Ann Arbor, MI), удлинитель (Medex Mini-Vol Extension Set, part No. 1855-00, Medex Inc., Duluth, GA) и инъекционный колпачок с соединительной частью Люэра-Лока. При выполнении процедуры необходимо соблюдать стерильность. Врач, работающий в перчатках и маске, подсоединяет инъекционный колпачок к бактериальному фильтру, который, в свою очередь, подсоединен к набору насадок. Из системы удаляют воздух при помощи необходимого анальгезирующего средства, а затем систему укладывают на стерильный материал. Кожу подготавливают и анестезируют так же, как для однократных инъекций, и накрывают стерильной салфеткой.

Для кошек и небольших собак можно использовать длинный (8–12 дюймов) венозный катетер «через иглу» размером 22 G. Следует использовать катетеры из полиуретана (а не тефлона), чтобы уменьшить вероятность перегиба. Кроме того, катетер должен иметь проволочный стилет и прозрачную пластиковую оболочку для поддержания стерильности. Поскольку концевой срез иглы внутривенного катетера не параллелен игле, иглу следует вводить через кожу несколько каудальнее места, используемого для однократной инъекции, приблизительно на уровне первого дорсального отростка крестца. После этого иглу направляя краниально и продвигают лишь ненамного за передне-дорсальный край крестца, в желтую связку и эпидуральное пространство. Стерильную пластиковую оболочку катетера не снимают, чтобы во время этой процедуры она закрывала поршень и катетер. Если врач не уверен в правильности установки, он может временно снять пластиковый «рукав» и катетер, а затем провести испытания при помощи инъектирования воздуха, как описано выше. Затем пластиковую оболочку и катетер осторожно вновь прикрепляют к поршню. Врач должен следить за тем, чтобы концевой срез иглы был постоянно направлен краниально.

После того, как врач убедится в правильности установки иглы, он начинает продвигать катетер через иглу. Если опустить поршень, чтобы сделать угол между продольной осью иглы и позвоночным каналом как можно более острым, это облегчит выдвигание катетера из наконечника иглы и прохождение его по позвоночному каналу. На катетер не следует слишком сильно надавливать, он должен продвигаться с минимальным сопротивлением. Затем иглу извлекают. При этом катетер должен остаться на месте. После этого иглу снимают с катетера (при использовании эпидурального набора) или обрезают. Можно также использовать специальные защитные приспособления (при использовании внутривенного катетера). Стиллет снимают с катетера. Его можно использовать в качестве глубиномера для определения положения наконечника катетера. После этого катетер немного подают назад.

В это время к поршню катетера подсоединяют удлинитель для обеспечения стерильности системы. На катетер в месте выхода наклеивают небольшой кусок во-

достойного лейкопластыря шириной 1 дюйм (2,5 см). При необходимости можно наклеить еще один кусок ленты. Затем проксимальный край ленты пришивают к коже на расстоянии 3–5 мм по обеим сторонам катетера. Место выхода смазывают антисептической мазью и закрывают губкой размером 2 × 2 дюйма. Внутривенный катетер и значительную часть удлинителя свертывают кольцом и приклеивают к коже наложенными внахлест полосками белой ленты шириной 2 дюйма. Чтобы лента лучше держалась на коже, ее можно смазать медицинским клеем или обработать эфиром. Все места соединения между инъекционным колпачком, фильтром, удлинителем и катетером заклеивают и закрепляют при помощи водостойкой ленты для поддержания целостности системы.

Все последующие инъекции делают при помощи иглы 22–25 G через инъекционный колпачок, предварительно прочистив его спиртом. Для непосредственного подсоединения шприца в сборе к проксимальному удлинителю с целью обеспечения непрерывного введения лекарственного средства можно также использовать второй удлинитель.

Необходимо обеспечить абсолютную стерильность системы. При любой неисправности или нарушении технологии может возникнуть необходимость в удалении катетера. Место ввода катетера следует постоянно осматривать на предмет возможного воспаления. Пациента необходимо обследовать, чтобы своевременно определить источники местных болевых ощущений или опухоли, которые свидетельствуют об инфекции. При лечении заболеваний человека эпидуральные катетеры не снимали в течение нескольких недель. Практический опыт автора показывает, что у собак и кошек их можно оставлять на период до 2 недель. Инъекционный колпачок, фильтр и удлинитель следует заменять не реже, чем через 2–4 дня, соблюдая стерильность.

Литература

- Branson KR, Ko JCH, Tranquilli WJ, et al: Duration of analgesia induced by epidurally administered morphine and medetomidine in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 16:369, 1993. *A prospective study of the analgesia provided by epidural morphine, medetomidine, or a combination of the two in dogs subjected to experimental pain.*
- Drenger B, Magora F: Urodynamic studies after intrathecal fentanyl and buprenorphine in the dog. *Anesth Analg* 69:348, 1989. *A prospective study of detrusor function following intrathecal administration of fentanyl or buprenorphine to healthy dogs.*
- Frank ER: Regional anesthesia in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 72:336, 1927. *An early report of epidural anesthesia in the dog.*
- Greene SA, Keegan RD, Weil AB: Cardiovascular effects after epidural injection of xylazine in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet Surg* 24:283, 1995. *A prospective study of the cardiovascular side effects of epidural xylazine in anesthetized dogs.*
- Heath RB, Broadstone RV, Wright M, et al: Using bupivacaine hydrochloride for lumbosacral epidural analgesia. *Compend Contin Educ Pract Vet* 11(1):50, 1989. *A review and retrospective analysis of clinical use of epidural bupivacaine in dogs.*
- Kehle H: Does analgesia benefit postinjury outcome? In: Parker MM, Shapiro MJ, Porembka DT, eds: *Critical Care: State of the Art*, vol 15. Anaheim, CA: Society of Critical Care Medicine, 1995, p 213. *A review of the literature on the effects of epidural analgesia on morbidity and mortality in human surgery and trauma patients.*
- Leighton BL, DeSimone CA, Norris MC, et al: Intrathecal narcotics for labor revisited: The combination of fentanyl and mor-

phine intrathecally provides rapid onset of profound, prolonged analgesia. *Anesth Analg* 69:122, 1989. *A prospective study of the effects of epidural combination fentanyl and morphine in humans.*

Lewis MPN, Thomas P, Wilson LF, et al: The "whoosh" test. A clinical test to confirm correct needle placement in caudal epidural

injections. *Anaesthesia* 47:57, 1992. *A description of this technique in humans.*

Sjogren P, Jensen N-H, Jensen TS: Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 59:313, 1994. *Report of morphine-induced hyperalgesia and its reversal with fentanyl in humans.*

Коллоиды: рекомендации по применению

Элки Радлофф

РЕБЕККА КИРБИ

Значительное уменьшение внутрисосудистого синдрома при кровотечении, травме, системной воспалительной реакции и других заболеваниях, связанных с нарушением метаболизма, приводит к недостаточности тканевой перфузии, гипоксии тканей и истощению запасов клеточной энергии. Ухудшается тонус и состояние сосудов. Следствием этого является нарушение распределения жидкости между внутрисосудистой, интерстициальной и внутриклеточной полостями. Основой терапии является замещение кристаллоидных коллоидов.

Целью возмещения и поддержания объема жидкости у тяжелобольных животных является восстановление перфузии, гидратации и в то же время предотвращение превышения объема и развития сопутствующих осложнений, проявляющихся в виде отеков легких и отеков мозга. Определение потребности в жидкости может быть затруднено из-за ее внесосудистого поступления, расширения сосудов, слишком сильного сужения сосудов, пониженной функции сердца, изменений в составе жидкости и постоянных потерь жидкости. Введенная жидкость может оставаться во внутрисосудистой полости, а также перемещаться в интерстициальное или внутриклеточное пространство в зависимости от динамики жидкостной полости и капилляров, а также от состава вводимой жидкости.

ЖИДКОСТНАЯ ДИНАМИКА

Жидкостное пространство организма включает три полости (внутриклеточную, интерстициальную и внутрисосудистую), которые разделены клеточной и капиллярной мембраной, свободно проницаемой для воды, но не для большинства растворенных веществ. При введении во внутрисосудистую полость «свободной воды» (не содержащей осмотических активных веществ) вода распределяется по всем жидкостным полостям под воздействием гидростатического и осмотического давления.

В законе Старлинга определены силы, от которых зависит объем жидкости, остающейся во внутрисосудистой полости. Внутрисосудистый объем в значительной степени зависит от величины пор мембраны, а также различий в коллоидном онкотическом движении и гидростатическом давлении интерстициальной и внутрисосудистой полости. Размер пор зависит от вида тканей.

Практика показала, что «коэффициент фильтрации» изменяется в зависимости от количества альбумина, содержащегося в интерстициальном пространстве.

Клеточная мембрана проницаема для большинства ионов. Внутриклеточные ионы удерживают воду в клетке посредством осмотического действия. *Капиллярные мембраны* проницаемы для ионов электролитов в плазме, но не для анионов протеина плазмы. Вода следует за ионами электролитов, выходящих из капилляров. Задержка воды в капиллярах в значительной степени обусловлена задержкой в сосудах анионов протеина. Именно от этого зависит коллоидное онкотическое давление.

Динамика перемещения жидкости через капиллярную мембрану может изменяться в зависимости от определенных болезней. Если внутрисосудистое гидростатическое давление превышает коллоидное онкотическое давление, поры мембраны расширяются. Если внутрисосудистое коллоидное онкотическое давление становится меньше интерстициального коллоидного онкотического давления, создаются благоприятные условия для перемещения жидкости из внутрисосудистого в интерстициальное пространство. Размер пор мембраны может увеличиваться при системном воспалении, ожогах или травмах. Когда размер отверстия становится больше размера молекул протеина плазмы, они перемещаются в интерстициальное пространство, увлекая за собой воду. Терапия неплотных капиллярных мембран нацелена на поддержание внутрисосудистого коллоидного онкотического давления, чтобы крупные анионы не могли пройти через отверстие в мембране.

Уравнение Лангеса-Папенгеймера, при помощи которого на основании значения общего протеина определяется коллоидное онкотическое давление, не позволяет точно рассчитать значение коллоидного онкотического давления для плазмы собак. Более важным является непосредственное измерение коллоидного онкотического давления. У здоровой собаки коллоидное онкотическое давление составляет $17,5 \text{ мм рт.ст.} \pm 3,04$ при нормальной концентрации протеина $6,08 \pm 0,83 \text{ г/дл.}$ У пациента с резким уменьшением объема жидкости это значение может увеличиваться при потере воды (гемоконцентрации), оставаться на одном уровне при кровотечении или уменьшаться при потере протеина. На распределение

Таблица 1. Фармакологические характеристики натуральных и синтетических коллоидов

Коллоид	Количество усредненный вес (Д)	Средний молекулярный вес (Д)	Диапазон значений молекулярного веса (Д)	Период полувыведения	Растворители и содержащиеся в растворе вещества	Максимальная степень связывания H ₂ O (мл H ₂ O/г коллоида)	Коллоидное онкотическое давление (мм рт.ст.)	% концентрации
Цельная кровь	69 000	69 000	69 000–320 000	35 суток	Вода Альбумин Эритроциты Лейкоциты ¹⁾ Факторы свертывания ²⁾ Тромбоциты ³⁾ Антитромбин	18	20	3,5
Плазма	69 000	69 000	69 000–320 000	17–19 суток	Вода Альбумин Факторы свертывания ²⁾ Антитромбин	18	20	3,5
Оксиполижелатин	23 000	30 000	5 600–100 000	2,5 ч	Раствор электролита	39	46	5,6
Декстран-40	25 000	40 000	10 000–80 000	2,5 ч	0,9%-ный NaCl или 5%-ная декстроза	37	40	10
Декстран-70	39 000	70 000	15 000–160 000	25 ч	0,9%-ный NaCl или 5%-ная декстроза	29	—	6
Пентакрахмал	39 000	280 000	10 000–1 000 000	2,5 ч	0,9%-ный NaCl	30	25	10
Гетакрахмал	70 000	450 000	10 000–3 400 000	25 ч	0,9%-ный NaCl	20	30	6

1) концентрация лейкоцитов постепенно уменьшается после переливания;

2) концентрация факторов V и VII уменьшается через 6–8 часов после введения; в консервированной цельной крови или замороженной плазме их концентрация незначительна;

3) функция и количество тромбоцитов значительно снижаются через 6–8 часов после введения

введенной жидкости оказывают влияние не только динамика капилляров, но и состав вводимой жидкости. Двумя основными видами вводимой жидкости являются кристаллоиды и коллоиды. Кристаллоидом считается водный раствор, содержащий электролиты, способные проникать через мембрану капилляров. Коллоидным считается водный раствор, содержащий как небольшие молекулы, способные проникать через капиллярную мембрану, так и анионы, не обладающие таким свойством. При необходимости восстановления и поддержания большого объема жидкости кристаллоиды могут не обеспечить достаточный внутрисосудистый объем. При этом они также не приведут к резкому увеличению объема и отекам. При лечении тяжелобольных животных, которым требуется введение жидкости в большом объеме, а также при лечении пациентов с пониженным онкотическим давлением целесообразно вводить коллоидные растворы. Выбор конкретного коллоида или комбинации коллоидов зависит от фармакологических свойств жидкости и заболевания, которое необходимо лечить.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОЛЛОИДОВ

Цельная кровь, препараты плазмы и концентрированный альбумин содержат естественные коллоиды в форме протеинов, главным образом, альбумина (*Kaufman, 1992*). Оксиполижелатин, декстраны 40 и 70, а также гидроксипентакрахмалы (гетакрахмал и пентакрахмал) являются синтетическими коллоидами (таблицы 1 и 2). Синтетические коллоиды были разработаны для облегчения своевременного восстановления объема жидкости и для решения проблем, возникающих при быстром вливании натуральных коллоидов. Коллоиды обеспечивают увеличение коллоидного онкотического давления в большей

степени, чем цельная кровь или плазма. Однако эти жидкости не могут заменить препараты крови при необходимости введения альбумина, эритроцитов, антитромбина или свертывающих белков.

Онкотическое действие, способ выведения и период полувыведения коллоидного раствора определяется макромолекулярной структурой и весом. Количественно усредненный молекулярный вес коллоида представляет собой среднее арифметическое значение молекулярных весов содержащихся в растворе полимеров. Массово усредненный молекулярный вес представляет собой сумму количества молекул при каждом значении количественно усредненного молекулярного веса, деленную на число всех молекул. Этот вес обычно больше в том случае, если в растворе содержатся крупные полимеры. Как правило, начальное онкотическое действие и увеличение объема плазмы будет тем больше, чем больше число небольших молекул в единице объема. Коллоид тем лучше задерживается в сосудистом пространстве, чем выше число крупных молекул. Период полураспада молекулы зависит от степени молярного замещения, размера молекулы и ферментативных процессов, необходимых для расщепления. Синтетические коллоиды выводятся через желудочно-кишечный тракт путем поглощения и накопления в тканях основных органов, а также клубочковой фильтрации и последующего попадания в мочу.

Восстановление жидкости в большом объеме уменьшает концентрацию коагуляционных белков в плазме независимо от того, какие жидкости используются — кристаллоиды, коллоиды или комбинация растворов обоих видов. Это может вызвать коагулопатию, обусловленную разбавлением. Кроме того, декстраны и гетакрахмал при использовании в рекомендованных дозах могут оказывать воздействие на концентрацию фактора

Таблица 2. Натуральные и синтетические коллоиды: показания, дозировка и отрицательные факторы

Коллоид	Показания	Дозировка: срочное восстановление объема путем внутривенного введения ¹⁾	Дозировка: поддержание объема путем внутривенного введения ²⁾	Возможные отрицательные действия и недостатки ³⁾
Цельная кровь	Сильное кровотечение Анемия при низкой концентрации альбумина Тромбоцитопения или коагулопатия вследствие остро возникающего лейкоцитоза ⁴⁾	Собакам: 20 мл/кг Кошкам: 10–20 мл/кг до достижения значения гематокрита 25–30%	Собакам: 20 мл/кг Кошкам: 10–20 мл/кг до достижения значения гематокрита 25–30% в течение 4–6 ч	Рекомендуется проверка крови на перекрестную совместимость и определение группы крови Реакция на переливание Болезни, передаваемые с кровью Гипокальциемия Высокая стоимость Ограниченная доступность
Плазма	Коагулопатии Диссеминированное внутрисосудистое свертывание Низкая концентрация антитромбина Острая гипоальбуминемия ⁵⁾	—	Собакам: 250 мл/10–20 кг Кошкам: 10 мл/кг, пока значение альбумина плазмы не превысит 2,0 г/дл в течение 4–6 ч	Необходимость аливания в большом объеме для достижения эффекта коллоидного онкотического давления Гипокальциемия Ограниченная доступность
Оксиполижелатин	Гиповолемический, травматический или геморрагический шок	5 мл/кг в течение 15 минут; указанную дозу можно повторить	При дистрибутивном шоке у собак и кошек вследствие синдрома системной воспалительной реакции после введения начального болюса можно перейти к постоянному (капельному) вливанию гетакрахмала ⁶⁾	Анафилаксия
Декстран-40	Гиповолемический или травматический шок Профилактика глубокого тромбоза вен и эмболии легких	Собакам: 10–20 мл/кг Кошкам: по 5 мл/кг в течение 5–10 минут	При дистрибутивном шоке у собак и кошек вследствие синдрома системной воспалительной реакции после введения начального болюса можно перейти к постоянному (капельному) вливанию гетакрахмала ⁶⁾	Острая почечная недостаточность Анафилаксия Геморрагический диатез
Декстран-70	Гиповолемический шок Травматический шок	Собакам: 10–40 мл/кг Кошкам: по 5 мл/кг в течение 5–10 минут	При дистрибутивном шоке у собак и кошек вследствие синдрома системной воспалительной реакции после введения начального болюса можно перейти к постоянному (капельному) аливанию гетакрахмала ⁶⁾	Аллергическая реакция Увеличение активированного времени свертывания крови Увеличение общего объема твердой фазы при рефрактометрии
Пентакрахмал	Гиповолемический шок Травматический шок	Собакам: 10–40 мл/кг Кошкам: по 5 мл/кг в течение 5–10 минут	При дистрибутивном шоке у собак и кошек вследствие синдрома системной воспалительной реакции после введения начального болюса можно перейти к постоянному (капельному) вливанию гетакрахмала ⁶⁾	Аллергическая реакция Увеличение активированного времени свертывания крови
Гетакрахмал	Гиповолемический шок Травматический шок Медленное восстановление объема Поддержание коллоидного онкотического давления	Собакам: 10–40 мл/кг Кошкам: по 5 мл/кг в течение 5–10 минут до достижения общей дозы 10–40 мл/кг ⁷⁾ При кардиогенном шоке: по 5 мл/кг до достижения эффекта	Постоянное капельное вливание Собакам: 10–20 мл/кг в сутки Кошкам: 10–40 мл/кг в сутки	Аллергическая реакция Увеличение активированного времени свертывания крови Превышение объема Увеличение концентрации амилаз

1) Путем титрования до достижения внутрисосудистого объема и кровяного давления, поддерживающих перфузию без превышения объема. Обычно это означает среднее системное артериальное давление 80 мм рт.ст. и центральное венозное давление 5–8 см вод.ст.

2) При скорости, обеспечивающей поддержание перфузии и внутрисосудистого объема. Скорость зависит от особенностей патологического процесса и постоянных потерь жидкости.

3) При рекомендованных или нескольких больших дозах.

4) Консервированная кровь имеет сниженную концентрацию тромбоцитов, а также факторов V и VIII свертывающей системы.

5) Замещение альбумина имеет большое значение для поддержания его функции переносчика лекарственных средств, гормонов и электролитов.

6) Поддерживать коллоидное осмотическое давление легче при помощи гидроксизилового крахмала с большим молекулярным весом, в особенности при просачивании капиллярных мембран вследствие синдрома системной воспалительной реакции.

7) Опыт авторов показывает, что при необходимости введения коллоидов для восстановления кровяного давления и перфузии у кошек следует немедленно начинать постоянное капельное вливание.

Виллебранда, которое нельзя объяснить только разбавлением. Значительное увеличение активированного частичного тромбопластинового времени наблюдается у человека, получающего гетакрахмал. Это объясняется воздействием препарата на фактор VIII свертывающей системы. В публикациях сообщается о случаях увеличения частичного тромбопластинового и протромбинового времени у собак, получавших терапевтические дозы декстрана-70 (Concannon *et al.*, 1992). В практике авторов имели место случаи увеличения значения активированного времени свертывания крови (примерно на 50% выше нормального) без клинических симптомов кровотечения у животных, получавших гетакрахмал. Однако если значение активированного времени свертывания крови превышает нормальное значение более чем на 50%, необходимо провести обследование на предмет возможных сопутствующих проблем нарушения коагуляции.

Некоторые врачи отмечают случаи усиления кровотечения во время операции при введении синтетических коллоидов. В результате обследования группы людей, которым требовалась операция по поводу аневризмы аорты и в связи с этим вводились 5%-ный раствор альбумина или гетакрахмала в дозе 16 мл/кг, не было выявлено существенного различия в значении времени коагуляции (Gold, 1990). При использовании в рекомендованных дозах декстран-70 и гетакрахмал, по-видимому, не вызывают усиления кровотечения в области операционной раны. Однако наблюдается усиление микроциркуляции капиллярного кровообращения, вследствие чего возникает необходимость в остановке кровотечения. Если для стабилизации состояния пациента требуется большое количество синтетических коллоидов, для обеспечения нужного объема коагуляционного белка, альбумина или эритроцитов может возникнуть необходимость введения плазмы, альбумина и цельной крови.

Синтетические коллоиды различных групп имеют в основном аналогичные фармакологические свойства. В то же время между группами и внутри каждой группы существуют и значительные различия. Эти различия делают каждый коллоид уникальным и являются основой для правильного выбора коллоида для конкретного пациента (см. таблицу 1).

Оксиполижелатин

Оксиполижелатин (*SmithKline Beecham*) вырабатывают из желатина костного мозга крупного рогатого скота. В процессе приготовления его постепенно нагревают и окисляют перекисью водорода. Антитела к сырому немодифицированному желатину можно обнаружить до начала применения препаратов желатина. При применении оксиполижелатина существует относительная опасность аллергической реакции, опосредованной активацией гистамина и комплемента. Вероятность анафилактической реакции при применении желатинов выше, чем при использовании других синтетических коллоидов (Kaufman, 1992).

Сообщается, что желатины значительно снижают концентрацию кальция в сыворотке и вызывают тетанию. По этой причине при использовании в ветеринарии к оксиполижелатину добавляют кальций. Производители оксиполижелатина рекомендуют проявлять крайнюю

осторожность при его введении животным с расстройствами коагуляции, гипопроотеинемией, сердечной или легочной недостаточностью, а также заболеваниями почек.

Декстран

Декстраны представляют собой полисахариды, состоящие из линейных остатков глюкозы. Эти соединения вырабатываются сахарозой ферментного декстрана в период роста различных штаммов бактерий *Leuconostoc* в среде, содержащей сахарозу. При кислотном гидролизе исходной макромолекулы могут вырабатываться декстраны с различным молекулярным весом. Для экстренного восстановления объема можно использовать декстран-40 и декстран-70 (McGaw). В препаратах декстрана-70 содержится большее число крупных молекул.

Болезни, приводящие к обнажению сосудов субэндотелия или гемолитической анемии, вызывают расход фактора коагуляции и активацию тромбоцитов. В этот период гиперкоагуляции может развиваться тромбоэмболия, следствием которой является закупорка капилляров и ишемия. Применение декстрана-40 уменьшает циркуляторный стаз за счет лучших реологических свойств, вызывая временное функциональное изменение фактора VIII:Rag (vWF:Ag) и уменьшая способность тромбоцитов к агрегации, а также снижая стабильность тромба. Декстран 40 рекомендован для лечения тромбоэмболии у человека (Sewester, 1996).

Применение декстрана приводило к развитию острой почечной недостаточности, анафилаксии и геморрагического диатеза. Большое количество декстрана-40 фильтруется почечными клубочками и поступает в почечные канальцы. При реабсорбции воды в канальцах образуется очень густая моча. Декстран может осаждаться и необратимо закупоривать почечные канальца, вызывая острую почечную недостаточность. Вероятность нарушения функции почек более высока в случае основного заболевания почек или обезвоживания. Применение декстрана-70 редко приводило к развитию острой почечной недостаточности.

Клинический опыт и экспериментальная практика введения декстрана-70 собакам позволяет сделать вывод о том, что лишь в редких случаях развиваются умеренные или опасные для жизни аллергические реакции. Вследствие трансформации декстрана в ходе обмена веществ в остатки глюкозы может повышаться концентрация глюкозы крови. По неизвестным причинам может повышаться концентрация билирубина сыворотки. Наличие декстрана-70 в системе кровообращения может изменить объем твердых компонентов, определяемых методом рефрактометрии, что не отражает действительное содержание белка. Кроме того, при использовании декстрана-70 отмечается образование поперечных связей эритроцитов в виде «монетных столбиков» (неустойчивых агрегатов эритроцитов), что может создать проблемы при анализе крови на перекрестную совместимость.

Гидроксиэтиловый крахмал

Гидроксиэтиловый крахмал (HES; *DuPont Pharma*) — это исходное название полимерной молекулы, полученной из восковидного маиса или сорго и состоящей главным образом из амилопектина (98%). Амилопектин — это полисахарид со сложной разветвленной структурой, силь-

но напоминающий гликоген. Он образуется в процессе реакции между оксидом этилена и амилопектином в присутствии щелочного катализатора. Молекулярный вес и молярное замещение изменяются в процессе кислотного гидролиза исходной молекулы амилопектина. В настоящее время продается гидроксиэтиловый крахмал двух видов, которые могут использоваться для восстановления и поддержания водного баланса. Это гетакрахмал и пентакрахмал. Однако пентакрахмал используется только в Европе и Канаде для гемодилюции и увеличения объема. По сравнению с пентакрахмалом гетакрахмал содержит большее количество частиц с большим молекулярным весом. Благодаря более высокой концентрации больших молекул и специфической стереохимической структуре гетакрахмал в полной мере обеспечивает поддержание внутрисосудистого объема у животных с истечением капилляров или у животных с пониженным онкотическим давлением вследствие низкого содержания альбумина плазмы.

Кроме восстановления объема гидроксиэтиловый крахмал делает обратимыми изменения проницаемости капилляров, вызванные свободными радикалами кислорода при повреждении вследствие реперфузии (*Zikria et al., 1989*). Кроме того, он уменьшает концентрацию в плазме растворимых адгезивных молекул, снижает лейкоцитно-эндотелиальную адгезию и улучшает микроциркуляцию (*Boldt et al., 1996*). Пока неизвестно, является ли это следствием улучшения капиллярной перфузии или свойством молекулярного строения.

В дозах до 100 мл/кг гетакрахмал не является токсичным для собак и не вызывает у них аллергии (*Ballinger et al., 1996*). Имеются подтверждения того, что гетакрахмал вызывает активацию комплемента. Авторы наблюдали средневыраженную реакцию у кошек на быстрое внутривенное введение этого препарата, которая проявлялась в тошноте, рвоте и гипотензии. При введении гетакрахмала в небольших дозах (5 мл/кг) в течение 10–15 минут упомянутые выше побочные эффекты у кошек не проявлялись.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Каждый синтетический коллоид имеет присущие только ему свойства, специфические характеристики и побочные действия. Выбор конкретного синтетического коллоида зависит от этих индивидуальных свойств (см. таблицы 1 и 2). В зависимости от характера патологического процесса коллоиды можно использовать по отдельности или в комбинации для достижения максимального эффекта.

За исключением оксиполижелатинов, собаки нормально переносят быстрое внутривенное введение синтетических коллоидов в виде болюсов с целью восстановления внутрисосудистого объема. Кошкам синтетические коллоиды вводят медленно, пока не проявится их действие. Коллоиды *всегда* применяют в сочетании с изотоническими кристаллоидами. При этом объем кристаллоидного раствора уменьшают на 40–60% по сравнению с расчетным значением.

Исходя из своего опыта, авторы рекомендуют поддерживать коллоидное онкотическое давление плазмы у животного с синдромом системной воспалительной реакции на уровне 14–18 мм рт.ст. при помощи синтетических коллоидов, чтобы уменьшить вероятность образования отеков и потерю жидкости третьего пространства. В

зависимости от вида заболевания и потребности в восстановлении жидкостного баланса для достижения нужного эффекта выбирают какой-либо один коллоид или комбинацию коллоидов. Коллоиды растворяются в кристаллоидных растворах, не содержащих калий, поэтому необходимо определить объем замещения калия.

Гиповолемический и травматический шок

Быстрое возмещение внутрисосудистого объема

Показания. Быстрое возмещение внутрисосудистого объема показано при плохой периферической перфузии вследствие недостаточного объема внутрисосудистой жидкости, при отсутствии признаков кровотечения, в том числе и из закрытых полостей.

Выбор коллоида. Гетакрахмал, декстран 70, оксиполижелатин.

Дозировка и применение. У собак быстрое внутривенное введение изотонических растворов кристаллоидов начинают с дозы 40–50 мл/кг/ч, затем вводят внутривенно гетакрахмал или декстран 70 в дозе 10–20 мл/кг (При использовании оксиполижелатинов необходимо выполнять рекомендации производителей и медленно вводить препараты внутривенно в течение 15 минут в дозе 5 мл/кг.) При введении коллоида следует контролировать параметры перфузии, чтобы при необходимости довести среднее значение системного артериального кровяного давления до 80 мм рт.ст. или более высокого значения. По окончании восстановления объема жидкости скорость введения кристаллоидов уменьшают до минимального значения, необходимого для поддержания объема жидкости и замещения происходящих (постоянных) потерь. Необходимо контролировать состояние пациента на предмет резкого увеличения объема, а также определять необходимость применения натуральных коллоидов.

У кошек быстрое внутривенное введение изотонических растворов кристаллоидов начинают с дозы 10–30 мл/кг/ч, затем вводят гетакрахмал или декстран 70 в дозе 5 мл/кг в течение 5–10 минут. Введение в виде болюсов продолжают, пока среднее значение системного артериального кровяного давления не составит по меньшей мере 60–80 мм рт.ст. По окончании восстановления объема жидкости переходят к непрерывному введению гетакрахмала или декстрана 70 в дозе 10–40 мл/кг в сутки и скорость введения кристаллоидов уменьшают до минимального значения, необходимого для поддержания объема жидкости и замещения происходящих потерь. Этот объем кристаллоидов будет меньше расчетного объема вследствие непрерывного введения коллоида. Необходимо наблюдать за состоянием пациента, чтобы вовремя обнаружить превышение объема.

Гипотензивное восстановление объема

Показания. Гипотензивное восстановление объема целесообразно проводить при подозрении на кровотечение в закрытой полости (абдоминальное, торакальное, внутрилегочное, внутричерепное). Кровяное давление восстанавливается только до значения, достаточно высокого для обеспечения перфузии органов и в то же время достаточно низкого для сохранения сгустков, образовавшихся в сосудах.

Выбор коллоидов. Гетакрахмал, декстран-70 или оксиполижелатин.

Дозировка и применение. Быстрое внутривенное введение изотонических растворов кристаллоидов начинают с дозы 40–50 мл/кг/ч для собак и 10–30 мл/кг/ч для кошек. Затем вводят гетакрахмал или декстран-70 в дозе 5 мл/кг в течение 5–10 минут (при использовании оксиполижелатина необходимо выполнять рекомендации производителей и медленно вводить препараты внутривенно в течение 15 минут в дозе 5 мл/кг). Дозу повторяют, пока среднее значение артериального давления не достигнет по меньшей мере 60–80 мм рт.ст. При этом вводят минимальное количество жидкости, необходимое для достижения конечной точки перфузии. Скорость введения кристаллоидов уменьшают до минимального значения, необходимого для поддержания объема жидкости и замещения происходящих потерь. Для поддержания адекватного кровяного давления у кошек может возникнуть необходимость в непрерывном введении коллоида. Необходимо контролировать состояние пациента на предмет возможного увеличения объема жидкости или потерь жидкости и крови.

Неостанавливаемое кровоотечение

Показания. У животных, получивших травму, может снижаться артериальное давление и отмечаться постоянное кровотечение.

Выбор коллоидов. Гетакрахмал, декстран-70, оксиполижелатин, цельная кровь, эритроцитарная масса, плазма.

Дозировка и применение. У собак и кошек возмещение объема производят так же, как и при гипотензивном восстановлении. В зависимости от гематокритного числа, концентрации сывороточного альбумина и свертываемости крови пациента может возникнуть необходимость во введении натуральных коллоидов. Пациенту вводят цельную кровь или эритроцитарную массу со свежей или свежемороженой плазмой, гетакрахмалом или декстраном. Гетакрахмал и декстран-70 можно смешать с эритроцитарной массой. При применении оксиполижелатина вместе с эритроцитарной массой необходимо соблюдать осторожность ввиду его низкой осмоляльности и потенциальной опасности набухания эритроцитов. Свежая или свежемороженая плазма может потребоваться при увеличении времени свертывания или уменьшения концентрации антитромбина. Дозировка и скорость введения синтетических коллоидов в данном случае такие же, как и при гипотензивном восстановлении.

Восстановление жидкости в небольших объемах

Метод восстановления жидкости в небольших объемах целесообразно применять при необходимости уменьшения опасности резкого увеличения объема и снижения объема жидкости, который может перейти из внутрисосудистого в интерстициальное пространство.

Показания. Восстановление жидкости в незначительном объеме может потребоваться в таких случаях, как травма с кровотечением или отеком мозга или легких, гиповолемическая сердечная недостаточность при сильной гипотензии или гиповолемия при хронической гипоальбуминемии. При этом ставится задача введения минимального объема жидкости, необходимого для восстановления общей перфузии органов.

Выбор коллоидов. Гетакрахмал.

Дозировка и применение. Гетакрахмал вводят внутривенно в течение 5–10 минут в дозе 5 мл/кг. Дозу повторяют, пока среднее значение артериального давления не достигнет по меньшей мере 60–80 мм рт.ст. При этом вводят минимальное количество жидкости, необходимое для достижения конечной точки перфузии. Скорость введения кристаллоидов уменьшают до минимального значения, необходимого для поддержания объема жидкости и замещения происходящих потерь. Для поддержания адекватного кровяного давления у кошек может возникнуть необходимость в непрерывном введении коллоида. Необходимо контролировать состояние пациента на предмет возможного увеличения объема жидкости или потерь жидкости и крови.

СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Синдром системной воспалительной реакции приводит к расширению капилляров и посткапиллярных венул, а также усилению проницаемости капилляров.

Показания. Инициаторами синдрома системной воспалительной реакции могут быть панкреатит, пневмония, перитонит, пиометра, гастроэнтерит, неоплазия, ожоги, гипертермия, множественная травма, системные грибковые, риккетсиозные или вирусные заболевания, иммуно-опосредованные заболевания, переохлаждения и другие причины системного воспаления. Общим признаком является гиповолемия, капиллярная и посткапиллярная дилатация, а также увеличение проницаемости капилляров.

Выбор коллоидов. Гетакрахмал.

Дозировка и применение. Гетакрахмал вводят так же, как и при быстром возмещении внутрисосудистого объема. При адекватной перфузии начальную дозу гетакрахмала (15–40 мл/кг для собак и 10–15 мл/кг для кошек) можно ввести в течение 4–6 часов. Сразу вслед за этим начинают непрерывное введение гетакрахмала (20 мл/кг в сутки для собак и 10–40 мл/кг в сутки для кошек) и поддерживают коллоидное онкотическое давление плазмы на уровне 14–17 мм рт.ст.

Скорость введения кристаллоидов уменьшают до минимального значения, необходимого для поддержания объема жидкости и замещения происходящих потерь жидкости или крови. При введении препаратов крови введение синтетических коллоидных растворов временно прекращают. Необходимо наблюдать за состоянием пациента, чтобы вовремя обнаружить превышение объема, а также определить необходимость введения натуральных коллоидов. Замороженную плазму применяют для поддержания минимальной концентрации альбумина в плазме на уровне 2,0 г/дл.

Литература

- Ballinger WF II, Solanke TF, Thompson WL: Effect of hydroxyethyl starch upon survival of dogs subjected to hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet* 122:33, 1966. *When hetastarch was infused, percentage of dogs that survived was greater than when dextran was given as a volume replacement fluid.*
- Boldt J, Mueller M, Heesen M, et al: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhe-

- sion molecules in critically ill patients. Crit Care Med 24:385, 1996. *Long-term volume therapy with hydroxyethyl starch decreased plasma concentrations of soluble adhesion molecules, in contrast to albumin and pentoxifylline, which further increased their concentration.*
- Concannon KT, Haskins SC, Feldman BF: Hemostatic defects associated with two infusion rates of dextran 70 in dogs. Am J Vet Res 53:1369, 1992. *Measurements of coagulation parameters in normal dogs receiving dextran 70.*
- Dextran 40. In: Sewester CS, Olin BR, Hebel SK, et al, eds: Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Wolters Kluwer, 1996, p 93. *Pharmacology of dextran 40, its indications and uses.*
- Gold MS, Russo J, Tissot M, et al: Comparison of hetastarch to albumin for perioperative bleeding in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: A prospective, randomized study. Ann Surg 211:482, 1990.
- Kaufman BS: Fluid resuscitation of the critically ill. Crit Care Clin 8:235, 1992. *A practical guide to the use of various fluid types in critically ill people.*
- Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, et al: Macromolecules reduce abnormal microvascular permeability in rat limb ischemia-reperfusion injury. Crit Care Med 17:1306, 1989. *Reduction of abnormally increased microvascular permeability may be accomplished by appropriately sized intravenous hydroxyethyl starch molecules.*

Микроэнтеральное питание

ДЖЕННИФЕР Дж. ДИВИ

ДЕНИС Т. КРОУ

Анорексия у тяжелобольного или травмированного пациента может привести к быстрому истощению запасов энергии и ослабить иммунную систему до такой степени, что испытывающее стресс животное подвергается повышенной опасности инфекционных заболеваний и дисфункции внутренних органов. Опасные последствия анорексии могут отмечаться у таких пациентов через 24–96 часов (Moss et al., 1976). В качестве источника энергии требуется непрерывное поступление калорий в виде глюкозы. Это необходимо не только для мозга и эритроцитов, но и для поддержания функции макрофагов или лейкоцитов, а также для заживления ран. Кроме того, энтеральные питательные элементы требуются для выработки секреторного IgA, который имеет жизненно важное значение для системы защиты слизистой оболочки кишечника. Энтеральные питательные вещества играют также важную роль в поддержании целостности и функции защитного барьера слизистой оболочки кишечника. Разрушение этого барьера приводит к транслокации бактерий и эндотоксина, которая, как считается, играет важную роль в развитии синдрома системной воспалительной реакции и множественной недостаточности внутренних органов у тяжелобольных или травмированных животных.

Анорексия приводит к атрофии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, расстройству регуляции систем пищеварительных ферментов, атрофии поджелудочной железы и холестаза. В результате значительно уменьшается способность кишечника абсорбировать питательные вещества. В отличие от парентерального питания, энтеральное кормление позволяет предотвратить, смягчить или сделать обратимыми такие расстройства (Alverdy et al., 1988; Levine et al., 1974; Lippert et al., 1989; Hughes et al., 1978; Feldman et al., 1976).

Энтеральное кормление следует рассматривать как важную форму терапии любого больного или травмированного пациента, в особенности при необходимости гос-

питализации. Три наиболее широко используемых метода энтерального кормления в ветеринарии — это самостоятельный пероральный прием пищи, принудительное пероральное кормление (через шприц) или использование носопищеводных зондов, вводимых в пищевод или желудок. Однако эта форма искусственного питания приемлема не для всех пациентов. При энтеральном кормлении пациентов с дисфункцией желудочно-кишечного тракта могут отмечаться тошнота, рвота и диарея. Пациенты с основным заболеванием, которое вызывает частые приступы тошноты или тяжелую форму диареи, как правило, не переносят полное энтеральное питание. Поступление большого объема питательных веществ в верхнюю часть желудочно-кишечного тракта у пациентов с пониженным уровнем сознания может представлять опасность из-за возможности регургитации и аспирации.

В 1991 году Кроу было предложено обозначать поступление небольшого количества воды, электролитов и хорошо абсорбируемых питательных веществ (глюкоза), аминокислот и малых пептидов непосредственно в желудочно-кишечный тракт термином «микроэнтеральное питание» (Crow, 1992). При таком кормлении растворы вводятся путем непрерывного вливания или болюсного вливания через каждые 1–2 часа через постоянную питательную трубку. Как правило, в течение 1 часа вводят менее 0,25 мл/кг. Раствор обычно вводят в пищевод и желудок, хотя его можно вводить и непосредственно в двенадцатиперстную или тощую кишку через назоэнтеральную, дуоденостомическую или еюностомическую трубку. В данной главе рассматриваются преимущества микроэнтерального питания на основе результатов обследования животных и опыта клинического использования данного метода при кормлении более чем 1000 домашних животных. В главе также описывается развитие этих приемов в условиях клиники и приводится наше мнение относительно клинической эффективности этого типа диетотерапии собак и кошек.

ЦЕЛЬ МИКРОЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Целью микроэнтерального питания является не удовлетворение потребности в белках или калориях, а улучшение кровотока в желудочно-кишечном тракте, улучшение защиты слизистой оболочки верхней части желудочно-кишечного тракта от атрофии и механической дисфункции, предотвращение расстройства регулирования ферментной системы слизистой оболочки кишечника, а также сохранение функции иммунной системы кишечника (таблица 1). Использование метода микроэнтерального питания позволяет надеяться на уменьшение подверженности пациента заболеваниям, более быстрый переход на полное энтеральное питание и ускорение выздоровления. Предварительные данные экспериментальных исследований, в ходе которых изучалось состояние как человека, так и животных, подтверждают эти выводы (Zaloga, 1997).

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Кортизол, катехоламины или цитокины, выделяемые при реакции организма на сильную травму или тяжелое заболевание, вызывают изменения в метаболизме, для которых характерны увеличение катаболизма протеина, выработки глюкозы, а также резкое усиление расхода энергии на клеточном уровне. Такой процесс катаболизма приводит к утрате массы скелетных мышц и мышц внутренних органов, а также вызывает вторичную дисфункцию внутренних органов, замедляет заживление ран и увеличивает чувствительность к инфекциям. Несмотря на то, что этот процесс катаболизма невозможно полностью предотвратить за счет искусственного питания, введение питательных веществ может позволить сохранить протеин, что является главной целью диетотерапии тяжелооблегченного или травмированного пациента. Субстраты протеина имеют большое значение для заживления ран, выработки протеина острой фазы, функции иммунной системы, а также обеспечения регенерации глюкозы. При своевременном начале энтерального кормления может снизиться усиленный обмен веществ, который отмечается при остром заболевании и травмах (Wilmore, 1990).

Отсутствие питательных субстратов в просвете кишки приводит к усиленной абсорбции бактерий и эндотоксинов кровью и лимфой. Постоянная абсорбция энтеротоксина из полости кишечника усиливает воспалительную реакцию посредством ряда механизмов, включая секрецию цитокинов (например, интерлейкин-6), которые затем воздействуют на гипоталамус, поддерживая усиленный обмен веществ. Практика показывает, что использование энтеральных питательных веществ уменьшает проницаемость стенок кишечника и препятствует «прилипанию» бактерий к микроворсинкам (Zaloga, 1997).

В настоящее время исследователи изучают влияние на иммунную реакцию конкретных питательных веществ, используемых для энтерального питания. Например, клюквенный сок, по-видимому, обладает способностью ограничения бактериальной транслокации из кишечника. Дополнительное введение аргинина и нуклеотидов повышает сопротивляемость инфекции. При введении больному пациенту антибиотиков часто изменяется микрофлора кишечника, а использование отдельных питательных веществ, например, фруктоолигосахаридов,

Таблица 1. Цели микроэнтерального питания

1. Сохранение и усиление кровотока в желудочно-кишечном тракте
2. Предотвращение образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки
3. Сохранение уровня секреторного IgA, поддержание функции других иммунных защитных систем и нормальной микрофлоры кишечника
4. Уменьшение «прилипания» бактерий к слизистой оболочке кишечника и снижение проницаемости желудочно-кишечного тракта
5. Усиление секреции слизи
6. Предотвращение расстройства регуляции энзимных систем щеточной каемки (эпителиальной ткани) желудочно-кишечного тракта
7. Улучшение перистальтики желудочно-кишечного тракта
8. Поддержание функции кишечника за счет введения питательных веществ и гуморальной стимуляции
9. Обеспечение постоянного присутствия эндогенных рецепторов опиатов и секреции подобных опиатам веществ в желудочно-кишечном тракте
10. Более быстрый переход на полное энтеральное питание

может способствовать стабилизации микрофлоры кишечника. Практика показывает, что введение жирных кислот омега-3 и омега-6 в пропорции 5:1–10:1 улучшает регуляцию системной воспалительной реакции.

Стрессовая реакция больного или травмированного пациента сначала приводит к гипергликемии. Запасы гликогена в печени у собак часто истощаются через 6 часов. Если скорость катаболизма не обеспечивает потребности в клеточной энергии, уровень глюкозы сыворотки может опуститься ниже нормального значения. Это особенно характерно при гипотермии, а также для очень молодых или очень старых животных. Введение глюкозы энтеральным путем может способствовать предотвращению гипогликемии, поскольку кишечный тракт имеет эффективную систему абсорбции глюкозы (Jeevandum *et al.*, 1992). С другой стороны, несмотря на то, что внутривенное вливание декстрозы 5%-ной концентрации является экзогенным источником энергии, само по себе оно не обеспечивает сохранение белка. Азотистый баланс улучшается только в том случае, если к парентеральным растворам декстрозы добавляют растворы аминокислот. Степень улучшения азотистого баланса зависит от концентрации вводимого раствора декстрозы (Elwyn *et al.*, 1978). Растворы для энтерального питания не исследовались в этом отношении, однако, поскольку при энтеральном вливании питательных веществ используется более физиологический способ, чем при парентеральном введении, будет логично предположить, что при нормальной функции кишечника это даст аналогичные результаты.

ВЫЗВАННОЕ СТРЕССОМ ПОВРЕЖДЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Через несколько часов после поступления в отделение интенсивной терапии у человека может развиваться стрессовая язва. Для таких пациентов большую опасность представляет образование язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Аналогичная проблема может наблюдаться в отделениях интенсивной терапии ветеринарных лечебниц. Основная причина образования язв пока точно не определена, однако известно, что проблема свя-

зана с неадекватным кровообращением в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Поступление глюкозы (изоосмолярные и гиперосмолярные растворы) в слизистую оболочку желудка способствует предотвращению язвы желудка (*Ephgrave and Horton, 1985; Pingleton and Hadzima, 1983*). Однако парентеральное введение глюкозы не обеспечивает такого же эффекта (*Shorr et al., 1984*). Точный механизм защиты слизистой оболочки при энтеральном введении глюкозы неизвестен. Однако считается, что он связан с комбинацией стимулированных нервных и гормональных реакций, увеличением pH желудка и увеличением объема желудка (*Ephgrave et al., 1990*). Введение глюкозы в просвет кишки вызывает «гиперемическую реакцию», которая значительно увеличивает у обследованных в лабораторных условиях животных кровоток в желудочно-кишечном тракте (*Zaloga, 1997*). Это может быть основной причиной защитного действия поступающей в просвет кишки глюкозы, поскольку развитие стрессовых язв и усиление бактериальной транслокации связаны с недостаточным кровотоком.

ПОКАЗАНИЯ

К микроэнтеральному кормлению следует прибегать, когда клиницист считает, что пациент не готов к полному энтеральному питанию, но энтеральное кормление может принести пользу (таблица 2). Данные исследований также позволяют сделать вывод, что инстиляция (введение малыми дозами) питательных веществ в кишечник на начальной стадии реанимации тяжелообольного или травмированного животного может усилить кровоток в желудочно-кишечном тракте и предотвратить абсорбцию бактерий и энтеротоксина (*Zaloga, 1997*). Кроме того, состояние собак и кошек с расстройством двигательной функции желудка или частой рвотой может улучшиться вследствие декомпрессии желудка при использовании носожелудочной трубки.

После декомпрессии желудка путем аспирации через носожелудочную трубку можно ввести небольшую дозу питательного вещества, предназначенного для микроэнтерального кормления. Такой способ особенно эффективен в послеоперационный период, а также в том случае, когда пациент выздоравливает после тяжелого заболевания желудочно-кишечного тракта, например, парвовирусного энтерита. К микроэнтеральному кормлению следует прибегать в том случае, если пациент подвергается опасности образования стрессовых язв или у него уже диагностирована язва желудка. Повышенной опасности образования язвы желудка подвергаются пациенты, получившие сильную травму, испытавшие шок, а также страдающие гипоксией и синдромом системной воспалительной реакции. Микроэнтеральное кормление эффективно в качестве переходного этапа к полностью энтеральному кормлению в том случае, если у пациента отмечается анорексия или сильная рвота. Если при микроэнтеральном кормлении у пациента отмечаются непрекращающиеся приступы рвоты, необходимо прекратить терапию и обследовать пациента с целью проверки правильности диагноза (например, если у щенка с парвовирусным энтеритом отмечается инвагинация). Наш опыт показывает, что микроэнтеральное питание лишь в редких случаях способствует учащению приступов рвоты.

Таблица 2. Показания для микроэнтерального питания

Изменение уровня сознания
Наличие носожелудочной трубки для декомпрессии
Переходный период к энтеральному питанию
Выздоровление после заболевания желудочно-кишечного тракта
Опасность образования стрессовых язв и бактериальной транслокации
Язва желудка
Первые три дня после операции
Травма — от госпитализации до перехода на полное энтеральное питание
Острая почечная недостаточность
Острая печеночная недостаточность
Защита кишечника во время парентерального питания

Желудочная секреция усиливается под воздействием многих раздражителей, в частности, гипогликемии, белка и гиперосмолярности. Поскольку готовые растворы для микроэнтерального кормления, как правило, являются изоосмотическими, они не должны значительно изменять объем желудочной секреции, а введение глюкозы может способствовать уменьшению секреции желудочного сока. При микроэнтеральном питании белок или калории не поступают в достаточном объеме для обеспечения общей потребности в питательных веществах. Следовательно, если состояние пациента показывает, что быстрый переход от микроэнтерального к полностью энтеральному питанию невозможен, необходимо также прибегнуть к парентеральному питанию.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Микроэнтеральное питание противопоказано лишь в некоторых случаях. Спорным является эффективность и целесообразность микроэнтерального кормления пациентов с тяжелыми непрекращающимися неконтролируемыми приступами рвоты. Вливание питательных веществ в желудок даже в незначительном объеме раздражает поджелудочную железу. Однако клинический опыт авторов показывает, что микроэнтеральное кормление не всегда обостряет панкреатит. Этот вывод подтверждает случай, недавно описанный в литературе, посвященной болезням человека (*McCave et al., 1997*). Для определения факта улучшения перистальтики желудочно-кишечного тракта можно использовать микроэнтеральное питание через носожелудочную трубку и периодическую аспирацию с целью оценки объема остатка в желудке.

ТЕХНИКА

Растяжение желудка вызывает стимуляцию рецепторов в антральной области привратника и рвоту. При введении небольших объемов жидкости этот стимул, вызывающий рвоту, не активизируется. В желудок обычно поступает жидкость в объеме около 1,5 мл/кг/ч, состоящая из слюны и желудочной секреции. Микроэнтеральное кормление осуществляют в малых дозах через небольшие интервалы или в виде непрерывного вливания. При использовании метода непрерывного введения на первом этапе жидкость вливают капельно в дозе 0,05–0,2 мл/кг/ч. Использование этого метода не приводит к значительному увеличению объема жидкости, вырабатываемой в обычных условиях в желудке, и является одной из главных причин, обуславливающих хорошую переносимость

этой формы искусственного питания даже пациентами, у которых отмечается рвота. Объем вводимой жидкости можно постепенно довести до дозы 1–2 мл/кг/ч в течение 24–48 часов в зависимости от реакции (толерантности) пациента. При введении неразбавленных энтеральных растворов такой метод обеспечивает полное энтеральное питание.

При отсутствии специфических противопоказаний микроэнтеральное кормление следует начинать в течение 2–12 часов после госпитализации. В настоящее время некоторые эксперты-диетологи придерживаются мнения, что применение данного метода следует начинать как можно быстрее после госпитализации (*Zaloga, 1997*). Раствор можно вводить через питательные трубки или принудительно при помощи шприца. Жидкость можно также дать животному выпить. Если при пероральном введении у пациента отмечаются признаки тошноты, то, как показывает наш опыт, возникает необходимость во введении раствора через питательную трубку.

Раствор для микроэнтерального кормления можно приобрести в специализированном магазине или приготовить самостоятельно (таблица 3). При этом необходимо в первую очередь обеспечить введение практически изотонического, сбалансированного раствора электролита, содержащего глюкозу. Проще всего использовать имеющиеся в продаже растворы для восстановления водного баланса, вводимые перорально и содержащие глюкозу (*Resorb, SmithKline Beecham; Pedialyte, Ross Laboratories*). Использование глюкозы не только оказывает значительное физиологическое воздействие, но и при пероральном введении улучшает вкус. Имеющиеся в продаже растворы для восстановления водного баланса часто содержат глицин. Практика показывает, что глицин эффективен при диарее, улучшает морфологические характеристики слизистой оболочки кишечника у животных с диареей, а также улучшает усвоение глюкозы (*Naylor et al., 1997*). Другими источниками электролитных растворов являются кристаллоиды, предназначенные для парентерального введения. В состав самостоятельно приготовленных и имеющихся в продаже растворов часто добавляют глюкозу с целью достижения 5–10%-ной концентрации. Результаты лабораторных исследований свойств защитного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта подтверждают целесообразность использования раствора, содержащего глюкозы до 20% и более.

В состав растворов для микроэнтерального кормления можно добавить смесь аминокислот. В продаже имеются несколько растворов, содержащих от 3%-ного (*FreAmine, McGaw Inc.*) до 8,5%-ного (Травасол, *Baxter Healthcare Corp.*) раствора аминокислот. Практика показывает, что использование 3%-ного раствора аминокислот способствует сохранению протеина у тяжелобольных пациентов (*Freeman, 1978*). 8,5%-ные растворы следует разбавлять поддерживающим электролитным раствором или электролитным раствором для поддержания водного баланса, вводимого перорально. При выборе этих растворов аминокислот необходимо также вводить глюкозу в составе раствора для поддержания водного баланса или раствора глюкозы, вводимых перорально.

Растворы аминокислот, предназначенные для внутривенного введения, не содержат определенных аминокислот, таких как глутамин.

Таблица 3. Растворы для микроэнтерального питания и техники введения

Начало — через 2–12 часов после госпитализации
На первом этапе — принудительное питание (шприц), носопищеводная и носожелудочная трубка
При самостоятельном приготовлении: вода, глюкоза (5,25 г/л), 25%-ный лактатный раствор Рингера
Из имеющихся в продаже: Ресорб, Педиалит
Рекомендуется добавить хлорид калия в дозе 20–40 МЕ/л или 3%-ный раствор аминокислот (Фреамин, Травасол)
Кормление начинают с дозы 0,05–0,2 мл/кг/ч путем непрерывного введения или с дозы 0,1–0,4 мл/кг через каждые 2 часа
При достаточной толерантности пациента объем увеличивают на 0,2 мл/кг каждые 8–12 часов
Если пациент нормально переносит простые растворы, через 8–12 часов переходят на полимерные растворы или растворы на основе пептидов

кислот, таких как глутамин. Может возникнуть необходимость в дополнительном введении глутамина, поскольку он является важным источником энергии для быстро делящихся клеток, таких как клетки слизистой оболочки кишечника, лимфоциты и фибробласты (*Souba et al., 1990*). Практика показывает, что глутамин играет определенную роль в поддержании целостности защитного барьера слизистой оболочки кишечника и предотвращении бактериальной транслокации (*Li et al., 1994*). Малые пептиды (ди- и трипептиды), по-видимому, абсорбируются намного активнее, чем аминокислоты. Поскольку малые пептиды играют важную роль в поддержании целостности защитного барьера кишечника, оптимизации кровоснабжения слизистой оболочки и уменьшении «прилипания» бактерий, использование кормов на основе пептидов (*Peptamen, Clintec Nutrition Co.*), по-видимому, будет идеальным на начальной стадии искусственного кормления тяжелобольного пациента.

После того, как вы убедились, что пациент нормально переносит начальную дозу микроэнтерального раствора, можно начать введение более концентрированных или полимерных энтеральных растворов в таких же небольших дозах и с такими же промежутками и постепенно переводить пациента на полное энтеральное питание. Считается, что пациент нормально реагирует на усиление энтерального кормления при минимальном остатке в желудке и редких приступах рвоты или их полном отсутствии.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Микроэнтеральное кормление может стимулировать рвоту. Однако наш опыт показывает, что в клинических условиях эта проблема встречается редко. Пациент со сниженным уровнем сознания всегда подвергается опасности регургитации и аспирации. Использование метода микроэнтерального кормления не приводит к значительному увеличению объема внутрижелудочной жидкости. Однако в случае прекращения опорожнения желудка жидкость накопится в нем через определенное время, и пациент будет подвергаться повышенной опасности регургитации и аспирации. При использовании носожелудочной трубки ее необходимо периодически (каждые 4 часа) аспирировать. При увеличении объема остатка можно принять меры для его снижения или временно прекратить вливание.

При дополнительном введении декстрозы у тяжелобольных пациентов могут отмечаться резистентность к инсулину и признаки гипергликемии. При значительной гипергликемии (более 300 мг/дл) необходимо введение инсулина. При этом целью может быть не достижение эугликемии (нормального значения содержания глюкозы), а поддержание концентрации глюкозы в сыворотке от 100 мг/дл до 300 мг/дл. Большинство исследователей, recommending применение инсулина при гипергликемии, изучали результаты дополнительного внутривенного введения декстрозы человеку или лабораторным (подопытным) животным. Лишь немногие исследователи занимались вопросом энтерального введения глюкозы. При энтеральном введении глюкозы также существует вероятность гипергликемии, однако она намного меньше, поскольку глюкоза направляется через воротную вену непосредственно к печени. В своей практике мы не наблюдали случаев гипергликемии при использовании микроэнтерального питания, за исключением пациентов с явно выраженным диабетом.

ПРИМЕНЕНИЕ

Идеальный раствор для энтерального кормления тяжелобольного или травмированного пациента включает глюкозу, малые пептиды, желчные кислоты, а также жирные кислоты с короткой цепочкой (Zaloga, 1997). Необходимо стремиться максимально приблизиться к желаемому составу и изменять состав раствора по мере улучшения технологии.

Мы назначали микроэнтеральное питание более чем 1000 домашних животных с достаточной толерантностью к вводимым препаратам. Однако контролируемые исследования человека или животных с целью определения влияния микроэнтерального кормления на результат лечения не проводились. Лабораторные исследования модели шока и ограниченные клинические исследования тяжелобольных людей показали, что при своевременном начале микроэнтерального кормления значительно улучшается кровоток в желудочно-кишечном тракте. Это способствует поддержанию нормального состояния слизистой оболочки кишечника и снижает вероятность осложнений, связанных с абсорбцией бактерий и эндотоксинов. Как правило, пациенты нормально переносят микроэнтеральное кормление даже при диарее и панкреатите. Считается, что микроэнтеральное питание способствует поддержанию и улучшению функции желудочно-кишечного тракта поджелудочной железы и желчных путей, что позволяет пациенту с анорексией быстрее адаптироваться к полному энтеральному питанию. Однако этот вопрос исследован недостаточно. Применение данного метода дает возможность врачу перейти на энтеральное питание с учетом потребности пациента в питательных веществах. Опыт показывает, что данный подход, по-видимому, способствует скорейшему возвращению к пероральному введению питательных веществ и сокращению времени пребывания пациента в лечебнице. Использование микроэнтерального питания имеет многие потенциальные преимущества, и его рекомендуется применять сразу после госпитализации тяжелобольного или травмированного пациента, а также для пациентов, выздоравливающих после обширного хирургического вмешательства.

Литература

- Alverdy JC, Aoys E, Moss GS: Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 104:185, 1988. *Compares bacterial translocation in rats fed enterally versus parenterally.*
- Crowe DT: Ways to administer fluids. *Tijdschrift Voor Diergeneeskunde* 117:195, 1992. *Discusses parenteral and enteral techniques for administering fluids.*
- Elwyn DH, Gump FE, lies M, et al: Protein and energy sparing of glucose added in hypocaloric amounts to peripheral infusion of amino acids. *Metabolism* 27:325, 1978. *Discusses importance of glucose supplementation when amino acids are provided as the sole nutritional source.*
- Ephgrave KS, Kleiman-Wexler RL, Adair CG: Enteral nutrients prevent stress ulceration and increase intragastric volume. *Crit Care Med* 18:621, 1990. *Investigates theories to explain protective effects of enteral nutrients against stress ulcers.*
- Ephgrave KS, Horton JW: Gastric mucosal protection during confinement stress: The role of intragastric glucose. *Curr Surg* 42:375, 1985. *Comparison of the effectiveness of intragastric glucose and antacids in ulcer protection in rats.*
- Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J, et al: Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology* 70:712, 1976. *Study examining the importance of enteral nutrients in maintaining structure and function of the intestine.*
- Freeman JB: Peripheral parenteral nutrition. *Can J Surg* 21:489, 1978. *Discusses partial peripheral parenteral nutrition and protein-sparing effects of glucose.*
- Hughes CA, Bates T, Dowling H: Cholecystokinin and secretin prevent the intestinal mucosal hypoplasia of total parenteral nutrition in the dog. *Gastroenterology* 75:34, 1978. *Investigates the trophic effects of pancreaticobiliary secretions on the intestine of beagles.*
- Jeevadam M, Shamos RF, Petersen SR: Substrate efficacy in early nutrition support of critically ill multiple trauma victims. *J Parenter Enter Nutr* 16:511, 1992. *Reviews findings in trauma patients fed glucose, and glucose and amino acids during catabolic phase.*
- Levine GM, Deren JJ, Steiger E, et al: Role of oral intake on maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 67:975, 1974. *Discusses importance of enteral nutrients in maintaining gut structure and function.*
- Li J, Langkamp-Henken B, Suzuki K, et al: Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *J Parenter Enter Nutr* 18:303, 1994. *Discusses role glutamine plays in decreasing intestinal atrophy and increased permeability seen with total parenteral nutrition.*
- Lippert AC, Faulkner JE, Evan AT, et al: Total parenteral nutrition in clinically normal cats. *J Am Vet Med Assoc* 194:669, 1989. *Study examining clinical, hematologic, and histopathologic findings in cats fed total parenteral nutrition for 2 weeks.*
- McClave SA, Greene LM, Snider HC, et al: Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J Par-enter Enter Nutr* 21:14, 1997. *Pancreatitis patients who received early enteral nutrition had similar outcomes when compared with those receiving TPN.*
- Moss G, Bierenbaum A, Bova F, et al: Postoperative metabolic patterns following immediate total nutritional support: Hormone levels, DNA synthesis, nitrogen balance, and accelerated wound healing. *J Surg Res* 21:383, 1976. *Immediate feeding following intestinal resection increases protein and DNA synthesis and wound healing.*
- Naylor JM, Leibel T, Middleton DM: Effect of glutamine or glycine containing oral electrolyte solutions on mucosal morphology, clinical and biochemical findings, in calves with viral induced diarrhea. *Can J Vet Res* 61:43, 1997. *Glycine as effective as glutamine in healing intestinal mucosa and treatment of diarrhea in calves.*
- Pingleton SK, Hadzima SK: Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 11:13, 1983. *Comparison of antacids, histamine blockers, and enteral nutrients in protecting against GI bleeding.*

Shorr LD, Sirinek KR, Page CP, et al: The role of glucose in preventing stress gastric mucosal injury. *J Surg Res* 36:384, 1984. *Discusses role glucose plays in gastric cytoprotection.*

Souba WW, Klimberg VS, Plumley DA, et al: The role of glutamine in maintaining a healthy gut and supporting the metabolic response to injury and infection. *J Surg Res* 48:383, 1990. *Review of role glutamine plays in maintaining metabolism and GI structure and function and in fighting infection.*

Wilmore DW: Catabolic illness: Strategies for enhancing recovery. *N Engl J Med* 325:695, 1990. *Review of stress response and therapeutic interventions to decrease the catabolic state.*

Zaloga GP: Nutritional modulation in critical illness: Where's the beef? In *Proceedings of the Critical Care Symposium*, San Diego, CA, Feb 6-10, 1997, Society of Critical Care Medicine, Anaheim, CA, p 275. *Discusses effects of different nutrients on immune function in experimental and clinical studies.*

Терапия шока

Стив К. ХАСКИНС

Шок представляет собой состояние серьезной гемодинамической и метаболической дисфункции, для которого характерны уменьшение тканевой перфузии, ухудшение поступления кислорода, а также недостаточная выработка энергии в клетках. Шок могут вызывать многие обычные расстройства, в том числе связанные с острой сердечной недостаточностью, гиповолемией, сужением периферических кровеносных сосудов, окклюзией больших вен или артерий (сдавливании снаружи, тромбоэмболия), сепсисом, гипоксией (анемия, гипоксемия, метгемоглобинемия, карбоксигемоглобин), тепловым ударом, тяжелой гипогликемией и отравлением цианидами.

Клинические признаки шока могут быть разными. Это частично зависит от основного расстройства. Типичные признаки симпатомиметической активации одинаковы для большинства случаев кардиогенного шока (например, при обусловленной дилатацией кардиомиопатии или тампонаде полости перикарда), гиповолемическом шоке (например, при травме или частой и сильной рвоте и диарее), а также при шоке, вызванном закупоркой (например, при сдавливании каудальной полой вены в области желудка или вследствие образования крупного легочного эмбола). Активирование нейрогормональной компенсаторной реакции с целью поддержания кровяного давления вызывает типичные клинические признаки тахикардии, сужение периферических артерий, бледность, охлаждение слизистых оболочек и ухудшение тканевой перфузии. При шоке, вызванном уменьшением объема или закупоркой крупных кровеносных сосудов, часто отмечается урежение артериального пульса, системная гипотензия. При этом яремные вены могут оставаться в нормальном состоянии или спадаться. При кардиогенном шоке наблюдаются аналогичные клинические признаки, но в то же время венозное давление повышается, что приводит к расширению яремной вены или кардиогенному отеку легких. Клинические признаки значительно отличаются от вышеуказанных в случае септического шока, который также вызывает вазомоторную дисфункцию. На первой стадии септического шока часто отмечается гипердинамия с расширением периферических сосудов, увеличение минутного объема сердца, а также эритема или пелтора слизистых оболочек (то, что раньше

называли «тепловым шоком»). Эти признаки будут подробно описаны ниже.

Большинство форм шока осложняются дисфункцией различных систем органов. Фундаментальные нарушения доставки кислорода отрицательно воздействуют на процесс аэробного метаболизма и выработки клеточной энергии, а также часто вызывают метаболический и лактат-ацидоз. В состоянии шока происходит выделение множества системных и местных воспалительных и вазоактивных медиаторов. Эти медиаторы могут изменять местный кровоток, инициировать реакцию свертывания или воспалительную реакцию, а также вызывать повреждение тканей. Иммунологические защитные механизмы можно изменить, в особенности при анафилактическом и септическом шоке. Вышеупомянутые аномалии, а также гемостаз могут вызвать диссеминированное внутрисосудистое свертывание (генерализованный тромбогеморрагический синдром). Ухудшение перфузии панкреатического, почечного и висцерального кровеносного ложа вызывает выделение факторов, угнетающих миокард, ухудшающих функцию почек и печени и серьезно ослабляющих кишечный барьер, препятствующий поступлению грамотрицательных бактерий в систему кровообращения. При повреждении капилляров может отмечаться ухудшение функции органов дыхания с отеком легких («шоковое легкое»), внутрилегочный отток от альвеол или ухудшение функции скелетных мышц. Такие расстройства способствуют развитию артериальной гипоксемии. Ухудшение функции сердца может быть вызвано недостаточным венозным оттоком или прямым угнетением сократительной способности миокарда. Несмотря на то, что головной мозг достаточно хорошо защищен при шоке, сильное понижение кровяного давления или гипервентиляция с гиперкапнией могут уменьшить церебральную перфузию и привести к неврологической дисфункции.

Одной из наиболее серьезных проблем в наше время является септический шок. Системный сепсис, включая эндотоксемию (наличие в крови эндотоксинов), может активировать один или несколько ферментных каскадов, которые «делают необратимым» синдром системной воспалительной реакции и оказывают нежелательное

системное действие. При тяжелой форме синдрома системной воспалительной реакции ухудшается функция внутренних органов, что вызывает септический шок или синдром септической множественной дисфункции внутренних органов.

Клиническими проявлениями септического синдрома системной воспалительной реакции являются слабая депрессия или депрессия средней степени тяжести, ухудшение аппетита, жар, гипергликемия, лейкоцитоз, который может привести к кратковременной лейкопении со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и незначительными изменениями токсичности, расширение сосудов (покраснение слизистых оболочек, уменьшение времени обратного наполнения капилляров), «скачкообразный» пульс, нормальный или повышенный минутный объем сердца, нормальное или пониженное артериальное и центральное венозное давление, тахикардия, тахипноэ, гипервентиляция, негеморрагическая диарея, сердечный шум, нормальная коагуляция или гиперкоагуляция, нормальная или незначительно сниженная функция внутренних органов, неспецифическое увеличение энзимов печени (в особенности щелочной фосфатазы), а также гипоальбуминемия.

Клиническими проявлениями септического синдрома множественной дисфункции внутренних органов являются депрессия средней степени тяжести или тяжелая депрессия, анорексия, пониженная внутренняя температура, гипогликемия, лейкопения или значительное и быстрое снижение количества лейкоцитов с выраженным сдвигом лейкоцитарной формулы влево и токсической зернистостью нейтрофилов, сужение кровеносных сосудов, уменьшение минутного объема сердца, снижение артериального и центрального венозного давления, тахикардия, увеличение содержания кислорода в венозной крови, тахипноэ, гипервентиляция, геморрагическая диарея, сердечный шум, гипокоагуляция с точечными кровоизлияниями или кровотечением, лактат-ацидоз или метаболический ацидоз, незначительное, а иногда и серьезное ухудшение функции внутренних органов (сердце, почки, кишечник, легкие), некоторое увеличение объема ферментов печени, а также гипоальбуминемия (гипопротеинемия).

ТЕРАПИЯ

Восстановление эффективного кровообращения

Восстановление эффективного объема циркулирующей крови

КРИСТАЛЛОИДЫ. Целесообразно начинать терапию с вливания лактатного раствора Рингера или аналогичного раствора, содержащего примерно такую же концентрацию натрия, калия, хлорида, а также анионов, «похожих на бикарбонат» (бикарбонат, лактат, глюконат или ацетат). Для восстановления объема крови не следует использовать гипотонические жидкости, такие как 5%-ный водный раствор декстрозы и поддерживающие растворы с низким содержанием натрия, поскольку эти кристаллоиды содержат избыточную воду и лишь незначительно увеличивают объем крови. Введение гипертонического (7,5%) солевого раствора (4–6 мл/кг) в виде разового болюса может быть эффективным способом быстрого увеличения объема крови.

В некоторых случаях изотонические кристаллоиды необходимо вводить собакам в дозе 40–90 мл/кг или более (кошкам — в дозе 25–60 мл/кг) для адекватного восстановления объема крови. Жидкости необходимо вводить в количестве, достаточном для купирования сужения периферических сосудов и восстановления приемлемого качества пульса, а также диуреза. Восстановление центрального венозного давления до нормального уровня (8–10 см вод.ст.) позволяет оценить степень восстановления объема крови и конечно-диастолическое давление.

Через 30 минут после введения в сосудистом пространстве остается только 25–30% кристаллоидного раствора. Большая часть легко диффундирует через оболочку эндотелия и перераспределяется в интерстициальном пространстве. В некоторых случаях при помощи кристаллоидных растворов объем крови удается восстановить лишь на короткое время, поэтому при рецидивах гипотензии или вазоконстрикции показано дополнительное введение жидкости, возможно, в форме коллоидов или цельной крови. Еще одним недостатком применения кристаллоидов является избыточная гемодилюция. Кристаллоиды не следует применять при значении гематокритного числа, не превышающем 15–25% (в зависимости от общего состояния пациента) или когда общий объем протеина не превышает 3,5 гм/дл.

КОЛЛОИДЫ. Введение плазмы или плазмозамениителя, например, декстрана-70 или гетакрахмала, показано в том случае, если концентрация общего белка ниже 3,5 гм/дл, альбумина — ниже 1,5 гм/дл или если коллоидное онкотическое давление не превышает 15 мм рт.ст. или может опуститься ниже этого уровня при терапии кристаллоидными растворами. Использование коллоидов является более эффективным методом увеличения объема крови, чем применение кристаллоидов. Этот метод следует использовать в том случае, если пациент неадекватно реагирует на введение кристаллоидного раствора или если до восстановления объема крови развивается отек. Дозировка любого коллоидного раствора, включая цельную кровь, обычно находится в пределах 10–40 мл/кг для собак (5–25 мл/кг для кошек).

Декстраны. Декстраны представляют собой смесь полисахаридов, вырабатываемых бактериями *Leuconostoc mesenteroides* или лактобациллами (молочно-кислые бактерии), культивируемыми в сахарозной среде. Путем кислотного гидролиза макромолекул можно получить различные значения молекулярного веса. Вещества с молекулярным весом менее 50000 Д быстро выводятся с мочой и действуют в течение непродолжительного времени (2–4 часа). Вещества с молекулярным весом более 50000 Д распространяются по всему телу и метаболизируются со скоростью около 70 мг на 1 кг массы тела в сутки.

Среднее значение молекулярного веса декстрана-70 составляет 70000 Д, а количественно усредненное значение молекулярного веса — только 41000 Д. Период полувыведения веществ с молекулярным весом менее 60000 Д не превышает 30 минут. У декстранов 44–55 период полувыведения составляет 7,5 часов (Derrick and Guest, 1968). Декстран 70 является изотоническим (осмоляльность составляет 310 мОсм/кг) и гиперонкотическим (коллоидное онкотическое давление составляет 60 мм рт.ст.) раствором. Декстран-40 — это даже более гиперонкотический раствор, чем декстран-70, однако его

количественно усредненный молекулярный вес составляет всего 26000 Д, а продолжительность действия только 1,5–3 часа. Декстран-40 быстро фильтруется клубочками и может вызывать осмотический диурез. При активной канальцевой реабсорбции натрия и воды декстран-40 концентрируется в просвете канальцев, увеличивая вязкость фильтрата. При осаждении он может закупоривать канальцы, что приводит к почечной недостаточности.

В зависимости от дозы применение декстранов оказывает несколько большее влияние на первичный гемостаз, чем простое разведение (*Concannon et al., 1992*). При введении в большом объеме декстраны могут уменьшать активность фактора VII:C (фактора VIII) и снижать адгезивность тромбоцитов. У пациентов с достаточным гемостатическим потенциалом применение декстранов даже в больших дозах вряд ли вызовет кровотечение. В клинической практике автора лишь редко встречались случаи, когда коагулопатия была связана с применением декстранов. Однако необходимо проявлять осторожность при введении декстранов пациентам с болезнью Виллебранда или гемофилией. Декстраны замедляют коагуляцию и ингибируют каскады тромбоцитов, поэтому их целесообразно применять как один из методов терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (генерализованного тромбогеморрагического синдрома).

Гетакрахмал. Гетакрахмал является модифицированным амилопектином — полимерным соединением глюкозы с разветвленной структурой. Гидроксирование делает его более устойчивым к расщеплению амилазой сыворотки. Среднее значение молекулярного веса имеющегося в продаже гетакрахмала составляет 450 Д, а степень гидроксирования — 0,7%. Количественно усредненный молекулярный вес равен 69 Д, а коллоидное онкотическое давление составляет примерно 30 мм рт.ст. Динамика элиминации гетакрахмала довольно сложна из-за гетерогенности растворов гетакрахмала: 18% имеет период полувыведения 2 часа, 17% — 8,5 часов и 30% — 67 часов. Гетакрахмал, имеющийся в продаже во флаконах объемом 500 мл, стоит намного больше, чем декстран-70. Считается, что он имеет большую продолжительность действия, чем декстран-70, однако результаты сравнительных исследований показывают выраженное сходство между этими двумя веществами (*Metcalfe et al., 1970*). Гетакрахмал также приводит к увеличению продолжительности коагуляционных тестов, как и декстран-70, однако, по-видимому, не столь значительному (*Gollub et al., 1967*). Крахмал метаболизируется плазмой и интерстициальной α -амилазой. У пентакрахмала размер частиц меньше (264 Д), и они более гомогенны. Замещение гидроксигликоза незначительное (0,5%). Количественно усредненный молекулярный вес составляет всего лишь около 39 Д, а коллоидное онкотическое давление примерно 40 мм рт.ст.

Плазма. От альбумина примерно на 50% зависит объем общего белка плазмы и на 80% — коллоидное онкотическое давление плазмы. Во внеклеточном жидкостном пространстве содержится примерно 5 г альбумина на 1 кг массы тела. 40% альбумина содержится в плазме. Его концентрация составляет 2,5–3,5 г/дл. 60% альбумина содержится в интерстициальном пространстве. Его концентрация составляет около 40% по сравнению с концен-

трацией в плазме. Альбумин имеет сильный отрицательный заряд и играет большую роль как носитель определенных лекарственных средств, гормонов, металлов, ферментов, а также некоторых химикатов и токсинов, таких как катионы, анионы, токсичные радикалы кислорода и токсичные воспалительные вещества. Для поддержания коллоидного онкотического давления альбумин можно в значительной степени заменить искусственными коллоидами, декстраном-70 и гетакрахмалом. Однако альбумин намного более функционален, чем какой-либо коллоид, следовательно, его нельзя полностью заменить.

Еще одной причиной введения плазмы является восполнение факторов свертывающей системы крови и тромбоцитов. Метод обработки плазмы может играть большую роль с точки зрения целей терапии. Свежая плазма, безусловно, обладает всеми необходимыми свойствами (она эффективна в терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбоцитопении, а также всех других форм коагулопатии). При замораживании тромбоциты разрушаются (тем не менее, замороженная плазма пригодна для лечения гемофилии А и болезни Виллебранда). При хранении в холодильнике разрушаются как тромбоциты, так и лабильные факторы свертывающей системы (факторы V и VIII, фактор Виллебранда), а стабильные факторы (II, VII, IX, X) сохраняются (их все еще можно использовать при отравлении родентицидами, связанном с варфарином).

Эритроциты. Если гематокритное число составляет менее 15–25% или может опуститься до этого уровня при терапии кристаллоидами, необходимо введение эритроцитов. У собак очень редко бывают слабореагирующие аллогенные нормальные антитела естественного происхождения. В большинстве случаев первое введение эритроцитов собаке не вызовет реакции. Несмотря на то, что все антигены к эритроцитам вызывают реакцию антител, клинически значимые реакции при переливании, скорее всего, могут происходить только после повторного введения к эритроцитам антигенов 1 и 1,2, а также, в меньшей степени, антигена 7. Необходимо провести анализ потенциальных доноров. Реакция на эти антигены должна быть отрицательной. Если реципиенту уже было сделано переливание или если он страдает от иммуноопосредованной гемолитической анемии (см. раздел 6), рекомендуется провести проверку на совместимость.

Переливание крови кошкам одновременно и проще и сложнее. Идентифицированы только два антигена к эритроцитам А и В. У кошек группы А низкий титр естественных антител к анти-В. У кошек группы В высокий титр сильных естественных антител анти-А. При нормальной совместимости время жизни меченых эритроцитов после переливания составляет 29–39 дней. Повторное переливание при нормальной совместимости кошкам группы А приводит к сокращению среднего значения времени жизни эритроцитов (*Marion and Smith, 1983*). Практика показывает, что при переливании крови группы В кошкам, имеющим кровь группы А, среднее значение времени жизни эритроцитов составляет два дня и отмечаются незначительные реакции на переливание крови. При переливании крови группы А кошкам, имеющим кровь группы В, среднее значение времени жизни эритроцитов составляет 1 час и отмечаются сильно выраженные реакции на переливание (*Giger and Bucheler,*

1991). Практически все домашние короткошерстные «не-чистокровные» кошки имеют кровь группы А (*Giger et al., 1989*). Кровь группы В чаще встречается у скоттиш-фолдов, бирманских, гималайских, абиссинских, сомалийских, персидских, корнуэльских, девонширских и британских короткошерстных кошек. Проверка на совместимость в искусственных условиях (*in vitro*) или определение группы крови может иметь очень важное значение даже при первом переливании, в особенности если речь идет об этих экзотических породах. Иммунологические реакции на переливание могут проявляться в беспокое, острой сосудистой недостаточности, гипотензии, диспноэ, тяжелом дыхании, крапивнице, гемоглобинемии или гемоглобинурии, а также в жёре. К другим нежелательным побочным действиям переливания крови относятся гипотермия (при переливании холодной крови), гипокальциемия и ацидоз (при вливании большого объема цитрата), а также гепаринизация (при введении большого объема гепарина).

Симпатомиметическая терапия

Симпатомиметическая терапия показана в тех случаях, когда при помощи только инфузионной терапии не удается восстановить приемлемую тканевую перфузию, качество пульса, артериальное кровяное давление или минутный объем сердца на фоне высокого конечно-диастолического давления (центрального венозного давления или давления в легочной артерии при окклюзии). Целью симпатомиметической терапии является улучшение минутного объема сердца и тканевой перфузии и, в то же время, поддержание системного артериального кровяного давления (для церебральной и коронарной перфузии) без слишком сильного сужения сосудов (при сужении сосудов увеличивается артериальное давление, но ухудшается перфузия тканей внутренних органов) или слишком сильного расширения сосудов (расширение сосудов улучшает тканевую перфузию, но вызывает гипотензию). Как правило, изопротеринол вызывает слишком сильное расширение сосудов и тахикардию. При использовании адреналина, норадреналина и фенилэфрина отмечается слишком сильная вазоконстрикция, поэтому эти препараты не находят широкого применения.

Для лечения таких пациентов средством выбора является *добутамин*. Добутамин в большей степени, чем допамин, улучшает минутный объем сердца и в большинстве случаев вызывает незначительное расширение сосудов. Обычно его применяют путем непрерывного введения внутривенно в дозе 5–15 мкг/кг/мин. Добутамин является сильнодействующим β_1 - и β_2 -агонистом и, по сравнению с допamiном, имеет менее выраженное α -действие. Основным метаболит — 3-О-метилдобутамин — является сильнодействующим α_1 - и α_2 -ингибитором. Применение добутамина обычно вызывает уменьшение общего сосудистого сопротивления. Часто возникает необходимость в определении значения конечно-диастолического давления и дополнительного введения жидкости. При использовании добутамина значительно улучшается минутный объем, но в то же время системное артериальное кровяное давление изменяется минимально.

Допамин оказывает как прямое, так и косвенное сердечно-сосудистое действие. Допамин является сильнодействующим β_1 -, β_2 -, α_1 -, α_2 -агонистом, а также допами-

нергическим (1 и 2) агонистом. При непрерывном внутривенном введении допамина в дозе 1–3 мкг/кг/мин улучшается почечная и висцеральная перфузия, а также поддерживается функция сердечно-сосудистой системы (*van Kesteren et al., 1988*). При необходимости более выраженного кардиотонического действия и поддержания кровяного давления следует вводить более высокие дозы (3–10 мкг/кг/мин.). При введении допамина происходит сужение широких вен и может увеличиваться центральное венозное давление и давление в легочной артерии при окклюзии; системное артериальное кровяное давление увеличивается в большей степени, чем в случае использования добутамина. Высокие дозы допамина могут вызвать слишком сильное сужение сосудов, при котором не происходит дальнейшего увеличения минутного объема сердца. Добутамин также уменьшает секрецию альдостерона.

Эфедрин является симпатомиметическим средством косвенного действия, вызывающим выделение норадреналина из нервных окончаний симпатических нервов. При длительном применении могут истощаться запасы нейротрансмиттера норадреналина, что приводит к тахифилаксии. Эфедрин также стимулирует сердечно-сосудистую систему в целом. Эфедрин проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает слабым аналептическим действием. Механизм действия эфедрина напоминает механизмы действия допамина и добутамина, хотя он не обладает таким же сильным и эффективным действием. Эфедрин легче применять. Этот препарат обладает большей продолжительностью действия.

Допексамин является преимущественно β_2 -агонистом (оказывая также косвенное действие как β_1 -агонист), а также допаминергическим агонистом, и в то же время не является α -агонистом. Практика показывает, что при непрерывном внутривенном введении в дозах 5–20 мкг/кг/мин. допексамин увеличивает минутный объем сердца и снижает общее периферическое сопротивление сосудов. Системное артериальное кровяное давление, как правило, несколько снижается, и улучшается перфузия тканей внутренних органов (*Einstein et al., 1994*). Применение допексамина не приводит к тахикардии, которую иногда вызывает добутамин, а также к сужению периферических сосудов, вызываемому большими дозами допамина. Его можно эффективно использовать для улучшения доставки кислорода при сепсисе.

Восстановление функции отдельных органов **Сердечная недостаточность**

Вскоре после септического шока ухудшается сократительная способность миокарда, которая является причиной кардиогенного шока. Непосредственная поддержка функции миокарда при помощи симпатомиметических препаратов показана при высоком конечно-диастолическом (венозном) давлении и низких характеристиках кровотока (кровяное давление, тканевая перфузия).

Острая почечная недостаточность

Вскоре после септического шока развивается острая почечная недостаточность. Объем выделяемой мочи является показателем адекватной перфузии почек (а также при использовании метода экстраполяции, перфузии внутренних органов). Для контроля за выделением мочи

и определения ее объема необходимо установить моче-вой катетер, соблюдая стерильность. Основой терапии с целью поддержания почечной перфузии является введение жидкостей. Если восстановление эффективного объема циркуляции не обеспечивает выделение мочи в достаточном объеме, необходимо начать интенсивную терапию с использованием диуретиков. Фуросемид (в дозе 5 мг/кг внутривенно) способствует незначительному расширению сосудов почек (и внутренних органов) и является сильнодействующим мочегонным средством. Если в течение 10 минут не начнется выделение мочи, необходимо ввести маннитол (внутривенно в дозе 0,5 г/кг) для того, чтобы увеличить объем крови и улучшить перфузию почек, а также вызвать осмотический диурез. Если выделение мочи не начнется через 10 минут, следует применить допамин (внутривенно в дозе 3 мкг/кг/мин). Если последовательное применение этих трех диуретиков не дает результата, можно попытаться вводить их одновременно.

Защита желудочно-кишечного тракта

Широко распространенным последствием шока является образование язв слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и отторжение некротических масс. Механизм повреждения желудочно-кишечного тракта может быть связан с гипоксией тканей, ухудшением перфузии внутренних органов, переокислением липидов, вызванным радикалами кислорода, диффузией ионов водорода из просвета кишечника в клетки слизистой оболочки, снижением эффективности защитного слизистого барьера, разрушительным действием желчных кислот и панкреатических протиаз (протилогических ферментов) или определенной комбинацией этих факторов (*Arvidson et al., 1990*). Основным элементом защиты желудочно-кишечного тракта является восстановление эффективного объема циркулирующей крови, а также восстановление адекватной перфузии и оксигенации внутренних органов. Можно также использовать и другие методы терапии, например, те, о которых пойдет речь ниже, однако для подтверждения их эффективности требуются дополнительные исследования.

Сукральфат вступает в реакцию с соляной кислотой и образует комплекс, связывающийся с белковыми экссудатами язв и защищающий пораженное место от дальнейшего повреждения в результате воздействия пепсина кислоты или желчи. Он может также стимулировать активность простагландинов E_2 и I_2 . Следовательно, он способен защищать клетки от повреждающего агента так же, как и мизопростол. Сукральфат не изменяет секрецию кислоты, трипсина или амилазы. Он уменьшает биологическую доступность и абсорбцию других лекарственных средств, а также может вызывать запоры. Рекомендуемая дозировка составляет 0,25–1 г через каждые 8–12 часов.

Циметидин, ранитидин и фамотидин блокируют рецептор H_2 на базально-латеральной мембране обкладочных (париетальных) клеток желудка. Эти лекарственные средства уменьшают секрецию кислоты. Они не изменяют время опорожнения желудка и не снижают тонус сфинктеров пищевода и привратника, а также секрецию панкреатического (поджелудочного) сока и желчи. Циметидин (но не ранитидин) угнетает функцию микросо-

мального фермента цитохрома P-450 в печени и может изменять скорость метаболизма других лекарственных средств (бета-блокаторы, блокаторы кальциевого канала, диазепам, метронидазол). При пероральном применении блокаторы H_2 следует применять отдельно (через два часа) от других лекарственных препаратов (антациды, метоклопрамид, сукральфат). Циметидин (но не ранитидин) связывает рецепторы H_2 эритроцитов и тромбоцитов и может вызывать анемию и тромбоцитопению. Циметидин (в значительно большей степени, чем ранитидин) преодолевает гематоэнцефалический барьер и может приводить к спутанности сознания, дезориентации или депрессии. Вследствие увеличения pH жидкого содержимого желудка эти средства могут способствовать образованию в желудке и ротовой полости новой популяции потенциально патогенных микроорганизмов, что, в свою очередь, усиливает предрасположенность к нозокомиальной пневмонии. Циметидин применяют через 6–8 часов в дозе 5–10 мг/кг перорально, внутривенно или внутримышечно, ранитидин — через 8–12 часов в дозе 0,5–2 мг/кг перорально, внутривенно или внутримышечно, фамотидин — через 12–24 часа в дозе 0,5 мг/кг внутримышечно, подкожно или перорально.

Омепразол является ингибитором протонного движения желудочного сока. В кислой среде он в результате реакции превращается в сульфенамид, который вступает в необратимую связь с ферментом аденозинтрифосфатазы, замещающим H^+ , K^+ на секреторных поверхностях париетальных клеток. Прекращение действия лекарственного средства зависит от синтеза нового протеина H^+ , K^+ — аденозинтрифосфатазы (3 дня). Это лекарственное вещество также угнетает многофункциональную систему оксидазы цитохрома P-450 в печени и, следовательно, метаболизм целого ряда других препаратов (седативных и анестезирующих средств). Оно может вызывать судороги в брюшной полости, рвоту или диарею. Данное средство рекомендуется применять через каждые 24 часа перорально в дозе 0,5 мг/кг.

Мизопростол непосредственно угнетает секрецию желудочного сока париетальными клетками и обеспечивает защиту клеток от повреждающего агента за счет увеличения секреции желудочной слизи и карбоната. Данный препарат также повышает эффективность защитных механизмов слизистой оболочки и ускоряет заживление повреждений, вызванных воздействием кислоты. Он обладает особенно выраженным терапевтическим действием при нарушениях функции желудочно-кишечного тракта вследствие применения антипростагландиновых препаратов, однако не снижает противовоспалительного или анальгезирующего действия последних. Мизопростол усиливает сокращение матки, поэтому его не следует давать беременным животным. Данный препарат также усиливает перистальтику желудочно-кишечного тракта. Могут возникнуть такие проблемы, как судороги, диарея или рвота. Мизопростол рекомендуется применять через каждые 8 часов перорально в дозе 1–5 мг/кг.

Диффузное инфильтративное поражение паренхимы легких

Диффузное инфильтративное поражение паренхимы легких, известное под названием «респираторный дистресс-синдром», является осложнением процесса септического

шока, проявляющимся на его поздней стадии. Этот синдром вызывается усилением проницаемости легочных капилляров вследствие системной воспалительной реакции. Этот диффузный процесс инфильтрации уменьшает растяжимость легких и затрудняет вентиляцию. По мере развития патогенного процесса происходит спадение узкого отдела дыхательных путей и альвеол, что вызывает примешивание венозной крови и гипоксемию. В случае развития респираторного дистресс-синдрома при септическом синдроме множественной дисфункции внутренних органов прогноз неблагоприятный.

На первом этапе проводится паллиативная кислородная терапия (оксигенотерапия), однако при усилении вовлеченности паренхимы в патологический процесс возникает необходимость проведения вентиляции с положительным давлением с целью расширения узкой части дыхательных путей и альвеол. Во многих случаях приходится проводить интенсивную вентиляцию вследствие значительного сокращения объема (растяжимости) легких.

Коагулопатии

Вскоре после проявления септического синдрома системной воспалительной реакции отмечается активизация каскадов коагуляции и агрегации тромбоцитов. Это может также происходить и при других формах шока. Процесс диссеминированной внутрисосудистой коагуляции состоит из двух фаз: ранняя фаза гиперкоагуляции (милиарный микротромбоз) и поздняя фаза гипокоагуляции (геморрагический диатез), вызванная истощением запасов тромбоцитов и факторов коагуляции, а также аккумуляцией продуктов распада фибрина, ингибирующего тромбин. Тромбоз мелких кровеносных сосудов может вызвать микроангиопатическую фрагментацию эритроцитов, а также внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз. В результате происходящего после смерти фибринолиза могут не наблюдаться гистологические проявления этих микроинфарктов. Фаза гипокоагуляции, связанная с многоочаговым кровотечением и увеличением времени коагуляции *in vitro*, является следствием первичной активизации каскадов тромбоцитов и каскадов коагуляции.

В процессе терапии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (генерализованного тромбгеморрагического синдрома) в стадии гиперкоагуляции применяют лекарственные средства, ингибирующие эти каскады.

Для коррекции гипокоагуляции вводят свежую плазму (тромбоциты и все необходимые факторы свертывающей системы крови), а также пытаются устранить причину гиперкоагуляции. Гепарин тормозит коагуляцию за счет нескольких механизмов. Он связывается и усиливает эффективность антитромбина III плазмы, который ингибирует несколько факторов свертывающей системы крови (в частности, тромбин, фактор X и фактор XII). Гепарин также тормозит активизацию протромбина и агрегацию тромбоцитов. При диссеминированном внутрисосудистом свертывании, когда невозможен контроль времени коагуляции *in vitro*, как правило, рекомендуют введение небольших доз гепарина (100 Ед/кг подкожно через каждые 6 часов). Такая схема применения гепарина практически не приводит к кровотечению и лишь в редких случаях вызывает заметные изменения коагуляции

in vitro. При длительном применении гепарина (6–12 дней) может развиваться тромбоцитопения (иммуноопосредованная идиосинкразическая реакция у менее чем 6% больных людей). Антипростагландины (в особенности аспирин) тормозят процесс синтеза тромбоксана. По мнению автора, их по возможности следует применять в случае диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Введение декстрана-70 может также оказывать терапевтическое действие.

Общие принципы фармакотерапии

Антибиотикотерапия

Невозможно предсказать как виды микроорганизмов, вовлеченных в септический процесс, так и их чувствительность к антибиотикам. В 30–70% случаев бактериемии в крови отмечается наличие грамотрицательных микроорганизмов, около 25–50% — грамположительных микроорганизмов и в 10–30% случаев — анаэробных бактерий. Смешанные (сочетанные) инфекции наблюдаются приблизительно в 10–50% случаев. Схема лечения должна предусматривать применение эффективных антибиотиков широкого спектра действия (таблица 1).

Глюкокортикостероиды

Практика показывает, что фармакологические дозы кортикостероидов оказывают «противошоковое» действие при различных видах шока. Авторы некоторых исследований считают, что в основе механизма этого действия лежит стабилизация органелл и клеточной мембраны, улучшение клеточного метаболизма и регенерации глюкозы, улучшение микроциркуляции (капиллярного кровообращения), уменьшение выработки эндогенных токсинов, например, фактора угнетения миокарда, и снижение абсорбции эндотоксина, снижение активизации и дегрануляции лейкоцитов, минимизация угнетения ретикулоэндотелия и гистологического повреждения внутренних органов, а также увеличение шансов на выживание (Schumer, 1976; Hoffman et al., 1984; White et al., 1982). Рекомендуется применение таких кортикостероидов, как гидрокортизон (100–300 мг/кг), преднизолон или метилпреднизолон (10–30 мг/кг), а также дексаметазон (4–6 мг/кг).

Кортикостероидная терапия в настоящее время не пользуется широкой популярностью, поскольку результаты нескольких масштабных исследований заболеваний человека показали, что применение этих лекарственных средств не увеличивало шансов на выживание (Hinshaw et al., 1987; Bone et al., 1987; Luce et al., 1988). Процент летальных исходов вряд ли должен считаться лучшим критерием определения эффективности какого-либо отдельно взятого метода терапии, поскольку многие пациенты, обследованные в ходе этих исследований, болели смертельными заболеваниями, которые вряд ли можно было бы излечить при помощи кортикостероидов. Таким образом, вопрос об эффективности кортикостероидной терапии остается нерешенным, однако эти лекарственные средства часто применяются на практике.

Антипростагландины

Простагландины, попадающие в систему кровообращения при шоке, могут вызвать серьезные гемодинамические изменения, в том числе уменьшение минутного объема сердца, системную гипотензию, легочную гипертен-

Таблица 1. Антибиотики широкого спектра действия

	Грамотрицательные	Грамположительные		
		Staph. sp.	Strep. sp.	Анаэробные
Пенициллины				
Пенициллин, ампициллин, амоксициллин	Да	Часто	Да	Да (за исключением некоторых видов <i>B. fragilis</i> и <i>Actinomyces</i>)
Оксациллин, метициллин, нафциллин, клоксациллин	Нет	Да	Нет	
Карбенициллин, тикарциллин, азлоциллин, пиперациллин, мезлоциллин	Да	Да	В некоторых случаях	
Цефалоспорины				
Первого поколения	В некоторых случаях	Да	Да	Нет
Второго поколения	В некоторых случаях	Да	Да	В некоторых случаях
Третьего поколения	Да	В некоторых случаях	Да	Да
Имипинем/Циластин	Да	Да	Да	Да
Аминогликозиды	Да	Да	Нет	Нет
Фторхинолоны	Да	Да	Нет	Нет
Азтреонам	Да	Нет	Нет	Нет
Метронидазол	Нет	Нет	Нет	Да
Клиндамицин	Нет	Да	Да	Да

зию (гипертензию малого круга кровообращения), а также увеличение проницаемости сосудов. Применение антипростагландинов может смягчить эти изменения функции сердечно-сосудистой системы. К отрицательным действиям антипростагландинов относятся кровотечения и образование язв в желудочно-кишечном тракте, а также афферентная вазоконстрикция (вызывающая острую почечную недостаточность).

Узкий спектр полезного действия в сочетании с часто проявляющимися отрицательными действиями снижает возможности применения этих лекарственных препаратов при шоке и сепсисе. В этих случаях их применение не рекомендуется.

Глюкоза

При септическом синдроме множественной дисфункции внутренних органов часто отмечается острая гипогликемия. Она может быть проявлением ухудшения регенерации глюкозы в печени и периферического анаэробного метаболизма (обмена). При очень низкой концентрации глюкозы в крови следует ввести 20%-ный раствор глюкозы болюсно (0,25 г/кг внутривенно). Затем концентрацию глюкозы крови поддерживают путем внутривенного введения 2,5–10%-ного раствора глюкозы.

Подщелачивание

Основной причиной метаболического ацидоза при септическом синдроме множественной дисфункции внутренних органов является лактат-ацидоз, вызываемый ухудшением аэробного метаболизма. Подщелачивающие средства следует применять при обострении метаболического ацидоза. Традиционно в этих случаях используется бикарбонат натрия. Однако применение бикарбоната может также вызвать ряд проблем, поэтому целесообразность его использования находится под вопросом.

При использовании бикарбоната натрия образуется двуокись углерода (через угольную кислоту), что при неадекватной вентиляции приводит к гиперкапнии. Двуокись углерода быстро диффундирует во внутриклеточное пространство и спинно-мозговую жидкость (Pavlin and Hornbein, 1975a and 1975b). При попадании во внут-

риклеточное пространство двуокись углерода изменяет угольно-кислотное равновесие, что приводит к образованию избытка ионов водорода. Внутриклеточный ацидоз может вызывать угнетение миокарда и центральной нервной системы (Sun et al., 1996). Из организма животных с нормальной респираторной реактивностью и нормальной функцией легких двуокись углерода выводится очень быстро, и внутриклеточный ацидоз не происходит (Sanders et al., 1988; Pavlin and Hornbein, 1975b). При введении бикарбоната натрия незначительно увеличивается концентрация натрия в плазме и осмоляльность, так же как при введении гипертонического солевого раствора. Вливание гипертонических растворов также усиливает системную вазодилатацию.

Существуют и другие подщелачивающие средства. Трометамин (Tham-E, Abbott) является органическим аминовым буфером, непосредственно связывающимся с ионом водорода. Таким образом, трометамин уменьшает содержание двуокиси углерода за счет системы угольной кислоты. Неионизированная часть трометамина (приблизительно 30%) свободно диффундирует в клетку и вследствие этого вызывает более быстрое внутриклеточное буферное действие, чем бикарбонат натрия. Трометамин также является осмотическим диуретиком. Трометамин представляет собой сильнощелочной раствор с концентрацией 0,3 м (весовой процент), имеет pH 10,6, который оказывает раздражающее действие на ткани и малые вены. Дозировку можно определить по следующей формуле: недостающий объем (избыток щелочи) $\times 0,4 \times$ масса тела в кг (см. ниже). Карбикарб представляет собой комбинацию раствора карбоната натрия с концентрацией 0,33 М и раствора бикарбоната натрия с концентрацией 0,33 М (International Medications Systems Ltd., South El Monte, CA). Карбикарб в меньшей степени вызывает образование двуокиси углерода, чем бикарбонат натрия. Трометамин и карбикарб обладают рядом преимуществ, однако, по-видимому, не стоит полностью отказываться от применения бикарбоната натрия, поскольку практика подтверждает его эффективность, и в то же время отсутствуют неоспоримые доказательства превосходства двух других препаратов (Beech et al., 1994).

Необходимые миллиэквивалентные дозы бикарбоната можно рассчитать умножением значения веса тела пациента (в кг) на 0,3 (что несколько превышает значение внеклеточного объема жидкости и объема начального распределения бикарбоната в объеме жидкости, а затем на значение разницы измеренного недостающего объема бикарбоната и необходимого уровня. При исчислении по данной формуле часто получается доза 1–5 миллиэквивалента бикарбоната натрия на 1 кг массы тела. Эту дозу необходимо вводить медленно (в течение 20–30 минут). При слишком быстром введении бикарбонат натрия может вызвать алкалоз сосудистого пространства, гипокалиемию, уменьшение ионизирования кальция, гипотензию, беспокойство, рвоту, коллапс и даже смерть.

Искусственное кормление

Искусственное кормление необходимо начинать через 24–48 часов после начала любого тяжелого заболевания (см. другие статьи разделов 1 и 2). Энтеральное кормление предпочтительнее внутривенного введения питательных растворов, поскольку в этом случае сохраняются масса слизистой оболочки кишечника, непроницаемость кишечника и иммунитет слизистой оболочки, снижается вероятность инфекционных осложнений и выделения медиаторов воспалительного процесса (цитокинов), которые происходят при тяжелом заболевании, а также повышаются шансы на выживание по сравнению с внутривенным введением (Minard and Kudsk, 1994). Внутривенное введение питательных растворов рекомендуется пациентам, которых нельзя кормить энтеральным путем. Можно также использовать комбинацию энтерального кормления и внутривенного введения. Обычно используют носожелудочную или гастростомическую трубку. У многих тяжелобольных пациентов развивается желудочный стаз, снижающий эффективность этого способа кормления. В некоторых случаях целесообразно применение таких прокинетических средств, как метоклопрамид или цизаприд. Для того, чтобы не затрагивать желудок, можно также установить путем лапаротомии еюностомическую трубку.

Другие возможные методы терапии

Антисыворотки

В литературе сообщается, что антисыворотки, содержащие антиэндоксин (ингибитор эндоксина), ингибитор опухолевого некроза и фактор, активирующий антитромбоциты, хотя и обеспечивали защиту от воздействия специфического агониста в экспериментальных условиях, не обладали особенной эффективностью действия при лечении клинических проявлений септического синдрома системной воспалительной реакции или септического синдрома множественной дисфункции внутренних органов.

Нейтрализаторы реакционно-способных радикалов кислорода

Реакционно-способные радикалы кислорода (перекись, пероксид кислорода и анион гидроксильного радикала) вызывают денатурацию протеина и окисление липидов клеточной стенки под воздействием перекиси водорода. Пока еще не имеется доказательств эффективности ингибиторов

процесса выработки реакционно-способных радикалов кислорода (алопуринол, дисмутаза перекиси и каталаза), нейтрализаторов (макрофагов) аниона гидроксильного радикала (маннитол, альфа-токоферол), а также веществ, способствующих проявлению их действия (кортикостероиды, 21-аминостероиды).

Литература

- Arvidsson S, Fait K, Haglund U: Feline E. coli bacteremia: Effects of misoprostol/scavengers or methylprednisolone on hemodynamic reactions and gastrointestinal mucosal injury. *Acta Chir Scand* 156:215, 1990.
- Beech JS, Nolan KM, lies RA, et al: The effects of sodium bicarbonate and a mixture of sodium bicarbonate and carbonate («Carbicarb») on skeletal muscle pH and hemodynamic status in rats with hypovolemic shock. *Metabolism* 43:518, 1994.
- Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317:653, 1987.
- Concannon KT, Raskins SC, Feldman BF: Hemostatic defects associated with two infusion rates of dextran 70 in dogs. *Am J Vet Res* 53:1369, 1992.
- Derrick JR, Guest MM: Dextran: Current Concepts of Basic Actions and Clinical Applications. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1968.
- Einstein R, Abdul-Hussein N, Wong TW, et al: Cardiovascular actions of dexamine in anaesthetized and conscious dogs. *Br J Pharmacol* 111:199, 1994.
- Giger U, Bucheler J: Transfusion of type-A and type-B blood to cats. *J Am Vet Med Assoc* 198:411, 1991.
- Giger U, Kilran CG, Filippich LJ, et al: Frequencies of feline blood groups in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 195:1230, 1989.
- Gollub S, Schaefer C, Squitieri A: The bleeding tendency associated with plasma expanders. *Surg Gynecol Obstet* 124:1203, 1967.
- Hinshaw L, Peduzzi P, Young E, et al: Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 317:659, 1987.
- Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al: Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 310:82, 1984.
- Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al: Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 138:62, 1988.
- Marion RS, Smith JE: Survival of erythrocytes after autologous and allogeneic transfusion in cats. *J Am Vet Med Assoc* 183:1437, 1983.
- Metcalf WB, Papadopoulos A, Tufaro R, et al: A clinical physiologic study of hydroxyethyl starch. *Surg Gynecol Obstet* 130:255, 1970.
- Minard G, Kudsk KA: Is early feeding beneficial? How early is early? *New Horizons* 2:156, 1994. Pavlin EG, Hornbein TF: Distribution of H⁺ and HCO₃⁻ between CSF and blood during respiratory acidosis in dogs. *Am J Physiol* 228:1145, 1975a.
- Pavlin EG, Hornbein TF: Distribution of H⁺ and HCO₃⁻ between CSF and blood during metabolic alkalosis in dogs. *Am J Physiol* 228:1141, 1975b.
- Sanders AB, Otto CW, Kern KB, et al: Acid-base balance in a canine model of cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 17:667, 1988.
- Schumer W: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 184:333, 1976.
- Sun S, Weil MH, Tang W, et al: Effects of buffer agents on postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 24:2035, 1996.
- van Kesteren RG, van Alphen MMA, Charbon GA: Effects of dopamine on intestinal vessels in anesthetized dogs. *Circ Shock* 25:41, 1988.
- White GL, White GS, Kosanke SD, et al: Therapeutic effects of prednisolone sodium succinate vs. dexamethasone in dogs subjected to E. coli septic shock. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:639, 1982.

Восстановление сердечной деятельности и дыхания с применением прямого массажа сердца

Линда БАРТОН
ДЕНИС Т. КРОУ

ПРЕИМУЩЕСТВА

Метод восстановления сердечной деятельности, дыхания и функции головного мозга с применением прямого массажа сердца по сравнению со стандартными методами реанимации имеет ряд преимуществ с точки зрения физиологии, однако технически сложнее (Bircher and Safer, 1984). При использовании стандартных методов реанимации кровь движется под воздействием механизма грудного и сердечного насоса. Под грудным насосом понимается сжатие грудной клетки, в результате которого происходит повсеместное увеличение внутригрудного давления, которое передается на внутригрудные сосудистые структуры. Это вызывает ток крови, а также увеличение венозного давления. Повышенное венозное давление ухудшает перфузию сердца и головного мозга за счет увеличения сопротивления кровотоку. Грудной насос является наиболее важным механизмом у собак, вес которых превышает 20 кг (Crowe, 1988). Сжатие полости сердца (механизм сердечного насоса) как с использованием непрямого, так и прямого массажа сердца вызывает ток крови, при котором венозное давление увеличивается не столь значительно. Сердечный насос обеспечивает диастолическое давление перфузии для коронарного и церебрального кровотока, при котором происходит полное восстановление функции нервной системы.

Вследствие увеличения кровотока реанимация с применением прямого массажа сердца улучшает шансы на поддержание жизнеспособности головного мозга и миокарда, а также восстановление самопроизвольного кровообращения. Кроме того, метод прямого массажа сердца позволяет осуществлять непосредственную пальпацию и визуальное наблюдение за сердцем, что способствует правильному применению методов инфузионной и медикаментозной терапии. К тому же, в случае необходимости можно более эффективно провести внутреннюю дефибрилляцию. И, наконец, метод прямого массажа сердца позволяет при внутригрудном кровотечении зажать непосредственно место кровотечения. При внутрибрюшном кровотечении этот метод позволяет временно сдавить или пережать зажимом нисходящую аорту над диафрагмой.

ПОКАЗАНИЯ

В настоящее время не существует единого мнения относительно того, в каких случаях в ветеринарии оправдано применение инвазивных процедур с целью улучшения перфузии путем прямого массажа сердца. Прямой массаж сердца рекомендуется проводить в тех случаях, если сердце останавливается непосредственно во время операции, когда грудная клетка или брюшная полость уже вскрыты. Реанимацию с использованием прямого массажа сердца следует проводить в тех случаях, когда пациент страдает заболеванием, нарушающим внутригрудное давление (таблица 1). Кроме того, этот метод рекоменду-

ется проводить при остановке сердца при гипотермии, чтобы прямое согревание сердца можно было проводить одновременно с реанимацией.

Экспериментальные исследования и клиническая практика показывают, что реанимацию с применением прямого массажа сердца целесообразно проводить при остановке сердца вследствие сильной гиповолемии, например, в результате травмы и кровотечения (Crowe, 1988; Safer and Bircher, 1992a). Прямое сжатие сердца значительно улучшает перфузию на начальной стадии восполнения жидкости. Вскрытие грудной клетки также позволяет остановить кровотечение в грудной или брюшной полости. Кроме того, этот метод позволяет пережать нисходящую аорту, чтобы направить кровоток краниально и улучшить коронарную и церебральную перфузию. Реанимацию с применением прямого массажа сердца следует проводить в том случае, если методы реанимации с использованием непрямого массажа не дали результатов.

Эффективность непрямого массажа можно определить путем пальпации бедренного пульса или с помощью специального прибора, например, ультразвукового доплеровского датчика, подключенного к роговице (Crowe, 1992). Если через 2 минуты после начала реанимации с применением непрямого массажа сердца кровотоки не отмечаются, необходимо выполнить торакотомию для проведения прямого массажа сердца. Кроме того, если реанимация с применением непрямого массажа сердца не привела к восстановлению самопроизвольного кровообращения через 10 минут, необходимо начинать прямой массаж сердца. Несмотря на имеющиеся сведения об успешном восстановлении сердечной деятельности и дыхания после нескольких неудачных попыток реанимации, предпринимавшихся в течение продолжительного времени (Kern et al., 1987), практика показывает, что вероятность выживания пациента резко уменьшается, если не провести прямой массаж сердца в течение 15 минут.

Таблица 1. Показания для прямого массажа сердца

Остановка сердца во время операции
Остановка сердца вследствие гипотермии
Неспособность поддержания высокого внутригрудного давления
Пневмоторакс
Грыжа диафрагмы
Патологическая подвижность грудной клетки
Сильное ожирение
Выпот в полость перикарда
Очень большие размеры животного
Остановка сердца вследствие тяжелой гипотензии
Множественные травмы
Кровотечение
Отсутствие результатов при восстановлении сердечной деятельности, дыхания и функции головного мозга с применением непрямого массажа сердца

Торакотомию не обязательно проводить в каждом случае, когда другие методы не дают результатов. Практика показывает, что открытый массаж сердца улучшает гемодинамику, однако он вряд ли увеличит шансы на выживание пациента в случае его применения после того, как произошли значительные повреждения сердца и головного мозга вследствие гипоксии.

ТЕХНИКА

Неотложная торакотомия

Технику неотложной торакотомии с целью проведения открытого массажа сердца освоить несложно. В большинстве случаев эту операцию можно успешно провести в течение 10–30 секунд, не причиняя вреда животному. Животное укладывают на правый бок и разрезают кожу над 5-м или 6-м межреберным промежутком с левой стороны. Разрез начинается дорсально от основания ребер и идет в вентральном направлении до точки, расположенной вблизи грудины. У длинношерстных животных для облегчения выполнения разреза целесообразно выбрать шерсть. Для завершения торакотомии используют изогнутые ножницы Майо.

Ножницы в закрытом положении вводят через межреберную мышцу в плевральную полость в вентральном направлении до точки, расположенной вблизи реберно-хрящевого соединения. Для контроля за глубиной проникновения ножницы удерживают в таком положении, чтобы открытая часть лезвий (браншей) примерно соответствовала толщине грудной стенки. Концы ножниц разводят для расширения отверстия, открывающего доступ в плевральную полость. Это позволит воздуху заполнить плевральную полость, что приводит к спадению легкого. При раскрытии межреберного промежутка ножницами следует действовать плавно. Расстояние между концами ножниц в открытом положении должно составлять приблизительно 2,5 см. Нижнее лезвие ножниц прижимают к париетальной поверхности плевральной полости. Ножницы вводят сначала в дорсальном направлении вдоль краниального края каудального ребра. После этого разрез расширяют в вентральном направлении. Вентральнее реберно-хрящевого соединения ножницы располагают по центру между ребрами, чтобы не затронуть межреберные сосуды, находящиеся на краниальных и каудальных краях ребер. Разрез заканчивают вблизи грудины, чтобы не повредить внутренние грудные артерию и вену, проходящие в продольном направлении на расстоянии около 1 см от грудины. При вводе ножниц в плевральную полость и раскрытии межреберного промежутка вентиляцию с положительным давлением необходимо временно прекратить. Для улучшения визуализации и доступа к сердцу и перикарду можно использовать брюшной крючок (зеркало для брюшной стенки) Бальфура или реберный расширитель Финоккетто. Для дополнительного выделения можно рассечь каудальное ребро в месте реберно-хрящевого соединения. Это позволяет рассеченному ребру зайти каудально под следующее ребро. Таким же способом можно рассечь ребро, расположенное краниально по отношению к месту разреза.

Перикардотомия

Перикард необходимо вскрывать сразу после вскрытия грудной клетки. Указательным пальцем правой руки за-

хватывают диафрагмально-перикардальную связку вентральнее верхушки сердца. Перикард рассекают ножницами Майо в вентральном направлении рядом с местом прикрепления связки. Разрез перикарда расширяют в дорсальном направлении после того, как станет виден диафрагмальный нерв. Раскрытие перикарда позволяет обнаружить слабую фибрилляцию и контролировать коронарные сосуды с целью определения эффективности реанимации. Практика показывает, что данный метод повышает эффективность массажа сердца (Crowe, 1989).

Прямой массаж сердца

Сердце массируют плавными ритмичными движениями, начиная от верхушки и продвигаясь к основанию сердца. Массаж делают одной или двумя руками в зависимости от размера сердца. Для того чтобы не повредить стенки предсердия или желудочков, следует выполнять массаж сердца не кончиками пальцев, а их внутренней поверхностью. Ни в коем случае сердце нельзя поворачивать или смещать. «Перегиб сердца» может остановить поступление крови или вызвать разрыв полых вен в месте соединения с правым предсердием. Сердце необходимо сдавливать сразу после наполнения желудочков. Если необходимую частоту сердечных сокращений (80–120 ударов в минуту) невозможно обеспечить из-за медленного наполнения желудочков, частоту сначала следует уменьшить, чтобы желудочки наполнялись, и одновременно с этим проводить терапевтические мероприятия с целью улучшения венозного возврата. Для этого можно ввести внутривенно в форме болюса жидкость (лактатный раствор Рингера или другой аналогичный заместительный кристаллоидный раствор в дозе 90 мл/кг/ч либо болюс какого-либо коллоида, например, гетакрахмала, в дозе 20 мл/кг) или адреналин (внутривенно в дозе 0,2 мг/кг).

Пережатие аорты

В качестве вспомогательного метода реанимации можно прибегнуть к пережатию нисходящей аорты. При пережатии аорты кровоток направляется краниально, что значительно улучшает коронарную и церебральную перфузию независимо от того, каким был внутрисосудистый объем до момента остановки сердца. Грудную часть нисходящей аорты пережимают непосредственно каудальнее основания сердца. Во избежание ишемического повреждения спинного мозга продолжительное пережатие не должно, по возможности, превышать 10 минут. Аорту можно пережать сердечно-сосудистым зажимом или «жгутом» из мягкого гибкого материала, например, небольшой питательной трубкой (3,5F или 5F), умбиликальным лейкопластырем или дренажем Пенроуза. Для отделения аорты от окружающих тканей и облегчения введения материала для перевязки сосуда можно использовать изогнутый зажим. Зажим перемещают по петле, образованной из материала, используемого для перевязки сосуда, чтобы туго затянуть ее (Crowe, 1989). После возобновления самопроизвольного кровообращения петлю постепенно ослабляют в течение 5–10 минут, а затем удаляют для предотвращения гипотензии и повторной остановки сердца.

Закрытие раны

При успешном завершении реанимации пациента перевозят в операционную для обильного промывания раны

и ее закрытия с использованием обычных методов. Шерсть на грудной стенке обычно выбривают лишь в непосредственной близости от места разреза только у длинношерстных собак. Для дезинфекции кожи используют раствор хлоргексидина (Нолвасан, *Fort Dodge*) или повидон-йода (Бетадин, *Purdue Frederick*). Необходимо использовать бактерицидные антибиотики широкого спектра действия, например, цефазолин натрий (внутривенно через каждые 6–8 часов в дозе 20 мг/кг). Считается, что инфицирование человека или животных не представляет серьезной опасности (*Crowe, 1989; Safar and Bircher, 1992a*).

УРОВЕНЬ ПОДГОТОВКИ

В литературе сообщается, что коэффициент выживаемости в случае остановки сердца у животных составляет 0–22% (*Hackett and VanPelt, 1995*). Эффективность реанимации в конкретных условиях будет частично зависеть от квалификации и готовности лечебного учреждения и персонала. Для проведения реанимации необходимо выделить определенные помещения. В этих помещениях должны постоянно находиться необходимое оборудование и лекарственные средства. Рекомендуется отрабатывать технику реанимации на трупах животных в составе операционной бригады. Это позволит проводить реанимацию в более короткие сроки и уменьшит вероятность ятрогенных расстройств.

ВЫБОР ПАЦИЕНТА

Необходимо также помнить, что целью реанимации является спасение «сердца и мозга, которые слишком жалко потерять» (*Safar and Bircher, 1992b*). При каждом летальном исходе отмечается прекращение эффективной вентиляции и кровообращения. Однако реанимацию следует проводить только при достаточно высоких шансах на выживание, а также когда угрожающий жизни пациента патологический процесс, являющийся причиной остановки сердца и дыхания, является обратимым. При неизлечимых заболеваниях или травмах необходимо честно проинформировать хозяина о безнадежности ситуации и осторожно подвести его к выбору статуса «отказа от реанимации» для своего питомца. Реанимацию не следует проводить в том случае, если можно достаточно точно определить (часто это вызывает затруднения), что смерть животного наступила 15–20 минут назад. Несмотря на то, что мы обязаны прикладывать максимальные усилия для реанимации излечимых пациентов (в том

числе и методом прямого массажа сердца), необдуманное проведение реанимации неприемлемо с моральной и экономической точек зрения (*Safar and Bircher, 1992a*).

Литература

- American Heart Association: Standards for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. JAMA 268:2171, 1992. *The American Heart Association's recommended guidelines for Basic Life Support and Advanced Life Support.*
- Bircher N, Safer P: Open-chest CPR: An old method whose time has returned. Am J Emerg Med 2:568, 1984. *Review of open and closed chest CPR.*
- Crowe DT: Cardiopulmonary resuscitation in the dog: A review and proposed new guidelines: Parts I and II. Semin Vet Med Surg (Small Animal) 3:321, 1988. *Review of CPR and suggested CPR protocols in veterinary patients.*
- Crowe DT: Symposium on critical care. Vet Med 84:77, 1989. *Review of critical care techniques including emergency thoracotomy for direct cardiac compression.*
- Crowe DT: Triage and trauma management. In: Murtaugh RJ, ed: Veterinary Emergency and Critical Care Medicine. St Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 77. *Review of facility, equipment, and personnel readiness for resuscitation.*
- Crowe DT: Evaluation of a Doppler flow detector and probe on the eye for determining the effectiveness of blood flow generation with cardiac massage in dogs. Third International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium 3:839, 1992. *Abstract about the use of the Parks Doppler flow on the eye in CPR.*
- Hackett TB, VanPelt DR: Cardiopulmonary resuscitation. In: Bonagura JD, ed: Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 167. *Review of CPR technique and suggested algorithms.*
- Kern KB, Sanders AB, Badylak SF, et al: Long-term survival with open chest cardiac massage after ineffective closed-chest compression in a canine preparation. Circulation 75:498, 1987. *Experimental canine study of the outcome of open-chest cardiac massage when instituted after failure of standard closed-chest compression CPR.*
- Safar P, Bircher N: Cardiopulmonary cerebral resuscitation: Basic and advanced life support. In: Schwartz GR, Cayten CG, Mangelsen MA, et al, eds: Principles and Practice of Emergency Medicine, 3rd ed, vol 1. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992a, p 89. *Review of current guidelines for basic and advanced cardiopulmonary-cerebral resuscitation.*
- Safar P, Bircher N: The pathophysiology of dying and reanimation. In: Schwartz GR, Cayten CG, Mangelsen MA, et al, eds: Principles and Practice of Emergency Medicine, 3rd ed, vol 1. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992b, p 3. *Summary of the pathophysiologic events that occur during dying and resuscitation.*
- Safer P, Abramson S, Bircher N: Cardiopulmonary-cerebral resuscitation. In: Shoemaker WC, Ayres SM, Grenvik A, et al, eds: Textbook of Critical Care. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 16. *Review of current guidelines for basic and advanced cardiopulmonary-cerebral resuscitation.*

Дефибрилляция

Уэйн Э. Уингфилд

Майкл Лагутчик

Полное расстройство механизма электрической регуляции желудочков сердца (проводящей системы сердца) в сочетании с одновременными и разрозненными сокращениями называется *фибрилляцией желудочков*. На протяжении нескольких столетий считалось, что фибрилляция желудочков неизбежно приводит к летальному исходу. В 1899 году *Prevost* и *Battelli* опубликовали данные экспериментального применения электрических методов коррекции фибрилляции сердца собаки. Этим исследователям удалось показать, что прямое воздействие на сердце мощным импульсом электрического тока может преобразовать фибрилляцию желудочков в синусовый ритм. В клинических условиях данный метод не применялся до 1947 года, когда *Beck* удалось реанимировать 16-летнего юношу с фибрилляцией желудочков путем прямого воздействия на сердце импульсом переменного электрического тока. После ряда дальнейших исследований метод прямого воздействия на сердце импульсом электрического тока стал широко применяться при реанимации человека. Вскоре стала очевидной необходимость коррекции фибрилляции желудочков без вскрытия грудной клетки, и в середине 50-х годов XX века *Zoll* и *Kouwenhoven* независимо друг от друга разработали внешние электрические дефибрилляторы, которые за прошедшее время стали широко использоваться в клинической практике.

В течение нескольких десятилетий ученые пытались найти химическое средство для преобразования фибрилляции желудочков в синусовый ритм. Первые исследования в этом направлении были проведены *Hooker* в 1928 году. Однако в наше время не существует достаточно эффективных химических методов дефибрилляции.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ

В основе дефибрилляции лежит тот факт, что мощный электрический шок вызывает полную деполяризацию всех отдельных волокон миокарда. Фибрилляция желудочков представляет собой расстройство циркуляции возбуждения, при котором определенная часть миокарда желудочков постоянно остается недеполяризованной, и активизация этих сегментов происходит позднее. При деполяризации всех клеток в цепи циркуляции возбуждения восстанавливается состояние электрической гомогенности, что является неблагоприятным для циркуляции возбуждения. Для успеха дефибрилляции электрический шок должен вызывать определенный период электрической гомогенности, продолжающийся в течение достаточного времени (более 130 мс).

Минимальное количество энергии, необходимой для дефибрилляции сердца, называется *порогом дефибрилляции*. Данная величина выражается через сигмоидальную кривую зависимости между дозой и реакцией. Чем больше энергия электрического импульса, тем выше вероятность дефибрилляции сердца конкретного пациента (*Davy et al.*, 1987). Величина порога дефиб-

рилляции зависит от индивидуальных особенностей животного. Главным образом она определяется различиями в *трансторакальном импедансе* (полном сопротивлении). Полное сопротивление зависит от нескольких важных факторов: размера животного, размера электродов, давления электродов на стенку грудной клетки, характера смазки («электродная паста»), а также от фаз дыхательного цикла. При проведении механической вентиляции и мероприятий по поддержанию основных жизненных функций следует в особенности учитывать увеличение трансторакального импеданса при расширении легких.

Полное сопротивление частично уменьшается при множественном шоке из-за отеков и гиперемии тканей на пути прохождения электрического тока (*Sima et al.*, 1989). Поскольку успех дефибрилляции в наибольшей степени зависит от *тока*, а не энергии, дефибрилляторы последнего поколения автоматически вырабатывают больше энергии при слишком высоком полном сопротивлении [$\text{Энергия} = \text{мощность} \times \text{время}$; $\text{мощность} = \text{потенциал (В)} \times \text{сила электрического тока (А)}$]. Величина импульса тока, необходимого для дефибрилляции, возрастает в зависимости от массы сердца и массы тела, однако при слишком большой силе тока ухудшается сократительная способность миокарда. Следовательно, лучше всего проводить дефибрилляцию при минимальном эффективном значении пикового тока. Известно, что сила тока, необходимого для дефибрилляции, зависит и от таких факторов, как гипоксия, гипотермия, рН, а также от уровня содержания в крови ионов и катехоламинов (*Geddes and Baker*, 1971).

Порог дефибрилляции может также зависеть не только от трансторакального импеданса, но и от других факторов. Лидокаин обратимо увеличивает порог дефибрилляции примерно на 50% (*Guarnieri et al.*, 1987). С другой стороны, бета-агонисты и аминофиллин снижают порог дефибрилляции (*Ruffey et al.*, 1988). Эффективность дефибрилляции обратно пропорциональна продолжительности фибрилляции (*Yakaitis et al.*, 1987). На рис. 1 показана пропорциональная зависимость между продолжительностью фибрилляции и максимально достижимой эффективностью дефибрилляции. Продолжительность фибрилляции до определенного момента прямо пропорциональна энергии, необходимой для преобразования фибрилляции. Энергия определяется как способность совершать работу. На практике энергия определяется как мощность, умноженная на время действия. Единицей измерения является джоуль (Дж) или ватт-секунда. Потребность энергии для дефибрилляции обычно составляет 4–5 Дж/кг (*Yakaitis et al.*, 1980).

Оборудование для дефибрилляции

Электрический дефибриллятор состоит из группы (блока) конденсаторов, которые могут заряжаться от источника питания (от сети или аккумуляторов) через повы-

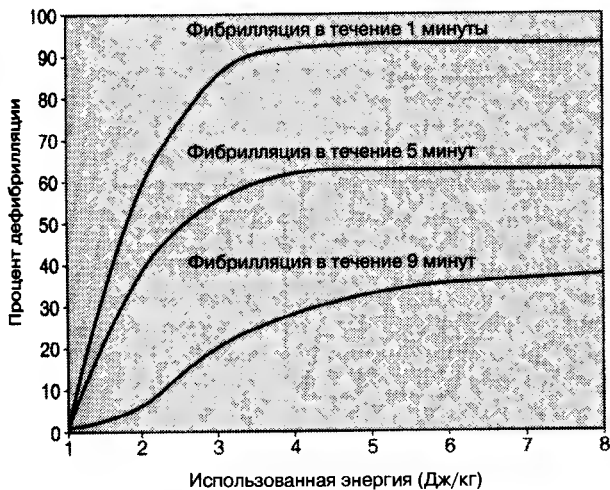


Рис. 1. Изображенные кривые показывают примерную зависимость эффективности дефибрилляции от значения использованной энергии через 1, 5 и 9 минут фибрилляции у собак при закрытом массаже сердца и искусственной вентиляции с использованием адреналина (Yakaitis RW, Ewy GA, Otto CW et. al.: Influence of time and therapy on VF in dogs. Crit Care Med 8:158, 1980).

шающий трансформатор. Для того чтобы конденсаторы могли вырабатывать прямой ток 400 Дж, во время подзарядки требуется напряжение до 7000 В. Индуктивное сопротивление цепи обеспечивает ограничение амплитуды колебания тока и напряжения при разрядке конденсаторов. Такое ограничение амплитуды колебаний обеспечивают большую безопасность и эффективность. Практика показывает, что оптимальная продолжительность импульса электрического тока, используемого для дефибрилляции, составляет 4–12 м/с (Ewy, 1978).

Переменный ток (60 Гц) не рекомендуется использовать для дефибрилляции. Он может усиливать фибрилляцию и представляет собой большую опасность для животного и ветеринара. В целом дефибрилляция посредством переменного тока возможна, однако, по сравнению с постоянным током, в этом случае усиливается полное сопротивление, и для того чтобы пропустить через сердце одинаковый импульс электрического тока, требуется затратить большее количество энергии.

Основным компонентом системы дефибрилляции являются электродные пластины. Оптимальный размер электродов для дефибрилляции человека составляет 8–12 см. Для дефибрилляции детей используются электродные пластинки меньшего размера (4,5 см). Электродные пластины размером 8 см следует использовать при дефибрилляции любого животного, вес которого превышает 10 кг.

Экстренная дефибрилляция

Экстренную дефибрилляцию следует применять при изменении ритма, например, фибрилляции (мерцании желудочков) или быстрой желудочковой пароксизмальной тахикардии, вследствие которых у животного пропадает пульс и реакция. В этом случае главную роль играет быстрота. Шансы на выживание в первую очередь зависят от времени, прошедшего от начала фибрилляции желудочков до воздействия на сердце эффективного импуль-

Таблица 1. Неблагоприятные факторы, препятствующие дефибрилляции

Масса тела
Метаболический ацидоз
Метаболический алкалоз
Гипоксия
Гиперкалиемия и гипокалиемия
Гипермагниемия и гипомагниемия
Отравление препаратами наперстянки
Лекарственные вещества, противодействующие аритмии
Сильные повреждения вследствие реперфузии
Ишемия миокарда

са электрического тока. Если фибрилляция желудочков видна на электрокардиограмме, сначала проводят дефибрилляцию и лишь *затем* приступают к поддержанию основных жизненных функций.

Электродные пластины необходимо хорошо смазать специальным гелем, в особенности по краям. Как правило, используют содержащую соль электродную пасту, однако с таким же успехом можно применять специальный ультразвуковой гель или хирургическую смазку (Sima et al., 1988). Спиртосодержащие растворители ни в коем случае не следует использовать вблизи электрического дефибриллятора.

Пластины дефибриллятора плотно прижимают к грудной стенке, оказывая давление около 12,5 кг. При этом происходит сдавливание грудной клетки, что сокращает расстояние между электродами и уменьшает сопротивление грудной клетки. Техника дефибрилляции приблизительно одинакова для кошек и собак. Поверхность электродной пластины, как правило, равна размерам сердца, а для прекращения дефибрилляции требуется деполяризовать лишь 28% клеток миокарда. При дефибрилляции крупных собак можно попытаться разместить электродные пластины таким образом, чтобы дефибрилляция проходила от основания к верхушке сердца.

Необходимо проявлять максимальную осторожность, чтобы предотвратить контакт между электродными пластинками и не допустить возникновения перемычки между электродами через токопроводящий гель. После установки пластин происходит зарядка дефибриллятора. Перед началом разрядки конденсаторов врач, удерживающий пластины, должен убедиться в том, что никто из присутствующих людей не находится в контакте с животным, крышкой стола или мокрым полом. Убедившись в том, что все нормально, врач громко произносит: «Все готово!» Затем, после повторного осмотра, врач разряжает дефибриллятор.

Если измененный ритм не преобразовывается в гемодинамически стабильный с первой попытки, необходимо пропустить через сердце второй импульс, обладающий примерно такой же энергией. Если две первые попытки дефибрилляции животного оказались неудачными, немедленно пропускают третий импульс с использованием большей энергии. Если же и эта попытка потерпела неудачу, необходимо попытаться определить препятствующие неблагоприятные факторы. Это может быть недостаточное давление электродов, неправильная их установка, а также недостаточная поверхность контакта между электродами и пациентом (например, недостаточное коли-

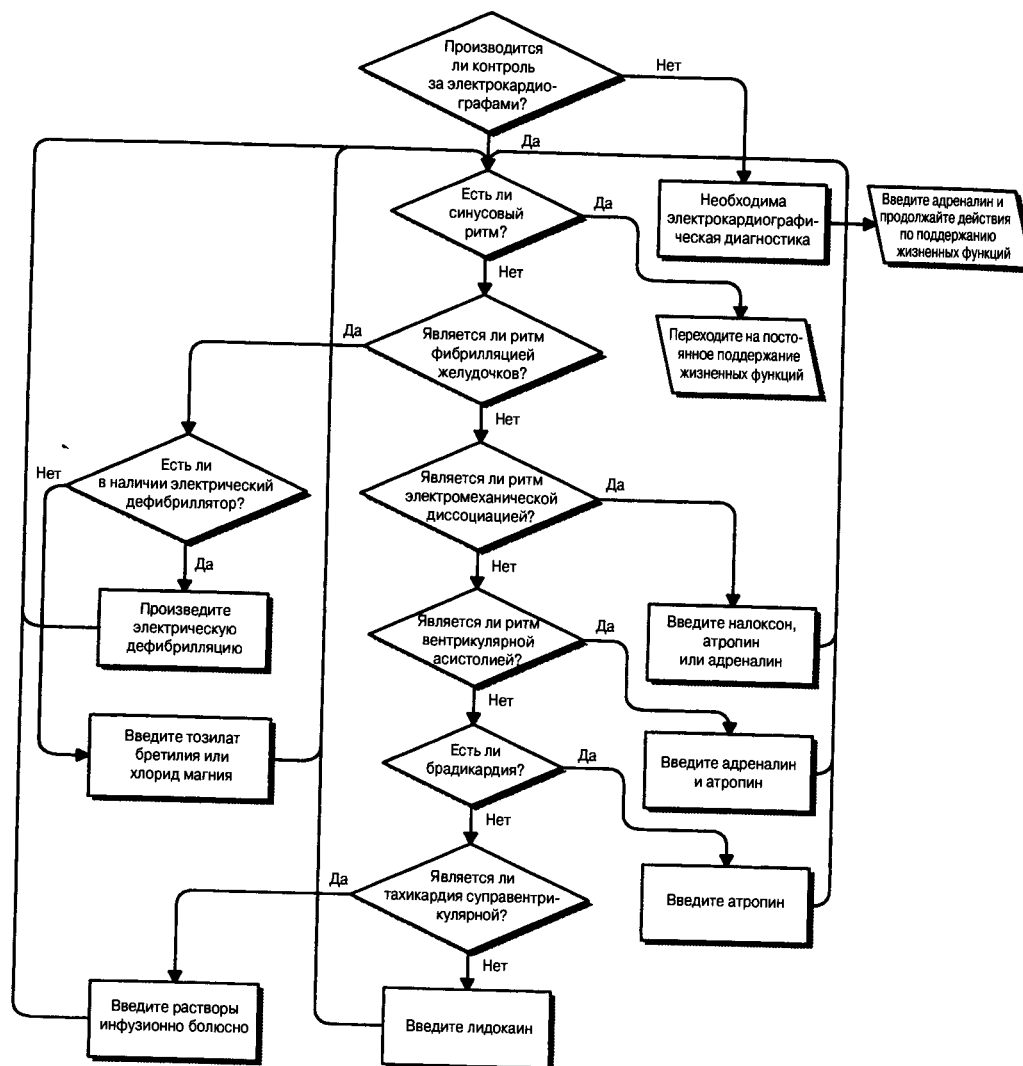


Рис. 2. Алгоритм, которому необходимо следовать для устранения фибрилляции желудочков

чество геля). Дефибрилляция может оказаться неудачной также при сильном сопротивлении грудной клетки из-за пневмоторакса. В таблице 1 приводятся другие неблагоприятные факторы, которые могут помешать дефибрилляции. Необходимо предпринять меры для их нейтрализации. Для снижения порога дефибрилляции можно использовать адреналин.

Эффективность дефибрилляции

В ветеринарной литературе не приводятся данные клинических испытаний с использованием дефибрилляции. В случае дефибрилляции у человека шансы на успех велики при электрическом преобразовании аритмии желудочков непосредственно после ее проявления. Данные экспериментальных исследований, проведенных на собаках, показывают, что в 80% случаев индуцированная желудочковая пароксизмальная тахикардия и фибрилляция желудочков поддаются электрическому преобразованию при помощи однократного импульса электрического тока мощностью 200 Дж. (Примечание: термин «электрическая кардиоверсия» часто используется при пре-

образовании суправентрикулярной или желудочковой тахикардии в синусовый ритм. Кардиоверсия не является синонимом дефибрилляции. В этом случае используется в течение непродолжительного времени более слабый импульс электрического тока, например, 1 Дж/кг, который синхронизируется с зубцом R электрокардиограммы.) После применения второго импульса 200 Дж общая эффективность составляет 95%, а третьего импульса мощностью 300 Дж — от 99 до 100% (Waldecker et al., 1986). При дефибрилляции животного следует соблюдать алгоритм, приведенный на рис. 2. Практика показывает, что амплитуда фибрилляции зависит от времени, прошедшего от момента первичной остановки сердца, и может использоваться для прогнозирования результатов (Weaver et al., 1986). Данные дефибрилляции человека свидетельствуют о том, что шансы на выживание уменьшаются со скоростью 6% в минуту при продолжающейся фибрилляции желудочков, поэтому через 15 минут их практически не остается (Larsen et al., 1993). У людей с очень низкой амплитудой фибрилляции желудочков шансы на выживание составляют всего 6%.

Открытая дефибрилляция

При открытой дефибрилляции электроды прикладываются непосредственно к эпикарду. Диаметр электродных пластин должен составлять 6–8 см. Пластины обворачивают марлей, смоченной в солевом растворе. Одну пластину прикладывают к основанию сердца над правым предсердием, а вторую — на верхушку сердца над левым желудочком. Электрический импульс не стоит давать в присутствии взрывоопасных анестетиков. Электрошок проводят под контролем врача, который удерживает пластины. При этом необходимо соблюдать такие же правила безопасности, как и при закрытой дефибрилляции. Для открытой дефибрилляции требуется намного меньше энергии. Можно применять импульсы тока мощностью от 10 до 60 Дж. При этом могут происходить ожоги эпикарда, что может отрицательно повлиять на миокард.

Самопроизвольная дефибрилляция

Некоторые исследователи приводят случаи относительно спонтанной дефибрилляции. Большинство этих сообщений относится к кошкам и небольшим собакам. Существует теоретическая возможность самопроизвольной дефибрилляции на сердце небольших размеров. Однако причиной вполне может быть хорошая перфузия коронарных артерий при сжатии сердца, внутреннем или внешнем. В редких случаях такая перфузия, небольшие размеры сердца, а также применение лекарственных средств, стимулирующих миокард, могут быть достаточными для преобразования фибрилляции в синусовый ритм. Самопроизвольная дефибрилляция является редким, непредсказуемым явлением и не должна использоваться в качестве фактора оценки эффективности реанимации.

ХИМИЧЕСКАЯ ДЕФИБРИЛЛЯЦИЯ

Эффективность использования химических препаратов для дефибрилляции животных пока не подтверждена. К сожалению, у многих ветеринаров нет электрических дефибрилляторов, и поэтому использование химических средств для дефибрилляции может быть для них единственным выходом. В литературе упоминается ряд лекарственных средств, которые могут успешно использоваться для прекращения фибрилляции желудочков. Часто упоминаются ацетилхолин и хлорид калия, однако их не следует использовать для дефибрилляции, потому что ацетилхолин не выпускают в форме инъекции. В ветеринарной литературе не приводится клинических данных относительно успешной химической дефибрилляции с использованием ацетилхолина и хлорида калия.

Бретилия тозилат внутривенно в дозе 10 мг/кг предназначен для устранения желудочковой пароксизмальной тахикардии и фибрилляции. Данное вещество снижает порог фибрилляции, однако при этом явно ухудшается гемодинамическая стабилизация. Бретилий оказывает антиадренергическое и гипотензивное действие, при котором происходит уменьшение содержания норадреналина в периферических адренергических нервных окончаниях. Таким образом, использование бретилия может быть не столь эффективным при дефибрилляции вследствие снижения эффективности автономных рефлексов (*Tacker et al., 1980*).

В прошлом считалось, что лидокаин можно использовать для химической дефибрилляции. Вполне возможно,

что в экспериментальных условиях была подтверждена возможность эффективного применения лидокаина при фибрилляции. Клиническая значимость такого действия является спорной. При остановке сердца лидокаин имеет ограниченную эффективность и даже может оказать неблагоприятное воздействие вследствие пониженной противошоковой эффективности или индуцированной лидокаином асистолии (*Wesley et al., 1991; Echt et al., 1994*).

В последнее время наиболее часто изучается возможность использования магния для химической дефибрилляции. У больных животных часто отмечается гипомagnesемия, которая, как известно, приводит к аритмии желудочков. В большинстве случаев имеющиеся данные свидетельствуют о том, что причиной являются проблемы, связанные с содержанием калия, а не магния, однако вливание магния иногда позволяет преобразовать аритмию желудочков в обычный синусовый ритм. В настоящее время при рефракторной фибрилляции желудочков можно использовать хлорид (или сульфат) магния, который вводят внутривенно в течение 2 минут в дозе 0,15–0,3 мЭкв/кг.

Литература

- Chen PS, Shibata N, Dixon EG, et al: Activation during ventricular defibrillation in open-chest dogs. Evidence of complete cessation and regeneration of VF after unsuccessful shocks. *J Clin Invest* 77:810, 1986.
- Davy J-M, Fain ES, Dorian P, et al: The relationship between successful defibrillation and delivered energy in open-chest dogs: Reappraisal of the "defibrillation threshold" concept. *Am Heart J* 113:77, 1987.
- Echt DS, Gremillion ST, Lee JT, et al: Effects of procainamide and lidocaine on defibrillation energy requirements in patients receiving implantable cardioverter defibrillator devices. *J Cardiovasc Electro-physiol* 5:752, 1994.
- Ewy GA: Cardiac arrest and resuscitation: Defibrillators and defibrillation. *Curr Probl Cardiol* 2:1, 1978.
- Geddes LA, Baker LE: Response to passage of electric current through the body. *J Assoc Advanc Med Instrument* 5:13, 1971.
- Guarnieri T, Levine JH, Veltri EP, et al: Success of chronic defibrillation and the role of antiarrhythmic drugs with the automatic implantable cardioverter/defibrillator. *Am J Cardiol* 60:1061, 1987.
- Larsen MP, Eisenberg MS, Cummins RO, et al: Predicting survival from out-of-hospital cardiac arrest: A graphic model. *Ann Emerg Med* 22:1652, 1993.
- Ruffy R, Monje E, Schechtman K: Facilitation of cardiac defibrillation by aminophylline in the conscious, closed-chest dog. *J Electrophysiol* 2:450, 1988.
- Sirna SJ, Ferguson DW, Charbonnier F, et al: Electrical cardioversion in humans: Factors affecting transthoracic impedance. *Am J Cardiol* 62:1048, 1988.
- Sirna SJ, Kieso RA, Fox-Eastham KJ, et al: Mechanisms responsible for the decline in thoracic impedance after direct current shock. *Am J Physiol* 257:H1180, 1989.
- Tacker WA, Niebauer MJ, Babbs CF, et al: The effect of newer antiarrhythmic drugs on defibrillation threshold. *Crit Care Med* 8:107, 1980.
- Waldeck B, Brugada P, Zehender M, et al: Dysrhythmias after direct-current cardioversion. *Am J Cardiol* 57:120, 1986.
- Weaver WD, Cobb LA, Dennis D, et al: Factors influencing survival after out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 7:752, 1986.
- Wesley RC Jr, Resh W, Zimmerman D: Reconsiderations of the routine and preferential use of lidocaine in the emergent treatment of ventricular arrhythmias [see comments]. *Crit Care Med* 21:305, 1991.
- Yakaitis RW, Ewy GA, Otto CW, et al: Influence of time and therapy on VF in dogs. *Crit Care Med* 8:157, 1980.

Интоксикация альфа- и бета-агонистами

Энн Мэри Мэннинг

К вызывающим интоксикацию альфа- и бета-агонистам относится группа лекарственных веществ, провоцирующих физиологические реакции, сходные с реакциями, протекающими под воздействием эндогенных катехоламинов. По своей структуре эти вещества сходны с катехоламинами. Они стимулируют альфа- и бета-адренергические рецепторы, как непосредственно, так и косвенно, вызывая выделение эндогенных катехоламинов. Результатом избыточной адренергической стимуляции является токсичность. К бета-агонистам, вызывающим интоксикацию животных, относятся, в частности, лекарственные вещества, используемые для лечения астмы у человека. Эти лекарственные вещества обычно выпускаются в форме аэрозолей в мерных ингаляторах. Интоксикация происходит при повреждении емкости и поглощении животным всего содержимого. К таким препаратам относятся адреналин, альбутерол, метапротеренол, тербуталин и сальметерол.

К продающимся без рецепта препаратам, содержащим как альфа-, так и бета-агонисты, относятся средства от простуды, противоотечные средства, различные стимуляторы, а также средства, угнетающие аппетит. Обычно эти препараты выпускаются в форме таблеток или растворов. Активными ингредиентами являются эфедрин, псевдоэфедрин и фенилпропаноламин. Аналогичными препаратами, содержащими в качестве основного ингредиента альфа-агонисты, являются имидазолины и фенилэфрин. Кроме того, во многих случаях причиной интоксикации было воздействие таких альфа-агонистов, как амитраз (составная часть покрытия противоклещевых ошейников *Preventic*) и раствора Митабан для уничтожения клещей.

БЕТА-АГОНИСТЫ

Бета-агонисты наиболее широко используются для лечения астмы у человека и применяются путем ингаляции. Эти вещества продаются по рецептам и выпускаются в форме аэрозолей — мерных ингаляторов. Для создания давления внутри ингаляторов используются фторированные углеводы (например, фреон-11 и фреон-12), которые относительно нетоксичны при правильном использовании ингалятором, однако в больших дозах могут быть кардиотоксичными, вызывая синусовую брадикардию и асистолию (*Stiles and Plumb, 1993*). Вещества, используемые для создания давления в ингаляторах, также могут вызывать парадоксальный бронхостеноз и ухудшение астмы у человека, пользующегося ингалятором (*Wilkinson et al., 1992*). При правильном использовании аэрозоли пациент получает фиксированное количество лекарственного средства. Примерно 12% препарата попадает в дыхательные пути, а остальная часть оказывается в полости рта, глотки и гортани. Опасность отравления существует в том случае, если животное повреждает емкость и все содержимое попадает в ротовую полость.

Выпускаемые в форме мерных ингаляторов препараты бета-агонистов классифицируются как средства ко-

роткого, среднего и длительного действия. Катехоламинами включают группу бета-агонистов короткого действия. Продающиеся без рецепта ингаляторы, содержащие адреналин, позволяют обеспечить быстрое расширение бронхов (1–3 минуты). Максимальное действие достигается через 5–15 минут. Действие препарата полностью прекращается через 30–60 минут. Адреналин является неселективным бета-агонистом.

Бета-агонисты средней продолжительности действия (альбутерол, метапротеренол, тербуталин, битолтерол и прокатерол) вызывают расширение бронхов не так быстро (3–6 минут). Максимальная эффективность достигается также позднее (через 20–60 минут). Действие препарата в целом является более продолжительным (4–6 часов). Бета-агонисты средней продолжительности действия наиболее широко доступны. Каждый из продуктов обладает β_2 -селективностью, однако они утрачивают селективность при высоких концентрациях, что приводит к стимуляции сердца и центральной нервной системы. Большая часть этих веществ быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, метаболизируется печенью и выводится через почки. Хотя действие интоксикации во всех случаях сходно, альбутерол в особенности ассоциируется с быстрым снижением концентрации калия в сыворотке, в зависимости от дозы (*Vite and Gfeller, 1996*).

Бета-агонисты длительного действия оказывают продолжительное воздействие на рецепторы и являются устойчивыми функциональными агонистами β_2 -рецепторов. Их действие может начинаться через 4 часа после применения и продолжаться в течение 24 часов. Наиболее широко в США применяется такой бета-агонист длительного действия, как сальметерол. В таблице 1 перечислены наиболее широко распространенные бета-агонисты и лекарственные вещества, применяемые в ингаляторах (*Nelson, 1995*).

Токсичность и клинические признаки

Симптомы острой интоксикации бета-агонистами являются следствием фармакологического действия. Следовательно, их можно прогнозировать, исходя из воздействия бета-агонистов на адренергические рецепторы различных органов. Основными целевыми объектами воздействия являются сердечно-сосудистая, костно-мышечная и центральная нервная системы. Однако данные вещества воздействуют аналогичным образом и на большинство других систем органов.

Воздействие на сердечно-сосудистую систему

Клиническими признаками, связанными с воздействием на сердечно-сосудистую систему, являются тахикардия, учащенный бедренный пульс, сердечная аритмия и гипотензия. У человека отмечается также учащенное сердцебиение и стенокардия. Воздействие на сердце может объясняться стимуляцией β_1 - и β_2 -адренорецепторов неселективными β -агонистами или β_2 -специфическими агонистами, утрачивающими селективность при передози-

Таблица 1. Часто применяемые бета-агонисты, выпускаемые в форме мерных ингаляторов*

Название препарата	Торговое название	Дозировка при активировании
<i>Препараты средней продолжительности действия (3–6 ч)</i>		
Метапротеренол	Алупент, Метапрел	650 мкг
Пирбутерол	Максаир	200 мкг
Тербуталин	Бретаир	200 мкг
<i>Пролонгированные препараты (более 12 ч)</i>		
Сальметерол	Серевент	21 мкг
Альбутерол	Провентил, Вентолин	90 мкг
Битолтерол	Tornalate	370 мкг

* Указанная дозировка соответствует дозе, получаемой при активации ингалятора.

ровке. Стимуляция β_1 - и β_2 -адренорецепторов миокарда желудочков и предсердий вызывает позитивное положение инотропное и хронотропное действие. Непосредственная стимуляция синусно-предсердного узла может также способствовать развитию синусовой тахикардии. Кроме того, β_2 -селективные агонисты вызывают периферическую вазодилатацию посредством стимуляции β_2 -рецепторов эндотелия гладкой мускулатуры сосудов, следствием чего являются гипотензия и рефлекторная тахикардия (Reed, 1985). Такое гипотензивное действие может вызвать существенное снижение диастолического кровяного давления, вероятным следствием которого является ишемия миокарда, развивающаяся по мере уменьшения давления кровоснабжения сердца. Бета-агонисты противодействуют веночному кровообращению. Они увеличивают перфузию миокарда за счет прямого сосудорасширяющего действия и косвенным образом уменьшают кровоток в миокарде за счет системной вазодилатации. В литературе описаны такие случаи сердечной аритмии, как желудочковая пароксизмальная тахикардия, многоочаговая желудочковая пароксизмальная тахикардия, синусовая тахикардия и атриовентрикулярная блокада. Сердечная аритмия может быть следствием гипокалиемии, гипомагниемии или повреждения миокарда из-за избыточной стимуляции симпатической системы (что отражается в увеличении уровня содержания аминотрансферазы аспартата и фосфокиназы креатина). Может также наступить внезапная смерть.

Воздействие на опорно-двигательную систему

При интоксикации у животных может отмечаться генерализованный мышечный тремор вследствие прямой стимуляции β_2 -рецепторов скелетных мышц. Все бета-агонисты в зависимости от дозы вызывают уменьшение концентрации калия в сыворотке. Быстрое перемещение калия через клеточную мембрану может вызвать гиперполяризацию мышечной ткани, увеличить потенциал покоя мембраны скелетной мускулатуры, а также привести к мышечной слабости и периферическому параличу. В результате избыточной мышечной активности может также повышаться температура тела.

Воздействие на центральную нервную систему

Интоксикация бета-агонистами вызывает стимуляцию центральной нервной системы. У пациентов могут отмечаться тревога, беспокойство, повышенная активность,

головокружение, пролапс третьего века и расширение зрачков.

Влияние на обмен веществ

Следствием интоксикации бета-агонистами могут быть гипокалиемия, гипомагниемия, гипофосфатемия, гипергликемия, повышение уровня свободных жирных кислот, а также увеличение активности ренина плазмы. При выделении калия из печени концентрация его в плазме первоначально увеличивается. Однако через 30 минут после интоксикации по мере накопления калия в скелетной мускулатуре его уровень снижается. Примерно через 3–6 часов после первоначального снижения уровень калия в сыворотке начинает увеличиваться, однако часто его значение остается намного ниже, чем до интоксикации. Перемещение калия объясняется активацией бета-агонистами натриево-калиево-аденозинтрифосфатного насоса и накоплением калия в клетках мышц (Clausen, 1983). Важно отметить, что, несмотря на низкую концентрацию калия в сыворотке, общее количество калия в организме остается на нормальном уровне. Гипокалиемия способствует развитию слабости, демениции и нарушению функций сердца. Развитие сердечной аритмии может также способствовать уменьшению уровня содержания магния в сыворотке. В сочетании с гипокалиемией гипофосфатемия вызывает мышечную слабость, усталость мышц респираторного тракта и уменьшение выделения кислорода тканями (Bodenhamer et al., 1992). Гипергликемия является следствием угнетения бета-агонистами секреции инсулина, стимуляции гликогенолиза и секреции глюкагона. Известны случаи развития у животных некроза миокарда под воздействием высокого уровня свободных жирных кислот, что является следствием липолиза, индуцированного бета-агонистами.

Воздействие на респираторный тракт

Следствием интоксикации бета-агонистами может быть тахипноэ, диспноэ и остановка дыхания вследствие сильного бронхостеноза. Парадоксальный бронхостеноз может быть следствием воздействия веществ, используемых для создания высокого давления в мерных ингаляторах, и, по-видимому, не связан с действием бета-агонистов.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт

При интоксикации бета-агонистами отмечается тошнота, рвота и гиперсаливация.

Диагностика

Диагностика интоксикации бета-агонистами основана на изучении истории болезни и клинических признаков. Для подтверждения диагноза могут оказаться полезными данные лабораторных исследований. В результате таких исследований могут быть выявлены кратковременные гиперкалиемия и последовавшая за ней гипокалиемия, увеличение уровня содержания в плазме свободных жирных кислот, гипомагниемия, гипофосфатемия, увеличение активности аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы (что свидетельствует о некрозе миокарда, повреждении скелетной мускулатуры или о том и другом), а также стрессовая лейкограмма (зрелая нейтрофилия, лимфопения, моноцитоз).

Терапия

Курс лечения должен определяться исходя из необходимости проведения заместительной и симптоматической терапии. Для уменьшения всасывания лекарственного вещества при попадании в желудок таблеток и растворов можно использовать промывание желудка. Однако промывание желудка приносит мало пользы в том случае, если интоксикация явилась следствием повреждения емкости ингалятора, потому что при этом лекарственное вещество быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Для увеличения внутрисосудистого объема и повышения секреции препаратов и метаболитов можно использовать внутривенное вливание жидкостей. По мере необходимости калий следует восполнять путем внутривенного вливания растворов. Введение жидкостей, содержащих декстрозу, может способствовать уменьшению содержания калия в сыворотке за счет стимулирования секреции инсулина, поэтому этот метод не следует использовать.

Целесообразность использования бета-блокаторов следует определять в зависимости от конкретных обстоятельств. Как правило, бета-блокаторы следует использовать лишь в случаях предсердной тахикардии при частоте сердечных сокращений более чем 250 ударов в минуту, длительной желудочковой пароксизмальной тахикардии, прерывистой желудочковой пароксизмальной тахикардии при частоте сердечных сокращений более 200 ударов в минуту, многоочаговой желудочковой тахикардии, деполяризации желудочков, связанной с так называемым «феноменом R над T» или клинических признаках уменьшения минутного объема сердца (бледность слизистых оболочек, слабый пульс, холодные конечности) (*Stiles and Plumb, 1993*). Неселективный бета-блокатор пропранолол можно использовать в первоначальной дозе 0,05 мг/кг внутривенно. Пропранолол быстро выводится из организма, и для коррекции тахикардии может потребоваться введение внутривенным способом нескольких доз по 0,025 мг/кг. Пропранолол нужно использовать осторожно, поскольку он может вызвать атриовентрикулярную блокаду и бронхостеноз. Более целесообразным может быть использование таких β_1 -селективных блокаторов, как метопролол (5–50 мг перорально через каждые 8–12 часов) и атенолол (6,25–12,5 мг перорально через каждые 12 часов), поскольку эти лекарственные вещества способствуют уменьшению частоты сердечных сокращений, и в то же время менее вероятно, что они вызовут бронхоспазм, который может быть следствием неселективной бета-блокады. При необходимости для седации можно использовать диазепам в дозе 0,5 мг/кг внутривенно.

Контроль состояния

В случаях интоксикации бета-агонистами очень важно организовать постоянный контроль состояния пациента при помощи электрокардиографии, поскольку наиболее часто признаком интоксикации является сердечная аритмия. В течение первых 24 часов необходимо периодически измерять системное артериальное кровяное давление, а также уровень содержания в сыворотке калия, магния и фосфора. Продолжительность интоксикации обычно составляет 24–36 часов.

АЛЬФА-АГОНИСТЫ

Действие альфа-агонистов зависит от того, какие адренорецепторы задействованы главным образом: центральные или периферические. Стимуляция центральных α_2 -адренорецепторов в вентролатеральном мозговом веществе приводит к снижению симпатического действия, следствием чего является уменьшение системного артериального кровяного давления и брадикардия. Стимуляция центральных α_2 -рецепторов может также увеличить парасимпатическое действие, что усиливает рефлекторную брадикардию. Стимуляция периферических α_1 -рецепторов, расположенных на постсинаптической мембране, приводит также к сокращению гладких мышц, сужению кровеносных сосудов и увеличению системного артериального кровяного давления. Медленно проявляющееся длительное усиление сократительной способности миокарда наступает при стимуляции периферических α_1 -рецепторов, расположенных на клетках миокарда. Периферические α_2 -рецепторы расположены на пресинаптической мембране симпатических нервов. Их стимуляция приводит к угнетению секреции норадреналина и регуляции локальной ответной реакции в окончании симпатического нерва. Стимуляция α_2 -рецепторов, расположенных на постсинаптической гладкой мышце, вызывает сокращение гладких мышц (*Ruffolo, 1994*).

Имидазолины

Оксиметазолин, нафазолин, тетрагидрозолин и ксилометазолин представляют собой имидазолины, которые предназначены для местного применения в качестве противоотечных средств при застойных явлениях или отеках носоглотки и глаз. При попадании в желудочно-кишечный тракт эти вещества быстро абсорбируются. Период полувыведения из сыворотки составляет приблизительно 2–4 часа. Побочные действия прекращаются через 24 часа после начала воздействия. Токсичность, наблюдаемая при воздействии этих веществ, главным образом обусловлена активацией центральных α_2 -рецепторов. Данные вещества оказывают различное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое может проявляться как в гипотензии и брадикардии вследствие центральной α_2 -стимуляции, так и в гипертензии и тахикардии вследствие периферической α_1 -стимуляции (*Certaruk and Aaron, 1994*). У животных может отмечаться как депрессия центральной нервной системы (вялость, седация, кома), так и ее возбуждение (повышенная возбудимость, тревога, приступы судорог). В случае интоксикации могут также отмечаться дрожание мышц, тошнота и угнетение дыхания. Промывание желудка приносит мало пользы вследствие быстрой абсорбции этих веществ. Рекомендуются использовать активированный уголь (1–4 г/кг перорально или 1 г/5 мл H_2O ; 10 мл/кг). При лечении таких пациентов необходимо поддерживать стабильную гемодинамику и стабильное дыхание.

Фенилэфрин

Фенилэфрин является сильным альфа-агонистом, содержащимся в нозальных противоотечных средствах. При глотании он усваивается неравномерно и подвергается первичной метаболизации под воздействием оксидазы

моноамина в печени и желудочно-кишечном тракте. Период полувыведения из сыворотки составляет от 2 до 3 часов. Известные побочные явления — гипертензия и ишемия миокарда. Терапия интоксикации включает промывание желудка, введение активированного угля (1–4 г/кг перорально или 1 г/5 мл H_2O ; 10 мл/кг) и контроль гипертензии.

Амитразин

В ветеринарной практике все чаще встречаются случаи поедания собаками части противоклещевых ошейников, содержащих амитразин. Клинические признаки, связанные с интоксикацией амитразином, включают брадикардию, гипотензию, гипотермию (центральное α_2 -действие), илеус, угнетение дыхания, рвоту, седацию, депрессию, дезориентацию, атоксию, гипергликемию и приступы судорог. Клинические признаки обычно проявляются через несколько часов после поедания и сохраняются в течение всего того времени, пока части ошейника остаются в желудочно-кишечном тракте. Диагностика отравления амитразином основана на изучении обстоятельств попадания ошейника в желудочно-кишечный тракт и появления клинических признаков. Для подтверждения факта нахождения частей ошейника в желудочно-кишечном тракте рекомендуется выполнить рентгенологическое исследование брюшной полости. Терапия проводится с целью удаления частей ошейника из желудочно-кишечного тракта посредством индуцирования рвоты или при помощи эндоскопа. Затем животному дают активированный уголь (см. выше) и какое-нибудь слабительное средство, например, сульфат магния (перорально в дозе 5 г). Для увеличения внутрисосудистого объема у пациентов с пониженным артериальным давлением можно вводить инфузионные растворы. Для нейтрализации опосредованного воздействия альфа-агонистов на центральную нервную систему, проявляющегося в брадикардии и гипотензии, используют йохимбин. Рекомендованные дозы йохимбина составляют 0,1 мг/кг внутривенно. Может возникнуть необходимость в повторном применении препарата. Необходимо периодически измерять системное артериальное кровяное давление и постоянно наблюдать за пациентом с целью обнаружения изменений в его неврологическом состоянии.

СМЕШАННЫЕ АЛЬФА- И БЕТА-АГОНИСТЫ

Эфедрин и псевдоэфедрин

Эфедрин и псевдоэфедрин обычно являются ингредиентами отпускаемых без рецепта препаратов от простуды, противоотечных средств, стимуляторов, а также средств для угнетения аппетита. Эти препараты обычно предназначены для перорального применения. Они медленно метаболизируются и имеют большую продолжительность действия. Псевдоэфедрин обладает не столь сильным действием, как эфедрин, сужает сосуды в четыре раза медленнее и расширяет бронхи в два раза слабее, чем эфедрин (Certa и Aaron, 1994). Клиническими признаками токсичности являются тошнота, рвота, возбужденное состояние, тахикардия, гипертензия, приступы судорог, мышечный тремор и рабдомиолиз. Для лечения интоксикации рекомендуется промывание желудка и использование активированного угля (перорально в дозе

1–4 г/кг), а также внутривенное введение растворов для повышения кислотности мочи и ускорения выведения лекарственного препарата из организма. Для коррекции гипертензии можно использовать эналаприл (0,25–0,5 мг/кг через каждые 12 часов перорально) или сосудорасширяющие средства прямого действия, такие как нитропруссид натрия. Для предотвращения приступов судорог можно использовать диазепам внутривенно в дозе 0,5 мг/кг. Для коррекции тахикардии не следует применять пропранолол, поскольку это может еще больше повысить давление за счет необратимой альфа-опосредованной вазоконстрикции. Продолжительность периода интоксикации обычно составляет 6–8 часов.

Фенилпропаноламин

Фенилпропаноламин является косвенным агонистом альфа-адренергических рецепторов, стимулирующим выделение норадреналина из постганглионарных нервных окончаний симпатической нервной системы. Кроме того, фенилпропаноламин является прямым агонистом альфа-рецепторов и слабым агонистом бета-рецепторов. Это лекарственное средство быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, максимального уровня в плазме крови достигает через 1,5–2 часа. Продолжительность действия фенилпропаноламина составляет 4–6 часов.

Клинические признаки токсичности проявляются в гипертензии и рефлекторной брадикардии, сердечной аритмии, тошноте, рвоте, летаргии, вялости и рабдомиолизе. Для терапии интоксикации следует использовать промывание желудка, применять активированный уголь и принимать такие же меры для коррекции гипертензии, которые рекомендованы для эфедрина и псевдоэфедрина.

Литература

- Bodenhamer J, Bergstrom R, Brown D, et al: Frequently nebulized beta-agonists for asthma: Effects on serum electrolytes. *Ann Emerg Med* 21:53, 1992.
- Certa EW, Aaron CK: Hazards of non-prescription medications. *Emerg Med Clin North Am* 12:483, 1994.
- Clausen T: Adrenergic control of Na^+ and K^+ homeostasis. *Acta Med Scand* 672(suppl):111, 1983.
- Nelson HS: Beta-adrenergic bronchodilators. *N Engl J Med* 333:499, 1995.
- Nicklas RA: Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta agonists. *J Allergy Clin Immunol* 85:959, 1990.
- Reed CR: Adrenergic bronchodilators: Pharmacology and toxicology. *J Allergy Clin Immunol* 76:335, 1985.
- Ruffolo RR: Cardiovascular adrenoreceptors: Physiology and critical care implications. In: Chernow B, ed: *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p 168.
- Rush JR, Keene BW: Metaproterenol intoxication in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 197:1351, 1990.
- Stiles J, Plumb DC: Toxicity associated with beta-agonist aerosol exposure in three dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:235, 1993.
- Vite CH, Gfeller RW: Suspected albuterol intoxication in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* 4:7, 1996.
- Wilkinson JR, Roberts JA, Bradding P, et al: Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler. *BMJ* 305:931, 1992.
- Zaritsky AL: Catcholamines, inotropic medications, and vasopressor agents. In: Chernow B, ed: *The Pharmacologic Approach to the Critically Ill Patient*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p 387.

Торакоскопия

Роналд С. Уолтон

Тимоти Б. Хэкет

Торакоскопия является минимально инвазивной оперативной процедурой, предназначенной для осмотра грудной полости и содержащихся в ней органов. Методы торакоскопии были впервые разработаны в начале XX века с целью разрушения адгезивных туберкулезных поражений у человека при помощи обычного цистоскопа. Торакоскопия широко применялась до середины 40-х годов XX века, когда развитие оперативных методов, способов анестезии, а также методов антибиотикотерапии дало возможность широкого применения техники оперативной торакотомии. В настоящее время все больше внимания уделяется исследованию минимально инвазивных методов хирургии, поэтому врачи вновь стали проявлять интерес к торакоскопии во время операций на грудной клетке. В ветеринарной литературе приводятся лишь отдельные сообщения о применении торакоскопии, причем данный метод использовался только в некоторых специализированных ветеринарных центрах. Новое, более сложное и менее дорогостоящее оборудование делает данную технику вполне доступной многим ветеринарным специалистам. Технически торакоскопию во многих отношениях выполнить легче, чем стандартную лапароскопию. Для проведения этой диагностической процедуры необходимы знание топографической анатомии, соответствующая предоперационная подготовка и владение основными навыками работы на оборудовании. В литературе, посвященной вопросам лечения заболеваний человека, в последнее время были описаны различные методы торакоскопии и различные цели, которых можно добиться с использованием этих методов. Область применения этих методов зависит только от навыков, творческого воображения и изобретательности врача.

ПОКАЗАНИЯ

Некоторыми показаниями для торакоскопического исследования человека являются необходимость общего торакоскопического исследования, терапия злокачественного выпота в плевральную полость, определение стадии неоплазии, оценка операбельности области повреждения, имплантация проводов эпикардального электрокардиостимулятора, а также коррекция патологических изменений в сосудистой системе. В ветеринарной медицине торакоскопию успешно применяли при биопсии конгломератов, находящихся в воротах одного из внутренних органов, а также средостении, обнаруженных методом рентгенографии или ультразвукового исследования, когда распределенную по полостям жидкость невозможно отличить от твердых масс, для терапии злокачественных выпотов в плевральную полость и при заболевании перикарда. В нашей клинике торакоскопию использовали для определения стадии неоплазии и предоперационной оценки операбельности области повреждения. По сравнению с традиционной торакотомией торакоскопия менее инвазивна и реже приводит к осложнениям и

летальному исходу. При торакоскопии часто достигается большая визуализация по сравнению с традиционной торакотомией, поскольку в первом случае можно легко увидеть под увеличением любую структуру внутри грудной клетки. При помощи портативной видеокамеры на экран выводится качественное, хорошо освещенное изображение. Хирургическое применение метода в ветеринарной медицине очень ограничено. Данная технология доступна, и в литературе описана техника биопсии, частичной лобэктомии легких, частичной перикардэктомии и эзофагомиотомии.

ОБОРУДОВАНИЕ

Основное оборудование для торакоскопии такое же, как и для лапароскопии. Для обследования обеих крупных полостей тела можно использовать один и тот же набор инструментов. Как правило, торакоскопические инструменты короче инструментов, обычно используемых в лапароскопии. Меньшая длина инструментов и троакаров облегчает манипулирование ими в ограниченном пространстве грудной полости. Однако в ветеринарной медицине можно использовать и лапароскопические инструменты. Основной набор инструментов состоит из жесткого телескопа Хопкинса (0–30°), при помощи которого вводятся троакар и канюля, источника света (ксенон), а также набора инструментов, включающего зонд для пальпации, захватывающий пинцет, биопсийный пинцет и ножницы. Размер 4–5 мм будет вполне достаточным для обследования большинства животных. Для установки троакаров и ушивания мест разреза по окончании процедуры требуется малый хирургический набор. Следует постоянно иметь под рукой соответствующий хирургический инструмент на случай вынужденного перехода к торакотомии. Для улучшения видимости и облегчения манипуляций с тканями рекомендуется использовать микровидеокамеру и монитор. Также рекомендуется запастись электрокаутером, хотя это и не является крайне необходимым. Электрокаутер можно прикрепить к большинству из инструментов.

Торакоскопия с использованием видеокамеры отражает последние достижения в торакальной хирургии человека и делает излишним окуляр, имеющий ограниченное поле видимости. Инструменты для торакоскопии постоянно совершенствуются. Информация об имеющихся в продаже современном шовном материале, лигатурах и сшивающих аппаратах приводится в источниках, указанных в списке справочной и рекомендованной литературы в конце данной статьи.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

Очень важно правильно спланировать исследования, проводимые методом торакоскопии. Врач должен спросить себя: «Почему я выполняю эту процедуру? Как я планирую использовать полученные данные (открытая торакотомия)?»

Таблица 1. Визуализация органа грудной клетки в зависимости от места ввода троакара

Органы	Место ввода троакара		
	Через диафрагму и мечевидный отросток	Через межреберный промежуток	Через верхнее отверстие грудной клетки
Диафрагма	+	+++	+++Ω
Перикард	+++	++Ω	+Ω
Ворота легкого	—	+++Ω	++Ω
Доли легкого	++	+++	+
Средостение	++	+++	+++Ω

«—» — визуализация структуры невозможна; «+» — плохая или приемлемая; «+++» — хорошая визуализация; «++++» — отличная визуализация. Знак «Ω» означает, что для визуализации определенных структур потребовалась манипуляция расположенными над ними структурами при помощи дополнительных троакаров и стандартного пальпационного зонда.

томия, биопсия и т.д.)? Где находится интересующее меня место повреждения? Каким способом или способами можно получить наилучший доступ к месту повреждения, представляющему интерес? Через какой межреберный промежуток я планирую получить доступ?»

Предоперационная подготовка позволит избежать обычных осложнений, связанных с торакоскопией: перфорации легкого троакаром, рассечения неверно выбранного места в грудной клетке, перфорации внутренних органов из-за большой грыжи диафрагмы или ввода инструмента в плевральную полость, наполненную сгустками крови. Для успешного завершения обследования необходимо максимально ограничить риск, связанный с торакоскопией. Обследование пациента, в том числе рентгенография грудной клетки в течение 24 часов до начала процедуры, позволяет свести до минимума вероятность совершения дорогостоящих ошибок.

ТЕХНИКА

Анестезия

Выбор анестезирующего препарата определяется физическим состоянием пациента и основан на клинической оценке. Рекомендуется проводить общую анестезию с механической вентиляцией. Однако мы несколько раз выполняли эту процедуру без каких-либо проблем на собаках при спонтанном дыхании. При введении инструмента в плевральную полость индуцируется частичный пневмоторакс. Использование лапароскопических канюль с одноканальными клапанами позволяет вновь обеспечить герметичность и точно регулировать степень индуцированного пневмоторакса. Воздух можно подавать или выпускать через инсультационное отверстие канюли. Если отверстие канюли не имеет клапана, возникает необходимость в механической вентиляции, поскольку в этом случае грудная клетка подвергается воздействию атмосферного давления. По мере совершенствования методов хирургии возникнет необходимость в раздельной вентиляции легких для обеспечения полной визуализации и возможности точного манипулирования инструментами и тканями. Полное физиологическое действие раздельной вентиляции легких обеспечивает лучшее выделение органа за счет спадения одного легкого и продолжения вентиляции и поддержания дыхательной функции противоположного легочного поля. Однако полное обследование грудной клетки можно легко провести и без применения метода раздельной вентиляции легких. Проведенные исследования показывают, что в грудную клетку можно ввести достаточно большой объем воздуха и при этом не будут проявляться какие-нибудь значительные признаки дыхательной недостаточности или нарушения функции сердечно-сосудистой системы.

Известны три основных способа получения доступа к грудной клетке: через диафрагму и мечевидный отросток, межреберный, а также через верхнее отверстие грудной клетки. Для каждого из этих способов получения оперативного доступа имеются показания, основанные на анатомических особенностях органов, представляющих интерес. В таблице 1 приводятся названия некоторых органов, к которым можно получить доступ методом торакоскопии, и указываются способы, позволяющие обеспечить наилучшую визуализацию. На рис. 1 показаны места установки троакаров при выполнении торакоскопии этими тремя основными способами.

Доступ через диафрагму и мечевидный отросток

Такой способ получения оперативного доступа называется также параксифоидным и используется в большинстве случаев (см. рис. 1, А). Он дает отличные возможности обследования вентральных сторон обеих половин грудной клетки и не требует особых технических навыков. Данный метод предусматривает использование типичного многофункционального клапана для лапароскопии (6 мм) или троакара с воронкообразным клапаном. Животное укладывают на спину, выбривают шерсть и готовят к проведению стандартной срединной стернотомии. Врач должен быть готов к тому, чтобы при необходимости перейти к применению открытого метода обследования грудной клетки. На расстоянии около 5 мм правее или левее мечевидного отростка делают небольшой разрез. При помощи троакара контролируют глубину проникновения таким образом, чтобы инструмент лишь ненадолго вошел в грудную полость. После проникновения через вентральные мышцы брюшной полости и абдоминальной поверхности вентромедиальной части *pars sternalis* острый конец троакара направляют в краниально-вентральном направлении (в сторону грудины). После прохождения через плевральную поверхность диафрагмы острый троакар удаляют. После этого в клапан троакара вводят телескопическое устройство и продвигают его вперед до достижения визуализации вентральной части грудной полости. Обследование полости грудной клетки производят, продвигая устройство в краниальном направлении.

Оперативный доступ через межреберный промежуток

Описание данного способа наиболее часто встречается в литературе. Животное может находиться в лежачем положении на правом или левом боку, на спине или под наклоном, в зависимости от того, какую структуру пред-

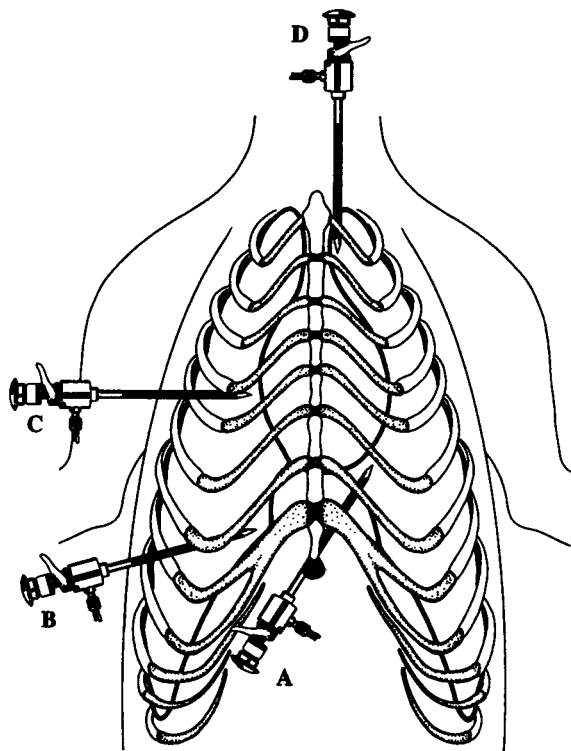


Рис. 1. На рисунке изображен скелет грудной клетки собаки, находящейся в лежачем положении на спине, а также показаны различные места ввода троакара для тораскопического обследования. Различные способы получения оперативного доступа обозначены следующими буквами: *A* — через диафрагму и мечевидный отросток; *B* — каудально через межреберный промежуток (7-й межреберный промежуток); *C* — краниально через межреберный промежуток (4-й межреберный промежуток); *D* — через верхнее отверстие грудной клетки

стоит обследовать. Как правило, троакар вводят в районе 7-го межреберного промежутка посередине между реберно-хрящевым соединением и вентральным краем мышц, расположенных позади оси. Разрез ведут каудально от 7-го межреберного промежутка (см. рис. 1, *B*) или краниально от 4-го межреберного промежутка (см. рис. 1, *C*). Это позволяет получить доступ к большей части органов, расположенных в каждой из половин грудной клетки. В этом месте, как правило, используют короткую, жесткую или гибкую канюлю троакара. Можно использовать канюлю с клапаном или без клапана. Гибкие канюли, например, *FLEXIPATH*, *Ethican Endo-Surgery*, можно обрезать на любую длину, что позволяет ввести стандартные операционные инструменты, например, пинцет, изогнутый под прямым углом. Ввод троакара в районе 7-го межреберного промежутка обеспечивает полное обследование и визуализацию всей латеральной части грудной клетки. Сначала делают небольшой разрез кожи (6–7 мм). Затем при помощи кровоостанавливающего зажима производят тупое отделение подкожной ткани и находящихся под ней мышц с целью выделения плевры. После установления контакта между атмосферным воздухом и плевральной полостью легкое отделится от стенки грудной клетки, за исключением случаев, когда имеются серьезные спайки. Таким спосо-

бом можно без особых проблем ввести троакар. После установки дополнительного троакара в 4-м межреберном промежутке при помощи пальпационного зонда можно перемещать и осматривать прилежащие доли легкого. Это также позволит обеспечить визуализацию перибронхиальных тканей, легочных артерий и вен, лимфоузлов ворот легкого, а также всех частей плевральной поверхности диафрагмы.

Доступ через верхнее отверстие грудной клетки

Животное укладывают на спину. С правой или левой стороны верхнего отверстия грудной клетки между краниальным медиальным краем первого ребра и латеральной стороной трахеи делают небольшой разрез кожи (6–7 мм). Троакар вводят под кожу и продвигают в каудально-латеральном направлении в сторону медиальной поверхности 2-го ребра.

Это дает возможность обследования как правой, так и левой половины грудной клетки. При данном способе оперативного доступа определение местоположения органов затруднено из-за мембраны краниальной части средостения. Постепенно можно добиться визуализации каждой половины грудной клетки как краниально, так и каудально. Этот метод потенциально более опасен из-за того, что троакар вводят вслепую совсем рядом с внутренними грудными артерией и веной, плечеголовным стволом, подключичными артерией и веной, сонной артерией, а также блуждающим и диафрагмальным нервами. Использование данного способа показано в редких случаях. Визуализацию большей части структур можно обеспечить при помощи более безопасного метода получения оперативного доступа через краниальный межреберный промежуток.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД

По окончании торакоскопии необходимо удалить воздух, находящийся в полости грудной клетки. Для удаления воздуха можно применить стандартный метод аспирации через инсультный клапан со стопорным краем. По окончании данной процедуры следует установить торакальный дренаж. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, чтобы своевременно обнаружить симптомы нарушения дыхания (респираторного дистресс-синдрома). Правильность установки и функционирования дренажа можно определить путем торакоскопии, прежде чем телескопический троакар будет удален. После удаления канюль края ран ушивают стандартным двухслойным швом. Аспирацию через торакальный дренаж необходимо проводить постоянно или через определенные интервалы до полного восстановления объема легких. Для того чтобы убедиться в удалении воздуха из плевральной полости, в течение послеоперационного периода можно сделать рентгенограмму грудной клетки. У многих животных торакальный дренаж можно удалить на первом этапе выздоровления (в течение 4–6 часов). Однако при различных патологических процессах может потребоваться дренирование в течение продолжительного времени. Практика показывает, что системные анальгетики редко требуются в послеоперационный период, если по окончании процедуры ввести в места установки троакаров местно-анестезирующие средства.

Литература

- Allen MS, Deschamps C, Jones DM, et al: Video assisted thoracic surgical procedures: The Mayo experience. *Mayo Clin Proc* 71:351, 1996.
- Bauer T, Thomas VP: Pulmonary diagnostic techniques. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 13:273, 1983.
- Bennett RA, Orton EC, Tucker A, et al: Cardiopulmonary changes in conscious dogs with induced progressive pneumothorax. *Am J Vet Res* 50:280, 1989.
- Braimbridge MV: The history of thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 56:610, 1993.
- Horswell JL: Anesthetic techniques for thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 56:624, 1993.
- Kadukura M: Pathologic comparisons of video-assisted thoracoscopic lung biopsy with traditional lung biopsy. *J Thor Cardiovasc Surg* 109:494, 1995.
- Kaiser LR, Vabaria JE: Complications of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 56:796, 1993.
- McCarthy TC, McDermaid SL: Thoracoscopy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:1341, 1990.
- Naruke T, Asamura H, Kondo H, et al: Thoracoscopy for staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 56:661, 1993.
- Potter LA: Video-assisted thoracic surgery (VATS). *Am Coll Vet Surgeons Veterinary Symposium (Small Animal Proceedings) ACVS, Bethesda, 1996, pp 416-419.*

«Острый живот»: обследование и экстренная терапия

Ф.А. Мэнн

Понятие «острый живот» можно определить как резкое начало боли в брюшной полости, в результате чего возникает необходимость в быстрой постановке диагноза и немедленном проведении терапии или хирургического вмешательства для того, чтобы предотвратить ухудшение состояния пациента. В связи с тем, что многие факторы, вызывающие «острый живот», способны провоцировать шок, во время обследования животного боль в брюшной полости может проявляться не очень явно.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Боль в брюшной полости клинически может проявляться в особой позе животного, называемой позой богомола. При этом животное лежит на груди, таз и каудальная часть живота приподняты, задние конечности вытянуты. Кроме того, признаками боли в брюшной полости может быть нежелание двигаться, «ходульная» походка или осторожное передвижение короткими шагами. Болевые ощущения в брюшной полости можно заметить по стремлению животного избежать контакта, чрезмерному лаю или защитным движениям при прикосновении к животу. У некоторых животных с «острым животом» может проявляться тревога в ожидании прикосновения к животу. Результатом боли в животе может быть тошнота, которая проявляется в гиперсаливации. Другие клинические признаки связаны с основной причиной «острого живота». Такими признаками являются длительная рвота вследствие панкреатита, жар вследствие септического перитонита, геморрагическая диарея вследствие парвовирусного энтерита собак, а также бледный цвет слизистых оболочек вследствие скопления крови в брюшной полости после травмы.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В таблице 1 приводятся дифференциальные диагнозы расстройств, которые могут вызвать «острый живот». В некоторых из этих случаев имеются очевидные показания к проведению хирургического вмешательства или

терапии. В то же время в отдельных случаях требуется принимать решение в зависимости от конкретных условий. У многих из пациентов с «острым животом» отмечаются серьезные заболевания, требующие немедленного изучения состояния пациента и принятия соответствующих мер для его стабилизации. Лишь после этого можно будет поставить определенный диагноз и провести специфическую терапию.

ПЕРВОНАЧАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА

Сразу после прибытия в клинику пациента с «острым животом» необходимо быстро провести его первичное обследование с целью определения приоритетов в диагностике и терапии. Первичное обследование должно включать сокращенное объективное обследование, при котором главное внимание уделяется психическому состоянию пациента, а также состоянию органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. При сильной депрессии с аномальным дыханием и измененным (слабым или быстрым) периферическим пульсом следует исходить из того, что пациент находится в состоянии шока (или близок к нему). Поэтому перед постановкой точного диагноза и определения курса терапии необходимо провести соответствующую реанимацию (см. другие статьи данного раздела). Непосредственно перед проведением экстренных терапевтических мероприятий (например, внутривенное вливание жидкости в ударных дозах) необходимо получить пробы крови и мочи для создания минимальной базы данных.

ДИАГНОСТИКА**Общие сведения и история болезни**

Общие сведения о состоянии животного и история болезни могут быть полезными для исключения маловероятных диагнозов и определения степени вероятности других возможных диагнозов. Например, если у шнауцера отмечается резкая боль в животе, то более вероятно, что он болен острым панкреатитом, чем расши-

Таблица 1. Дифференциальные диагнозы при «остром животе»

Система внутренних органов — причина «острого живота»	Лечение	Система внутренних органов — причина «острого живота»	Лечение
Желудочно-кишечный тракт		Репродуктивная система	
Расширение желудка	1,4*	Самки	
Расширение-заворот желудка	1,3	Острый метрит	2,4
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	5	Пиометра	1,3
Прободение язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	1,4	Перекрут матки	1,3
Разрыв язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	1,3	Дистоция	2,4
Дегистенция желудка и двенадцатиперстной кишки	1,3	Разрыв матки	1,3
Гастроэнтерит (вирусного, бактериального, токсического происхождения и т.д., пищевые отходы)	5	Киста яичника	2,4
Геморрагический гастроэнтерит	5	Неоплазия яичника	1,4
Непроходимость кишечника (инородные тела, инвагинация, неоплазия)	1,4	Самцы	
Функциональная непроходимость кишечника: илеус	5	Острый простатит	5
Язва кишечника	5	Абсцесс в предстательной железе	1,4
Прободение кишечника	1,3	Цисты в предстательной железе	1,4
Разрыв кишечника	1,3	Неоплазия предстательной железы	1,4
Дегистенция кишечника	1,3	Перекрут семенников	1,3
Заворот кишок	1,3	Кроветворная система: селезенка	
Инверсия (выворот) слепой кишки	1,4	Селезеночный конгломерат (гематома, экстрамедуллярное кроветворение, неоплазия, гиперплазия узелков, абсцесс)	1,4
Констипация	5	Разрыв селезенки (конгломерат)	1,3
Колит	5	Разрыв селезенки (травма)	2,4
Язва толстой кишки	5	Перекрут селезенки	1,3
Прободение толстой кишки	1,3	Брюшина и брыжейка	
Разрыв толстой кишки	1,3	Перитонит: септический	1,3
Дегистенция толстой кишки	1,3	Перитонит: химический (желчь, моча, ферменты поджелудочной железы)	2,4
Гепатобилиарная пищеварительная система		Париетальная травма брюшины: тупая	5
Острый гепатит (токсического, инфекционного происхождения)	5	Париетальная травма брюшины: проникающая	1,3
Абсцесс в печени	1,4	Мезентериальная тракция — крупные конгломераты	1,4
Травма печени	2,4	Мезентериальная лимфаденопатия	2,4
Разрыв печени	2,4	Мезентериальный лимфаденит	5
Гепатобилиарная неоплазия	2,4	Заворот брыжейки	1,3
Обструкция желчных путей (конкременты, неоплазия, панкреатит — абсцесс)	2,4	Авульсия брыжейки	1,3
Разрыв желчных путей	1,3	Тромбоз мезентериальной артерии	1,3
Холецистит	2,4	Спайки с ущемлением органа — внутренние грыжи	1,4
Холангиогепатит	5	Стенка брюшной полости	
Панкреатическая пищеварительная система		Травма	2,4
Острый панкреатит	5	Абсцесс	1,4
Абсцесс в поджелудочной железе	1,4	Гематома	2,4
Неоплазия поджелудочной железы	1,4	Ущемленная грыжа	1,3
Мочевыводящая система		Органы вне брюшной полости	
Острый нефроз (токсикоз)	5	Заболевание межпозвоночного диска	2,4
Острый нефрит — пиелонефрит	5	Дискоспондилит	2,4
Мочевые конкременты: почки	2,4	Интоксикация (тяжелыми металлами)	5
Мочевые конкременты: мочеточник	2,4	Заболевание стенки грудной клетки	2,4
Мочевые конкременты: мочевой пузырь	2,4	Панникулит	5
Мочевые конкременты: мочеиспускательный канал	2,4	Миозит	5
Травма — эксерез (авульсия) — разрыв (почки, мочеточник, мочевой пузырь, мочеиспускательный канал)	1,4	Гипоадренкортицизм	5
Обструкция (неоплазия, стриктура): мочеточник	1,4		
Обструкция (неоплазия, стриктура): мочеиспускательный канал	1,4		
Тромбоз почечной артерии	2,4		
Почечная неоплазия	2,4		

*1 — определено хирургическое; 2 — потенциально хирургическое; 3 — определено требует экстренной операции; 4 — потенциально требует экстренной операции (при некоторых заболеваниях, обозначенных этой цифрой, может потребоваться оперативное вмешательство, хотя и не экстренное); 5 — нехирургическое (экстренность терапии зависит от конкретной проблемы и состояния животного; в некоторых не подлежащих операции случаях «острого живота» в конечном счете может потребоваться неэкстренное оперативное вмешательство).

рением-заворотом желудка. Если собака, которой был сделан полный курс прививок, имеет в течение длительного времени проблемы с пищеварением и в то же время не контактирует с другими собаками, это, скорее всего, говорит об интоксикации пищевыми отходами, а не о парвовирусном энтерите.

Необходимо полностью изучить историю болезни, однако в случае «острого живота» особое внимание следует уделить определенным вопросам, приведенным в таблице 2.

Объективное обследование

Для полного понимания состояния пациента необходимо тщательно проанализировать функционирование внут-

ренних органов, однако по первоначальному состоянию пациента врач может сделать вывод, что некоторые аспекты объективного обследования не столь важны. Если объективное обследование не связано непосредственно с состоянием пациента в данное время, его можно отложить. В каждом случае «острого живота» необходимо провести мероприятия по обследованию брюшной полости, однако это должно быть последним этапом объективного обследования. В противном случае существует опасность того, что, во-первых, могут остаться незамеченными аномалии, не связанные с брюшной полостью, а во-вторых, прикосновение к болезненному животу может вызвать боль и чувство страха, которые помешают дальнейшему обследованию.

Объективное обследование живота должно включать визуальный осмотр, аускультацию, перкуссию, баллотирование, поверхностную и глубокую пальпацию, а также ректальную пальпацию пальцами. Необходимо сначала использовать такие методы обследования, которые меньше всего могут вызвать болевую реакцию. К аномалиям, которые можно обнаружить путем визуального осмотра, относятся вздутие (например, при выпоте в брюшную полость), деформация (вызванная нахождением в брюшной полости какого-либо крупного конгломерата или грыжей), опухоль (например, целлюлит вследствие недержания мочи), а также кровоподтеки (вследствие коагулопатии или тупой травмы). Красный цвет кожи вокруг пупка свидетельствует о внутрибрюшном кровотечении. В результате визуального осмотра можно также выявить колотые раны (вследствие проникающей травмы, например, из-за укусов животных или попадания пули), однако для того чтобы их обнаружить, может потребоваться выстригание шерсти с живота.

Аускультация живота проводится с целью определения характера звуков в кишечнике. Слишком сильные звуки могут отмечаться при остром энтерите, непроходимости кишечника и попадании в организм токсинов. При отсутствии звуков в кишечнике можно предположить илеус, хроническую непроходимость кишечника, перитонит или выпот в брюшную полость. Анорексия приводит к ухудшению перистальтики (моторики) кишечника, поэтому для того чтобы убедиться в отсутствии звуков в кишечнике, требуется проводить аускультацию в течение длительного времени (2–3 минуты). Если при аускультации не удалось выявить аномалии (слишком сильные звуки в кишечнике или их отсутствие), это не означает, что живот в порядке. Нормальная перистальтика кишечника может сохраняться в первое время после травмы и на начальной стадии развития выпота в брюшную полость.

Перкуссию можно проводить как при помощи стетоскопа, так и без него с целью выявления гиперрезонанса (свидетельствующего о наличии воздуха в брюшной полости, как правило, в одном из органов) или гипорезонанса (свидетельствующего о наличии жидкости в брюшной полости). Если животное стоит, между районами гиперрезонанса и гипорезонанса можно методом перкуссии выявить линию жидкости. Баллотирование можно проводить как в положении стоя, так и в положении лежа. Для этого постукивают по животу и пытаются определить «эффект пульсации», который подтверждает наличие жидкости в брюшной полости. При баллотировании животных с большим количеством внутрибрюшного и внебрюшного жира может возникнуть ощущение пульсации, что приводит к ложноположительному диагнозу выпота в брюшную полость.

Пальпацию живота проводят с целью выявления боли, различных конгломератов и масс, а также увеличения, смещения или других аномалий органов брюшной полости. Поверхностная пальпация проводится с целью обнаружения классификации и возможной локализации боли. Поверхностную пальпацию следует проводить до начала глубокой пальпации. Повторяющиеся защитные движения животного при прикосновении к животу («ригидность») во время поверхностной пальпации свидетельствуют о боли в животе. Основной причиной боле-

Таблица 2. Необходимая информация из истории болезни в случаях «острого живота»

Корм
Аппетит
Изменение массы тела
Потребление воды
Мочеиспускание: характеристики — полиурия, анурия, поллакиурия
Дефекация, диарея: характеристики — частота, наличие крови, цвет, объем, зависимость от кормления
Рвота: характеристики — частота, наличие крови, цвет, объем, зависимость от кормления
Воздействие токсинов, травма (тупая, проникающая), попадание внутрь организма инородных тел
Предыдущее заболевание
Предыдущая операция на брюшной полости
Продолжительность заболевания
Как быстро проявились симптомы?

вой реакции при поверхностной пальпации живота является стимуляция болезненно чувствительной париетальной брюшины. Другими возможными реакциями на стимуляцию париетальной брюшины являются тошнота и рвота. Для определения состояния внутренних структур и аномалий глубокую пальпацию следует проводить в каждой из трех нижеуказанных областей: в краниальной, средней и каудальной части живота. На заключительном этапе обследования каудальной части живота необходимо ввести палец в прямую кишку для оценки состояния простаты, таза, тазовой части мочеиспускательного канала, подпоясничных лимфоузлов (в случае их увеличения), прямой кишки, а также вида и цвета стула.

Объективное обследование не всегда дает возможность постановки окончательного диагноза или определения конкретного лечебного мероприятия. Однако оно позволит врачу выбрать наиболее подходящие диагностические тесты и, при условии их последовательного проведения, контролировать состояние здоровья пациента.

Клиническая патология

Лабораторные исследования крови и мочи позволяют получить подтверждающую информацию, что в некоторых случаях является основанием для постановки определенного диагноза. Однако по-видимому, наиболее важным является то, что такие исследования дают представление о гематологическом состоянии пациента и характере обмена веществ в данный момент. Клинический анализ крови дает информацию относительно анемии, количества тромбоцитов и состояния водного баланса (гематокритное число и общий объем твердой фазы сыворотки). Эти данные оказывают большое влияние на принятие решения относительно выбора лечебных мероприятий. Лейкоцитарная формула дает информацию о возможном воспалительном процессе. Анализ биохимического состава может способствовать определению основного заболевания конкретного органа. Он дает важную информацию о состоянии кислотно-основного равновесия и баланса электролитов. Исследование мочи, в особенности если его результаты оцениваются совместно с результатами биохимических анализов, дает важную информацию относительно функции почек, а также аномалиях мочевыводящих путей. В критических ситуациях, например, при решении вопроса о необходимости проведения неотложной лапаротомии, ожидание результатов

лабораторных исследований может отрицательно сказаться на состоянии здоровья пациента. В таких случаях необходимо составить минимальную «экстренную» базу данных, которая должна включать информацию о гематокритном числе, общем объеме твердой фазы сыворотки, содержании креатинина сыворотки или азота мочевины крови, глюкозы сыворотки, электролитов сыворотки, удельной массе мочи, а также результатах исследований при помощи индикаторной полоски. Остальные тесты можно провести позднее на пробах, взятых до начала лечения.

Визуальная диагностика

Рентгенография брюшной полости, в том числе контрастная рентгенография, а также ультразвуковая эхография могут дать полезную информацию для определения курса терапии. Рентгенограмму брюшной полости необходимо делать в рамках стандартного обследования в большинстве случаев «острого живота». Исключениями являются: 1) энтерикация, 2) проникающая травма, 3) перитонит после операции на брюшной полости, подтвержденный лапароцентезом, 4) подозрение на распирение-заворот желудка, когда пациент испытывает дыхательную недостаточность. В последнем случае после стабилизации состояния животного и декомпрессии желудка для подтверждения диагноза можно сделать рентгенограмму брюшной полости с правого бока. Метод боковой проекции в положении стоя можно использовать при выпоте в брюшную полость. В других случаях такой метод не позволяет получить достаточно подробного изображения брюшной полости. При помощи рентгенографии можно получить подтверждение диагноза «острый живот». Таким подтверждением может быть наличие жидкости (выпот в брюшную полость), вздутие кишечника (закупорка или илеус), свободный воздух в брюшной полости (разрыв внутреннего органа), конгломераты, увеличение размера органов, инородные тела, мочевые конкременты, а также симптомы панкреатита (неразборчивое изображение в правом краниальном секторе и смещение в сторону наполненной воздухом нисходящей двенадцатиперстной кишки).

Ультразвуковая эхография брюшной полости способствует определению различных масс и конгломератов, а также увеличенных в размере органов, в особенности если выпот в брюшную полость не позволяет получить на рентгенограмме достаточно подробного изображения. Особенно целесообразно применять метод ультразвуковой эхографии для идентификации наполненных жидкостью патологических образований (например, абсцессов) и для определения аномалий печени, селезенки, простаты и почек. Аспирацию содержимого аномальных образований можно проводить при помощи тонкой иглы или биопсийной иглы под контролем ультразвуковой эхографии.

В некоторых случаях при «остром животе» обзорная рентгенограмма не позволяет диагностировать подозреваемую аномалию. В этих случаях возникает необходимость в проведении контрастной рентгенографии желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. При помощи бария можно подтвердить и локализовать место закупорки желудочно-кишечного тракта. При подозрении на прободение желудочно-кишечного тракта следует использовать водорастворимые контрастные вещества. Методы

внутривенной урографии и уретроцистографии используются для подтверждения и локализации разрыва, обструкции и других физических аномалий мочевыводящей системы. Если методы визуальной диагностики не позволяют поставить точный диагноз и четко определить курс лечения, необходимо взять пробу абдоминальной жидкости.

Лапароцентез — диагностический перитониальный лаваж

Как правило, пробу абдоминальной жидкости берут с целью определения необходимости диагностической лапаротомии, в особенности неотложной лапаротомии. При помощи лапароцентеза можно взять образец для анализа при достаточном объеме абдоминальной жидкости (приблизительно 20 мл/кг). В основном, жидкость откачивают путем пункции в каждом из четырех секторов живота с использованием иглы для подкожных инъекций или, что более желательно, катетера с несколькими отверстиями, соблюдая при этом стерильность. Стандартный внутривенный катетер «поверх иглы» можно приспособить для проведения лапароцентеза, сделав скальпелем отверстие по бокам. Боковые отверстия должны быть небольшими, с гладкими краями, чтобы избежать перегиба и разрыва катетера внутри брюшной полости. Пункцию делают, когда животное находится в положении стоя, в том случае, если оно не оказывает сопротивления. Если ни в одном из мест не удается получить жидкость, следующим шагом является диагностический перитониальный лаваж.

Диагностический перитониальный лаваж выполняют при помощи катетера с несколькими отверстиями. Можно использовать имеющиеся в продаже катетеры для анализа или приспособить для этой цели стандартные внутривенные катетеры (см. выше). Автор предпочитает использовать имеющийся в продаже катетер для торакоцентеза (*Argyle Turkel Safety Thoracentesis System, Sherwood Davis and Geck, St. Louis, MO*), который имеет закрытую иглу-стиллет и 4 несоосных боковых отверстия. При желании можно сделать дополнительные боковые отверстия. Катетеры для диагностического перитониального лаважа рекомендуются устанавливать по ventральной средней линии немного каудальнее пупка (*Crowe, 1988*). Однако автор предпочитает вводить катетер в брюшную полость несколько правее (2–3 см — у собак среднего размера) пупка, чтобы не задеть серповидную связку и срединную связку мочевого пузыря. Для снижения вероятности ятрогенного повреждения селезенки и нисходящей ободочной кишки используют правый бок. В рекомендуемом месте ввода под кожу вводят пузырек местноанестезирующего средства. Затем лезвием скальпеля № 11 делают небольшой разрез кожи. Катетер вводят в брюшную полость через разрез кожи. Когда катетер окажется в брюшной полости, к нему присоединяют шприц и осторожно начинают аспирацию. При получении образца для анализа отпадает необходимость в лаваже. Если достаточной пробы не получено, через катетер при помощи внутривенного набора для вливания вводят теплый стерильный изотонический солевой раствор в дозе 22 мл/кг. При этом можно несильно надавливать на пакет с солевым раствором. После окончания вливания пациента осторожно поворачивают на другой бок и баллотируют живот для ускорения распространения солевого раствора. При этом необходимо проявлять осторож-

ность, чтобы не сдвинуть катетер. Затем при помощи шприца через катетер забирают пробу объемом 10–20 мл. В идеальном случае следует полностью извлечь введенную жидкость. Однако как правило, это удается сделать лишь частично. В отдельных случаях катетер можно оставить на некоторое время для периодического анализа абдоминальной жидкости, например, если в брюшной полости скапливается кровь.

Жидкость, полученную путем лапароцентеза или диагностического перитонияльного лаважа, подвергают анализу. При этом определяют цвет, гематокритное число, количество лейкоцитов и цитологические особенности. В некоторых случаях проводят бактериологическое исследование и анализ химического состава. Красный цвет показывает наличие крови в брюшной полости. Более точным критерием оценки является гематокритное число. Если гематокритное число жидкости, полученной при диагностическом перитонияльном лаваже, составляет 5% и более, это говорит о значительном кровотечении. Мутный цвет свидетельствует о перитоните. Цитологические характеристики и содержание лейкоцитов в наибольшей степени позволяют диагностировать перитонит. Нормальное значение содержания лейкоцитов при диагностическом перитонияльном лаваже составляет около 1000 ед./мм³. Под воздействием локальных внутрибрюшных инфекций содержание лейкоцитов может превысить значение 4000 ед./мм³. Если недавно проводилась хирургическая операция, содержание лейкоцитов повысится, однако обычно оно не превышает значения 10 000 ед./мм³ (Crowe and Bjorling, 1993). Отличить септический перитонит от несептического проще при помощи цитологических характеристик, чем на основе подсчета форменных элементов крови. Токсические изменения нейтрофилов и присутствие внутриклеточных или внеклеточных микроорганизмов свидетельствуют о септическом перитоните. В таких случаях целесообразно провести анализ культур аэробных и анаэробных микроорганизмов, в особенности если перед взятием проб необходимо начать антибиотикотерапию.

При подозрении на разрыв мочевыводящих путей для определения присутствия абдоминальной жидкости наиболее целесообразно использовать креатинин. Можно также использовать и азот мочевины, однако его молекулы имеют меньший размер, быстро диффундируют через брюшину, после чего устанавливается равновесие с плазмой. Если уровень креатинина при диагностическом перитонияльном лаваже превышает (обычно в два раза) уровень креатинина сыворотки, это свидетельствует о скоплении мочи в брюшной полости. Кроме того, в некоторых случаях рекомендуется измерять содержание билирубина и амилазы. При помощи реагентов теста на билирубин можно обнаружить внутрибрюшинное скопление желчи, что свидетельствует о разрыве желчных путей или двенадцатиперстной кишки. Повышенное содержание амилазы абдоминальной жидкости по сравнению с амилазой сыворотки является признаком панкреатита или ишемии кишечника (Davenport and Martin, 1992).

Диагностическая лапаротомия

В случае необходимости проведения диагностической лапаротомии при «остром животе» первоначальный диагноз должен подготовить хирурга к определенным ре-

зультатам. При дифференциальной диагностике состояния пациента с «острым животом» следует обратить внимание на болезни, для которых показано оперативное вмешательство (см. таблицу 1). Если существует необходимость в диагностической лапаротомии, ее необходимо провести как можно быстрее. Решение отложить операцию может быть оправдано только в том случае, если это уменьшит вероятность летального исхода, а также если это необходимо для дополнительной стабилизации состояния пациента, которое позволит создать лучшие условия для проведения операции. Во время операции хирург должен выполнить полную системную диагностическую лапаротомию с целью обнаружения и коррекции всех значительных аномалий. В некоторых случаях во время неотложной лапаротомии возникает опасность для жизни (например, непрекращающееся кровотечение), и главное внимание необходимо уделить устранению такой опасности. Системное обследование можно выполнить позднее, в ходе процедуры. Лишь в редких случаях следует полностью отказаться от системной диагностики (например, когда существует опасность летального исхода или существенного нарушения жизненных функций, если выход из наркоза продолжается слишком долго).

ТЕРАПИЯ

Конкретные терапевтические и хирургические мероприятия для животных с «острым животом» определяются в зависимости от клинического состояния пациента и специфических причин боли в животе. Следует исходить из возможности ухудшения состояния любого пациента. В некоторых случаях перед постановкой окончательного диагноза следует провести соответствующие мероприятия по реанимации. После определения причины боли в животе можно выбрать меры терапии или хирургического вмешательства. Трудно определить общие меры терапии для всех случаев «острого живота», за исключением, пожалуй, только инфузионной терапии. Однако в любом случае не следует забывать об анальгезирующих средствах.

Если исходить из того, что боль в животе проявляется в какое-то время в любом случае «острого живота» и что радикальная терапия не всегда позволяет сразу снять боль, становится ясной роль анальгетиков. анальгезирующие средства целесообразно применять как при лекарственной терапии, так и при оперативных вмешательствах. Имеются составные анальгетики, однако большинству пациентов можно давать бупренорфин (собаки и кошки) или морфин (собаки). Бупренорфин (0,005–0,02 мг/кг через каждые 6 часов или чаще, если это необходимо, внутривенно, внутримышечно, подкожно или половину дозы внутривенно, а вторую половину — внутримышечно или подкожно) рекомендуется в том случае, если предполагается, что основным источником боли является какой-либо внутренний орган (например, при его расширении). Морфин (0,25–1,0 мг/кг через каждые 6 часов или чаще, если это необходимо, внутривенно, внутримышечно, подкожно или половину дозы внутривенно, а вторую половину — внутримышечно или подкожно) рекомендуется в том случае, если считается, что основной источник боли связан с костно-мышечной системой (например, травма брюшной стенки). Хотя морфин, по всей видимости, эффективен для снятия

висцеральной боли, потенциальные побочные действия (тошнота, рвота, задержка мочи, констипация), а также более высокая вероятность угнетения дыхания по сравнению с бупренорфином ограничивают его применение в качестве анальгезирующего средства в большинстве случаев «острого живота».

Аналгетики следует применять, по возможности, на самом первом этапе терапии. При проведении хирургической операции рекомендуется использовать анальгезирующие средства в период медикаментозной подготовки и при необходимости повторно применять их перед выходом из наркоза. Если операция не проводится или пациент длительное время ожидает операцию, применять аналгетики рекомендуется сразу после того, как станет ясно, что действие этих лекарственных средств не повлияет на диагностическое обследование. В большинстве случаев «острого живота» применять аналгетики следует сразу по окончании объективного физикального обследования. Отказ от использования анальгезирующих препаратов из-за опасения, что вследствие этого останутся незамеченными важные клинические признаки, должен быть скорее исключением, чем правилом. Животным в состоянии шока нельзя сразу давать аналгетики. Их применение следует начинать сразу после снятия шока согласно вышеука-

занным правилам. Продолжительность применения анальгезирующих препаратов зависит от индивидуальных особенностей животного, но в любом случае должна составлять не менее 24 часов и для пациентов после операции и для пациентов, которым операция не проводилась.

Литература

- Crowe DT: The first steps in handling the acute abdomen patient. *Vet Med* 83:654, 1988.
- Describes initial patient management, diagnostic techniques, and decision-making relevant to emergent surgery.
- Crowe DT, Bjorling DE: Peritoneum and peritoneal cavity. In: Slatter DH, ed: *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 407.
- Describes anatomy, physiology, pathophysiology, and diseases of the peritoneal cavity and associated treatments, with particular emphasis on peritonitis.
- Davenport DJ, Martin RA: Acute abdomen. In: Murtaugh RJ, Kaplan PM, eds: *Veterinary Emergency and Critical Care Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 153.
- Describes diagnostics for acute abdomen cases and exploratory surgery indications and methods.
- Saxon WD: The acute abdomen. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:1207, 1994.
- Discusses abdominal pain, diagnostics, exploratory surgery, and need for analgesia.

Расширение–заворот желудка

Кэрол Э. Мэтьюз

Расширение-заворот желудка является сложной медицинской и хирургической проблемой, требующей неотложного вмешательства. Эта проблема может встречаться у собак любого размера или породы, а также у кошек. Однако наиболее часто она встречается у собак крупных и гигантских пород. Среди небольших пород чаще всего эта проблема встречается у такс. Низко посаженная грудная клетка также может увеличить вероятность расширения-заворота желудка. Вероятность этой аномалии увеличивается с возрастом. Наиболее часто она проявляется в возрасте 7–10 лет. В литературе сообщается, что на каждую тысячу госпитализированных собак эта проблема встречается в 2,4–7,6 случаев (*Glickman et al., 1994*). Причина расширения-заворота желудка пока полностью не выяснена. Замедленное опорожнение желудка, закупорка привратника, аэрофагия и гиперемия способствуют расширению желудка, а заворот может быть следствием этого. Заворот желудка может происходить и без предшествовавшего ему расширения. Физические нагрузки после обильной еды могут также способствовать расширению-завороту желудка. Одной из причин может быть также заворот селезенки, поскольку при расширении-завороте желудка часто отмечается неправильное расположение селезенки. Однако расширение-заворот желудка может отмечаться и у собак после

спленэктомии. Провоцировать расширение желудка у собак могут также угнетение двигательной функции желудка фармакологическими средствами, тупая травма живота, повреждения спинного мозга, длительные хирургические процедуры или продолжительное нахождение в лежачем положении. Существует мнение, что причиной расширения желудка могут быть корма на основе злаковых. Однако данное мнение не подтверждается в ходе исследований.

Данная глава посвящена первоначальному и послеоперационному лечению животных с расширением-заворотом желудка. Подробное описание патофизиологии расширения желудка, а также расширения-заворота желудка можно найти в литературе (*Leib, 1987*). Здесь этот вопрос освещается лишь кратко с целью объяснения основных принципов лечения. Информацию о различных методах хирургической коррекции расширения-заворота желудка можно найти в обычных руководствах по хирургии.

Следствием расширения-заворота желудка может быть локальное и системное действие. Вследствие ишемии желудка гастрит может прогрессировать до некроза с вероятностью прободения и перитонита. Сдавление каудальной полой вены и воротной вены приводит к уменьшению венозного возврата крови в сердце, следствием чего является уменьшение минутного объема сердца, сис-

темного артериального кровяного давления, а также перфузии миокарда и желудочно-кишечного тракта. При повреждении слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и последующей транслокации бактерий и эндотоксинов у пациента развивается предрасположенность к сепсису и септическому шоку. Может также происходить авульсия коротких сосудов желудка и прямых сосудов желудка и большого сальника, что приводит к внутрибрюшному кровотечению. Может также отмечаться тромбоз селезеночных вен. Следствием всего этого являются гипотензия, гиповолемия (кровопотеря, потеря плазмы, увеличение и секвестрация желудочной секреции), гипоксемия, нарушения кислотно-основного равновесия и электролитного баланса, сепсис, дисфункция миокарда, а также диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

ОБСЛЕДОВАНИЕ

Клинические симптомы зависят от степени расширения желудка или расширения-заворота желудка. Они могут не совпадать с признаками, характерными для повреждения желудка или селезенки. Если хозяин животного знает клинические признаки расширения-заворота желудка, он, возможно, обратится к ветеринару сразу после их проявления. В то же время, если оставить собаку без помощи на несколько часов, то может начаться агония. Как правило, у собак с расширением желудка или расширением-заворотом желудка в различной степени отмечается вздутие краниальной части живота, сопровождающееся гиперсаливацией и позывами на рвоту. У таких животных наблюдается беспокойство, диспноэ или тахипноэ. Некоторые животные могут быть ослабленными или находиться в агонии.

На ранних стадиях развития расширения желудка в результате объективного обследования может быть обнаружено увеличение частоты сердечных сокращений при сильном пульсе и нормальном значении времени обратного наполнения капилляров, а также цвета слизистых оболочек. На более поздних стадиях расширения-заворота желудка у животных слабеет и учащается пульс (возможно, из-за дефицита пульса). Цвет слизистых оболочек может быть от бледно-розового до бледно-серого при увеличении значения времени обратного наполнения капилляров и наличии точечных кровоизлияний. При перкуссии краниальной части живота может быть слышен тимпанический звук. Кроме того, иногда отмечается спленомегалия или наличие свободной жидкости в брюшной полости.

ДИАГНОЗ

Диагноз «расширение-заворот желудка» часто является очевидным при наличии клинических признаков. Рентгенографическое обследование необходимо и целесообразно в том случае, если диагноз неоднозначен или если после декомпрессии проведение хирургической операции становится нецелесообразным (дальнейшее лечение будет зависеть от возможности определить различие между расширением и заворотом). Возможность установки орогастральной трубки не исключает наличие заворота.

При необходимости с целью диагностики делают рентгенограмму живота собаки, находящейся в лежачем положении на правом боку. Оценка этой рентгенограммы может уменьшить стресс, который испытывает пациент

при проведении рентгенографического обследования в различных проекциях. При завороте желудка привратник виден на обзорной рентгенограмме правого бока в виде газового пузыря, расположенного дорсальнее и краниальнее дна желудка. Между привратником и дном желудка часто видна разделительная линия. Эта линия обозначает антральную стенку привратника, отошедшую назад и касающуюся стенки дна желудка. В правой боковой проекции невозможно четко идентифицировать привратник. Наличие свободного воздуха в брюшной полости может свидетельствовать о разрыве желудка или истечении воздуха после пункции желудка. Электрокардиографический контроль имеет большое значение при расширении-завороте желудка и наличии симптомов аритмии сердца. Наиболее часто встречаются случаи желудочковой экстрасистолы. Кроме того, у животных с расширением-заворотом желудка почти всегда отмечается синусовая тахикардия. Для создания минимальной базы данных с целью оценки состояния пациента и диагностики осложнений, связанных с расширением-заворотом желудка, необходимо измерять системное артериальное кровяное давление, гематокритное число, общий объем твердой фазы плазмы, активированное время свертывания, определять число тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, концентрацию азота мочевины, крови и глюкозы, определять кислотно-основной баланс венозной крови или общий объем двуокси углерода сывотки (у таких пациентов на начальной стадии расширения желудка часто отмечается алкалоз, но по мере развития болезни возникает ацидемия), а также электролиты сывотки. Эта информация имеет большое значение для правильного лечения пациента и повышения шансов на успех. Для обнаружения возможной дисфункции других органов в случае необходимости и при наличии возможности следует проводить полный биохимический анализ сывотки и определять полные гемостатические характеристики.

НАЧАЛЬНЫЙ ЭТАП ЛЕЧЕНИЯ

Начальный этап терапии следует рассматривать в свете проявляющихся клинических признаков и последствий известных патофизиологических факторов. Главная цель заключается в том, чтобы, во-первых, предотвратить или сделать обратимой сосудистую недостаточность (реанимация с применением жидкости и коллоидов), во-вторых, предотвратить или снизить эффективность локального и системного расширения желудка или расширения-заворота желудка за счет устранения провоцирующего фактора (декомпрессия и промывание желудка), в-третьих, нейтрализовать возникающие осложнения (нарушения электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, боль, аритмия сердца, сепсис), в-четвертых, подготовить животное к хирургической операции. В редких случаях, когда у пациента отмечается только расширение желудка без симптомов недостаточности кровообращения, на первом этапе проводится орогастральная декомпрессия. В типичном случае у пациента с расширением-заворотом желудка отмечается сосудистая недостаточность, и поэтому перед декомпрессией желудка необходимо снять шок. Если пациент находится в тяжелом состоянии, может возникнуть необходимость в немедленной частичной декомпрессии желудка для предотвращения остановки

дыхания или кровообращения. В этих случаях рекомендуется провести пункцию желудка (см. раздел о декомпрессии желудка) во избежание стресса, связанного с орогастральной интубацией. В таких случаях полную декомпрессию не следует проводить, пока не будут выполняться в полном объеме реанимационные мероприятия с быстрым восстановлением объема жидкости. Всем пациентам с расширением-заворотом желудка как можно быстрее требуется хирургическая операция, поскольку при исключительно медикаментозной терапии рецидивы наблюдаются в 75% случаев.

Восстановление кровообращения

В яремную или краниальную вену или вены (но не подкожную вену сафена) устанавливают катетер 14–16 G длиной 50–100 мм. Затем начинают введение подщелачивающего (лактат или ацетат) изотонического сбалансированного раствора электролита (или подкисляющего при алкалозе; то есть 0,9%-ный раствор NaCl). Начальная доза составляет 90 мл/кг/ч. При этом осуществляют постоянный контроль за состоянием пациента и в соответствии с этим изменяют дозировку. Объем кристаллоидов можно сократить на 40% в случае введения пентакрахмала (Пентаспан, *DuPont Pharma Canada*), гетакрахмала (Геспан, *DuPont Pharma USA*) или декстрана-70 (Гентран, *Baxter*) в дозе 10–20 мл/кг в течение 15–30 минут. При сильном шоке в течение 5–10 минут вливают 5%-ный или 7,5%-ный гипертонический солевой раствор в дозе 4 мл/кг, а затем упомянутый выше изотонический кристаллоидный или синтетический коллоидный раствор до снятия клинических симптомов шока (таблица 1). Через каждые 30 минут необходимо измерять значение общего объема твердой фазы плазмы и гематокритное число. Если значение гематокрита опустится ниже отметки 25% или значение общего объема твердой фазы плазмы составит менее 45 г/л, возникает необходимость в переливании крови, эритроцитарной массы или плазмы. Кровь или плазму переливают из расчета 20 мл/кг в течение 1–2 часов, в зависимости от состояния пациента.

При гипотензии может помочь капельное внутривенное введение добутамина (Интропин, *DuPont Pharma*) в дозе 2–20 мкг/кг/мин. Для достижения удовлетворительных гемодинамических показателей можно изменять дозу (см. таблицу 1). Если вливание допамина или добутамина не позволяет достичь нужного результата, можно использовать норадреналин (Левовед, *Sanofi Winthrop*) в дозе 0,05–0,3 мкг/кг/мин. внутривенно или в более высокой дозе.

Наиболее часто встречающимся нарушением кислотно-основного равновесия у животных с расширением-заворотом желудка является нереспираторный (метаболический) ацидоз. Для коррекции этой аномалии часто бывает достаточным проведение интенсивной инфузионной терапии и декомпрессии желудка с целью устранения основной причины (шока). Применение бикарбоната HCO_3^- обычно не требуется, но может быть показано в том случае, если после вливания жидкости содержание $[\text{HCO}_3^-]$ в сыворотке или общий уровень двуокиси углерода будет менее 12 мЭк/л. Рекомендуемую дозу HCO_3^- (в миллиэквивалентах) можно рассчитать по следующей формуле:

Таблица 1. Анализируемые параметры и цели аливания жидкостей и коллоидных растворов

Параметры	Цель
Среднее артериальное давление	70–80 мм рт.ст.
Систолическое кровяное давление	100–120 мм рт.ст.
Центральное венозное давление	3–5 см вод.ст.
Цвет слизистой оболочки	Розовый
Время обратного наполнения капилляров	1–2 с
Частота сердечных сокращений	120–140 ударов в минуту
Давление периферического пульса (дорсальный ножной)	Немного пониженное — нормальное
Психическое состояние	Улучшенное или нормальное для конкретной ситуации
Диурез	1–2 мл/кг/ч

$$[\text{масса тела (кг)} \times (12 - [\text{HCO}_3^-] \text{ пациента}) \times 0,3]$$

Рассчитанную по этой формуле дозу можно вводить внутривенно в течение 30–60 минут. В некоторых случаях у пациента может быть нормальное или повышенное значение pH крови, поэтому эмпирическая терапия с использованием HCO_3^- может принести неблагоприятный результат.

Коррекция желудочковой экстрасистолии часто достигается после восстановления кровообращения и декомпрессии желудка. Однако некоторые авторы рекомендуют лечение при постоянной, пароксизмальной или полиморфной экстрасистолии (аритмии), при частоте сердечных сокращений не менее 170 ударов в минуту (120 ударов в минуту под общим наркозом), не менее 140 ударов в минуту при среднем артериальном давлении менее 70 мм рт.ст., при предшествовавшем заболевании сердца, а также когда на ЭКГ виден «феномен R над T» или трепетание — мерцание желудочков. На начальной стадии лечения желудочковых тахикардий применяют лидокаин (Ксилокаин, *Astra*) в дозе 2 мг/кг внутривенно. Если первоначальная доза оказалась неэффективной, через 5–10 минут можно ввести еще одну или две дополнительных дозы (болюса). Если лидокаин воздействует на аритмию, начинают внутривенное капельное вливание лидокаина в дозе 30–80 мг/кг. Если после введения лидокаина ритм не улучшается (снижение частоты сердечных сокращений до 120–140 ударов в минуту и уменьшение комплексных морфологических аномалий), необходимо еще раз проанализировать ЭКГ с целью изменения диагноза и оценить общее состояние пациента (электролитный баланс, кислотно-основное равновесие, сепсис, боль и т.д.) для выбора альтернативного метода терапии. Не следует ожидать, что удастся полностью снять аритмию, и нет настоятельной необходимости воздействовать на эти вентрикулярные ритмы, которые не очень высоки и не вызывают гипотензию. Если не ясен характер экстрасистолии (вентрикулярной и суправентрикулярной) или если на желудочковую экстрасистолию не удастся воздействовать лидокаином, необходимо ввести внутривенно прокаинамид (Пронестил, *Squibb*) в дозе 6–10 мг/кг (в редких случаях в дозе до 20 мг/кг), через каждые 5 минут увеличивая дозу на 2 мг/кг (во избежание гипотензии). Если прокаинамид дал результат, его продолжают вводить через каждые 6 часов внутримышечно в дозе 6–10 мг/кг или внутривенно пу-

тем капельного вливания в дозе 25–40 мкг/кг/мин. Применение 20%-ного раствора сульфата магния в дозе 0,15–0,3 мЭк/кг (12,5–35 мг/кг) внутривенно методом капельного вливания по 2–4 часа 3 раза в сутки может изменить реакцию на терапию пациента с желудочковой экстрасистолой. При опасной для жизни экстрасистолы (аритмии) можно в течение 15–20 мин. вводить сульфат магния в дозе 0,15–0,3 мЭк/кг. При введении сульфата магния пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность. Коррекция синусовой тахикардии часто удается методом реанимации с использованием анагетиков. Если синусовая тахикардия продолжается, причиной может быть гипотензия, гиповолемия (при отсутствии гипотензии обратить внимание на возможность максимальной компенсации состояния пациента, требующей продолжения реанимации), гипоксемия, анемия, гиперкапния, недостаточное снятие боли, прободение желудка, инфаркт селезенки или другие осложнения, связанные с важными внутренними органами, которые требуют немедленного проведения диагностической лапаротомии.

Жидкости, содержащие калий, которые вводят внутривенно отдельно от кристаллоидных растворов, следует назначать в дозе 30–80 мЭк/л со скоростью, обеспечивающей поддержание объема жидкости, в том случае, если концентрация калия в сыворотке находится в пределах 3,5 мЭк/л — менее 2,0 мЭк/л. При ацидемии концентрация калия в сыворотке может уменьшиться при введении подщелачивающих растворов. Такую возможность следует иметь в виду. В этом случае необходимо увеличить скорость вливания раствора, содержащего калий. Калий можно вводить с максимальной скоростью 0,5–1,0 мЭк/кг/ч в случае, если уровень калия в сыворотке составляет менее 3,0 мЭк/л, отмечается желудочковая экстрасистолия, а также имеется возможность через каждые 2 часа снимать ЭКГ и контролировать содержание калия.

Антибиотики, действие которых направлено против грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов, во время восстановления объема жидкости следует медленно вливать внутривенно (цефокситин, через 6 часов внутривенно в дозе 20 мг/кг или ампициллин, внутривенно через 6 часов в дозе 20 мг/кг). Типичным осложнением при расширении-завороте желудка и недостаточной перфузии желудочно-кишечного тракта является попадание кишечных бактерий в системное кровообращение.

Целесообразность применения кортикостероидов при расширении-завороте желудка является спорной. Некоторые исследователи считают, что применение кортикостероидов не оказывает существенного влияния на коэффициент смертности у собак с расширением-заворотом желудка (*Brouman et al., 1996*). Рекомендуется применять преднизолон — сукцинат натрия внутривенно в дозе 10 мг/кг, метилпреднизолон (Солу-Медрол, *Upjohn*) внутривенно в дозе 10 мг/кг или дексаметазон — фосфат натрия внутривенно в дозе 2–4 мг/кг в течение 20 минут. В нашей клинике мы, как правило, не даем кортикостероиды пациентам с расширением-заворотом желудка. Применять нестероидные противовоспалительные средства не рекомендуется. Практика показывает, что медленное внутривенное введение дефероксамина (Десфепал, *Ciba-Geigy Pharmaceutical Inc.*) в дозе 50 мг/кг в течение

10 минут перед началом декомпрессии желудка может способствовать предотвращению повреждений вследствие реперфузии у собак с индуцированным в экспериментальных целях расширением-заворотом желудка. Однако в дозе 50 мг/кг этот препарат может вызвать значительную гипотензию. Следовательно, во избежание гипотензии его рекомендуется вводить в течение 10 минут в дозе 20–25 мг/кг. Для определения эффективности и побочных действий препарата необходимо провести клинические испытания.

Декомпрессия желудка

После введения жидкости с целью восстановления ее объема приступают к декомпрессии желудка. Если животному требуется седация, вводят буторфанол (Торбунд-жесик, *Ayerst*) внутривенно в дозе 0,2–0,4 мг/кг или оксиморфон (Нуморфан, *DuPont Pharma*) внутривенно в дозе 0,005–0,1 мг/кг. Если собака слишком беспокойна, то перед началом декомпрессии можно также ввести диазепам (Валиум, *Roche*) внутривенно в дозе 0,2–0,5 мг/кг. Если запланировано хирургическое вмешательство, рекомендуется применять оксиморфон, поскольку это лекарство уменьшает потребность в ингаляционных анестетиках, в большей степени обеспечивает анальгезию и седацию, что облегчает интубацию трахеи.

При проведении орогастральной декомпрессии собака должна лежать на груди или на боку или сидеть. На интубационной трубке большого диаметра клейкой лентой отмечают расстояние от нижней челюсти до мечевидного отростка грудины. Трубку смазывают водорастворимой пастой и аккуратно вставляют через роторасширитель (или катушку лейкопластыря диаметром 50 мм), через пищевод в желудок (отметка на трубке должна находиться на уровне резцов). В случае применения избыточной силы при орогастральной интубации может произойти разрыв пораженных участков нижнего отдела пищевода или желудка. Если при введении орогастральной трубки чувствуется сопротивление, ее необходимо осторожно повернуть вокруг своей оси и попытаться продвинуть трубку дальше или изменить позу собаки, чтобы облегчить продвижение трубки.

Гастроцентез следует проводить немедленно у пациентов с сильным вздутием желудка при начинающейся остановке сердечной деятельности и дыхания или у пациентов, которым не удалось ввести орогастральную трубку, когда задержка с проведением частичной декомпрессии будет опасна для пациента. Каудальнее правой реберной дуги дезинфицируют участок размером 10×10 см. В этом месте проводят перкуссию для предотвращения прокалывания иглой селезенки. Должен быть слышен тимпанический звук желудка. Через брюшную стенку в полость желудка вводят иглу 18 G или катетер с иглой-стилестом, чтобы отвести газы. После пункции желудка орогастральную декомпрессию необходимо повторить, поскольку уменьшение давления на кардиальное отверстие обычно облегчает прохождение трубки. После орогастральной декомпрессии желудок промывают струей теплой воды с целью удаления остатков пищи. Отсутствие крови или веществ цвета кофейной гущи в промывной воде не исключает наличие некроза желудка.

Если хирургическую коррекцию невозможно провести немедленно, для декомпрессии можно использовать утя-

желенную назогастральную трубку со стилетом (EN-tube, *Entech Inc. Lebanon, NJ*), временную гастростомическую или фарингостомическую трубки. Не следует проводить несколько попыток орогастральной интубации, поскольку данная процедура вызывает стресс, и при неоднократном введении орогастральной трубки может произойти ятрогенный разрыв желудка. Временную декомпрессию желудка у таких пациентов проводят в том случае, если: 1) необходимо выиграть время для завершения стабилизации сердечно-сосудистой деятельности и метаболизма, когда пациент не в состоянии выдержать общий наркоз; 2) необходимо обеспечить декомпрессию желудка во время транспортировки пациента в специализированный центр; 3) при невозможности немедленного проведения хирургического вмешательства. В редких случаях может быть показан период стабилизации продолжительностью до 12 часов перед радикальным хирургическим вмешательством в том случае, если собака находится в агонии и коме при выраженной сосудистой недостаточности.

Порядок подготовки к наложению временной гастротомии такой же, как и при пункции желудка. Для анестезии места предполагаемого разреза вводят 4–6 мл 1%-ного лидокаина. При этом игла проходит через кожу, подкожную ткань и мышцы, включая брюшину, в форме перевернутого «L». Затем делают кожный разрез длиной 6 см и путем разделения мышц получают доступ к брюшине. Разрез брюшины делают осторожно, поскольку непосредственно за ней находится желудок. На кожу, брюшную стенку, серозную оболочку и мышцы желудка накладывают по окружности непрерывный простой шов. После этого делают разрез желудка. Затем желудок опорожняют и промывают. Временную гастротому закрывают и промывают во время получения доступа к месту проведения радикального хирургического вмешательства. В большинстве случаев при расширении-завороте желудка рекомендуется выполнять радикальную хирургическую операцию через 1–2 часа после поступления пациента. Практика показывает, что своевременное вмешательство после проведенной на начальном этапе реанимации с целью восстановления кровообращения уменьшает вероятность летального исхода в послеоперационный период (*Brockman et al., 1995*). Задержка с проведением хирургического вмешательства приводит к: 1) увеличению вероятности аритмии сердца в течение 12–72 часов; 2) увеличению опасности инфаркта селезенки и желудка из-за неправильного расположения органов; 3) увеличению вероятности прободения желудка с последующим перитонитом.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Схема анестезии пациентов с расширением-заворотом желудка может включать применение оксиморфона в дозе 0,05 мг/кг, а также применение через наркозную маску изофлурана (Форан, *Ohmeda*), если пациент находится в тяжелом состоянии. Если пациент находится в стабильном или несколько ослабленном состоянии, можно использовать кетамин (Кетасет, *Ayerst*) в дозе 2,0–5,0 мг/кг в сочетании с диазепамом в дозе 0,1–0,3 мг/кг и изофлураном. При стабильной гемодинамике можно использовать оксиморфон, тиопентал натрия (пентотал натрия) и изофлуран. Во время операции необходимо продолжать введение кристаллоидов, коллоидов, крови или ее ком-

понентов, осуществлять меры коррекции аритмии и электролитного баланса, а также постоянно проводить электрографический контроль и периодически измерять кровяное давление.

Для радикальной коррекции расширения-заворота желудка специалисты нашей клиники предпочитают метод гастропексии (фиксации или подшивания желудка) при помощи петли, поскольку этот метод эффективен и прост. В одной из недавно опубликованных работ содержались рекомендации по применению метода вентрофиксации желудка при помощи трубки (*Brockman et al., 1995*). Независимо от применяемого метода вентрофиксации желудка во время проведения радикального хирургического лечения рекомендуется удалять некротические участки желудка или ткани, жизнеспособность которых вызывает сомнение. Инвагинация в полость желудка нежизнеспособной или потенциально нежизнеспособной ткани, как считают некоторые авторы, может создать предрасположенность к развитию в послеоперационный период диссеминированного внутрисосудистого свертывания (генерализованного тромбогеморрагического синдрома). Точно так же, если часть селезенки омертвела или если размер селезенки не становится нормальным после устранения заворота (это необходимо делать до вентрофиксации желудка, чтобы дать достаточно времени для венозного оттока), селезенку следует удалить. Пилоропластика необходима только при явной непроходимости привратника, поскольку эта операция требует много времени, что может увеличить вероятность летального исхода. При опасности панкреатита, а также если предполагается продолжительное (более 24 часов) ограничение перорального способа кормления, для обеспечения дополнительного питания необходимо установить еюностомическую трубку.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД

Согласно результатам недавно проведенных исследований пациентов с расширением-заворотом желудка при хирургическом вмешательстве процент смертности снизился до 15% (*Brockman et al., 1995*) — 18% (*Brouman et al., 1996*). Причина смерти в течение послеоперационного периода была связана с резекцией желудка в 28% (*Brockman et al., 1995*) — 35% (*Brouman et al., 1996*) случаев; с спленэктомией — в 32%–38% (*Brockman et al., 1995*) случаев и с аритмией сердца, отмечавшейся при поступлении пациента, — в 38% (*Brouman et al., 1996*) случаев. Сердечная аритмия, развившаяся после операции, не влияла на результат (*Brouman et al., 1996; Brockman et al., 1995*).

После хирургической коррекции расширения-заворота желудка могут развиваться такие осложнения, как аритмия сердца, скопление избыточного количества жидкости, гастропарез и илеус, рвота, панкреатит, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, дегистенция (расхождение) желудка и места разреза, язвы желудка, ишемический некроз желудка, селезенки или желчного пузыря с перитонитом, ущемление тонкой кишки дорсальнее места вентрофиксации желудка или острая почечная недостаточность. Интенсивность послеоперационного лечения зависит от тяжести заболевания и метода хирургического вмешательства. Для обеспечения оптимального лечения врач в течение первых 24 часов

должен, во-первых, постоянно или через определенные интервалы анализировать ЭКГ и измерять гемодинамику (целевыми параметрами являются среднее артериальное давление более 70 мм рт.ст., систолическое давление более 110 мм рт.ст., центральное венозное давление от 3 до 5 см вод.ст.), оценивать болевые ощущения и методы терапии (оксиморфон в дозе 0,05 — 0,2 мг/кг через каждые 4 часа или до достижения эффекта), а также измерять диурез (1–2 мл/кг/ч); во-вторых, по меньшей мере через каждые 8 часов определять уровень электролитов сыворотки (целевым параметром является нормальный уровень электролитов, при $K^+ > 4,5$ ммоль/л), нереспираторное кислотно-основное равновесие (венозное значение pH от 7,28 до 7,4, $[HCO_3^-]$ от 16 до 24 ммоль/л, избыток основания (дефицит щелочи) ± 5), гематокритное число (25–45%) и общий объем твердой фазы плазмы (45–70 г/л); в-третьих, через каждые 12 часов измерять активированное время свертывания крови и концентрацию глюкозы в крови; в-четвертых, ежедневно определять концентрацию магния креатинина и альбумина в сыворотке, а также форменных элементов крови (СВС) и прогрессивного антигепарина (при подозрении на диссеминированное внутрисосудистое свертывание). Методы терапии аномалий, обнаруженных при периодических послеоперационных обследованиях, определяют в зависимости от индивидуальных особенностей животного.

Основным нарушением электролитного баланса во время послеоперационного периода практически у всех пациентов с расширением-заворотом желудка является гипокалиемия. Гипокалиемия усиливает аритмию сердца и сама, в свою очередь, усиливается под воздействием гипомагниемии. При сильной гипокалиемии может возникнуть необходимость внутривенного вливания жидкостей, содержащих калий, в дозе более 80 мЭк/л даже при введении кристаллоидных растворов в объеме, в 2–3 раза превышающем требования поддержания нормальной концентрации. 20%-ный сульфат магния можно вводить методом внутривенного капельного вливания в дозе 0,25 мЭк/кг (30 мг/кг) в течение 4 часов, а затем повторить в течение 24 часов через 8 часов или ввести методом внутривенного капельного вливания в дозе 1,0 мЭк/кг в сутки (125 мг/кг в сутки). При введении калия и магния необходимо достаточно часто измерять уровень калия в сыворотке.

В послеоперационный период у пациентов, которым была сделана операция по поводу расширения-заворота желудка, не страдающих от первичного заболевания сердца, не должна отмечаться синусовая тахикардия. Если у таких пациентов отмечается синусовая тахикардия, это не значит, что необходимо немедленно проводить терапию с целью снятия аритмии, поскольку такой ритм часто соответствует физиологической реакции на сердечную недостаточность, боль, гипоксию, анемию, гипотензию, сепсис и другие вышеупомянутые потенциальные проблемы. Эти первичные аномалии необходимо диагностировать и лечить. Однако при обнаружении первичной суправентрикулярной тахикардии необходимо назначить соответствующую терапию с целью ее коррекции в зависимости от специфического характера проблемы. Меры коррекции вентрикулярных тахикардий описаны в разделе, посвященном начальному этапу лечения.

В течение послеоперационного периода пациенту с расширением-заворотом желудка необходимо вводить изотонические кристаллоидные растворы и синтетические коллоиды в дозе, позволяющей обеспечить поддержание нормального водного баланса, кислотно-основного равновесия и диуреза. Синтетические коллоиды вводят в дозе 20–30 мл/кг в сутки при необходимости применения кристаллоидов в большом объеме с целью поддержания среднего артериального давления на уровне более 70 мм рт.ст., систолического артериального кровяного давления на уровне более 110 мм рт.ст. и диуреза на уровне более 1 мл/кг в сутки, а также для предотвращения образования интерстициального отека или отека легких у пациентов со сниженным объемом твердой фазы плазмы или коллоидным онкотическим давлением.

Антибиотикотерапию следует продолжать внутривенно в соответствии с рекомендациями раздела о начальном этапе терапии в течение 72 часов при необходимости резекции желудка или достаточно обоснованном подозрении на повреждение слизистой желудка. Если у пациента только расширение желудка или расширение-заворот желудка без значительного повреждения слизистой оболочки, после операции антибиотикотерапия не требуется.

У пациентов с расширением-заворотом желудка или расширением желудка достаточно часто в течение послеоперационного периода развиваются атония желудка и илеус. В связи с этим усиливается предрасположенность к рецидивам расширения желудка и рвоты. При отсутствии гастростомической трубки для поддержания декомпрессии желудка может возникнуть необходимость в установке назогастральной трубки. Для усиления двигательной функции желудка с целью активизации его опорожнения, а также в качестве противорвотного средства рекомендуется применять метоклопрамид (Реглан, Wyeth-Ayerst) в дозе 0,2–0,5 мг/кг подкожно через каждые 8 часов или в дозе 1–2 мг/кг в сутки путем внутривенного капельного вливания. Для улучшения заживления слизистой оболочки желудка, уменьшения вероятности образования язвы желудка с кровотечением и предотвращения стриктуры пищевода вследствие рефлюкс-эзофагита рекомендуется вводить ранитидин (Зантак, Glaxo) в дозе 0,5–1,0 мг/кг внутривенно через каждые 12 часов и сукральфат (суспензия, 200 мг/мл, Сулькрат или Карафат, Nordic) в дозе 5 мл на одну собаку перорально через каждые 8 часов. Курс терапии может продолжаться 2–5 дней.

Некроз желудка исследователи связывают с гемостатическими аномалиями (Millis et al., 1993). Следовательно, если при проведении хирургической операции обнаруживается некроз желудка или селезенки, следует предположить наличие диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Таким пациентам необходимо ввести не менее 1 единицы свежзамороженной плазмы, предварительно выдержанной в термостате в течение 30 минут до применения и смешанной с гепарином в дозе 75 ед./кг. Следующую дозу гепарина вводят подкожно через 16 часов. Применение гепарина продолжают после этого через каждые 8 часов. Постоянный контроль состояния таких пациентов «в непосредственной близости» включает периодическое измерение значений активированного времени свертывания крови, объема твердой фазы плазмы,

гематокритного числа, количества тромбоцитов, а также объективное обследование (просачивание в месте разреза, петехиальные кровотечения, ухудшение внешнего вида). При отклонениях в каком-либо из измеряемых параметров необходимо ввести еще одну единицу свежесамороженной плазмы или свежей цельной крови (для увеличения гематокрита до 25–30%) и определить возможность патологического процесса (прогрессирование некроза желудка или селезенки) или какого-либо другого осложнения, например, сепсиса, которые могут потребовать дальнейшего хирургического лечения.

В большинстве случаев при отсутствии осложнений после хирургической коррекции расширения-заворота желудка или расширения желудка воду следует давать через 12 часов после операции. Вскоре после восстановления сознания при отсутствии рвоты кормление можно начинать с низкокалорийных консервов для собак, содержащих высококачественный протеин, которые дают в виде кашицы. Пероральное кормление пациентов после резекции желудка начинают по решению врача в зависимости от осложнений или проявившихся после резекции, и наличия или отсутствия еюностомической питательной трубки.

При наличии еюностомической питательной трубки через нее производят постоянное капельное вливание раствора электролита с 5%-ным раствором декстрозы (Плазма-Лит 56 с 5%-ным раствором декстрозы, *Baxter*) в дозе 0,5 мл/кг в течение первых 12 часов после операции. При хорошей переносимости в течение последующих суток производят вливание готового жидкого корма (*Canine Clinicare, PetAg*) в дозе, соответствующей $\frac{1}{2}$ суточной потребности в калориях (небелкового происхождения), разбавленной в соотношении 50:50 вышеупомянутым кристаллоидным раствором, со скоростью 0,5 мл/кг/ч. Если после вливания этого раствора в течение 24 часов не проявятся признаки дискомфорта или тошноты, объем раствора следует увеличить с целью полного удовлетворения потребности в питательных веществах. После начала перорального кормления или назначения энтерального кормления объем жидкости, вводимой внутривенным путем периферийно, следует соответствующим образом уменьшить. Продолжительность кормления через еюностомическую трубку зависит от индивидуальных особенностей пациента.

Формула для расчета объема жидкого корма:

$$1,5 \times [70 (\text{масса тела в кг}^{0,75})]$$

Парентеральное питание рекомендуется для пациентов, которые не способны в течение 36 часов после операции самостоятельно есть, пить или получать энтеральное питание. В нашей клинике широко используется метод введения раствора для частичного парентерального кормления. 1 л такого раствора содержит 3,5% аминокислот (Травасол, *Baxter*), а также 3,3% декстрозы в растворе электролита (Плазма-Лит 56 с 5%-ным раствором декстрозы, *Baxter*). Для приготовления такого раствора из пакета электролитного раствора объемом 1 л берут 330 мл и замещают их 330 мл травасола, обеспечив соблюдение стерильности. При помощи набора для вливания можно также вводить липиды (20% Интралипид, *Clintec*) в объеме, соответствующем 50% потребности пациента в

калориях небелкового происхождения. Вливание можно производить через периферийный внутривенный катетер. При подготовке к вливанию и введению этого раствора необходимо строго соблюдать требования антисептической обработки. В то же время для облегчения частичного парентерального кормления можно использовать специальную периферическую линию. При этом уменьшается вероятность неблагоприятных последствий для пациента, которые могут возникнуть при введении жидкости через общий центральный венозный катетер. Такой катетер может использоваться для измерения центрального венозного давления, взятия крови и введения кристаллоидных растворов или лекарственных средств. Раствор аминокислот и глюкозы применяют внутривенно методом капельного вливания в объеме, равном или в полтора раза превышающем объем, обеспечивающий обычную суточную потребность в жидкости. При необходимости дополнительного введения глюкозы ее можно ввести вместе с другими кристаллоидными растворами, предназначенными для замещения потерь и поддержания объема. Объем кристаллоидного раствора, вводимого в течение 1 часа, необходимо снизить на величину объема жидкости, вводимой при частичном парентеральном кормлении, с целью предотвращения гипергидратации. Подробные рекомендации относительно полностью парентерального кормления можно найти в 12-м и 13-м изданиях «Курса современной ветеринарии Кирка».

Продолжительность пребывания в стационаре зависит от тяжести болезни, но обычно составляет 3–7 дней. В первое время после коррекции расширения-заворота или расширения желудка собакам следует давать небольшое количество высококачественных консервов (в зависимости от обычной суточной потребности в питательных веществах) 4–5 раз в день, а затем — не реже 3 раз в день во избежание гиперемии. После еды следует исключить физические нагрузки. Необходимо разъяснить хозяину животного, что вентрофиксация желудка не является полной гарантией того, что расширение или расширение-заворот желудка не проявятся в будущем вновь.

Литература

- Brockman DJ, Washabau RJ, Drobatz KJ: Canine gastric dilation/volvulus syndrome in a veterinary critical care unit: 295 cases (1986–1992). *J Am Vet Med Assoc* 207:460, 1995. *A retrospective analysis of 295 medical records, with a description of a standardized protocol for the management of dogs with GDV, was undertaken to ascertain the efficacy of this protocol in reducing morbidity and mortality; risk factors associated with mortality are also presented.*
- Brouman JD, Schertel ER, Allen DA, et al: Factors associated with perioperative mortality in dogs with surgically managed gastric dilatation-volvulus: 137 cases (1988–1993). *J Am Vet Med Assoc* 208:1855, 1996. *A retrospective analysis of the medical records of 137 dogs identifying factors associated with perioperative mortality in dogs with GDV and an evaluation of the differences in patient management and outcome between a university and a private specialty practice.*
- Glickman LT, Glickman NW, Perez CM, et al: Analysis of risk factors for gastric dilatation and dilatation-volvulus in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 204:1465, 1994. *An epidemiologic study of GDV and GDV using the Veterinary Medical Data Base to identify risk factors for GD and GDV and the frequency of occurrence in 12 institutions.*
- Leib MS: Therapy of gastric dilatation-volvulus in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9:1155, 1987. *A good comprehensive review*

of GDV in dogs, including all aspects of management and personal experience; 63 references.

Matthiesen DT: Gastric dilation-volvulus syndrome. In: Slatter D, ed: Textbook of Small Animal Surgery, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 580. Detailed descriptions of current surgical techniques for GDV.

Millis DL, Hauptman JG, Fulton RB: Abnormal hemostatic profiles and gastric necrosis in canine gastric dilatation-volvulus. Vet Surg

22:93, 1993. A prospective study using a preoperative hemostatic profile of 20 dogs with GDV to determine the correlation between abnormal tests and the presence of gastric necrosis.

Muir WW: Gastric dilatation-volvulus in the dog, with emphasis on cardiac arrhythmias. J Am Vet Med Assoc 180:739, 1982. A retrospective study of the medical records of 156 dogs with GDV in which breed, age, sex, and prevalence of cardiac arrhythmias were identified and categorized.

Неотложная помощь при открытых переломах

РОБЕРТ ДЖ. МАККАРТИ

На открытые переломы, при которых сломанная кость открыта для воздействия факторов окружающей среды, приходится от 5% до 10% случаев переломов, встречающихся в практике лечения домашних животных. Любой открытый перелом необходимо считать загрязненным и, следовательно, источником потенциальной инфекции. Такие переломы требуют немедленного вмешательства, и в этих случаях необходимо оказывать экстренную хирургическую помощь.

Открытые переломы делятся на три типа в зависимости от механизма повреждения и степени повреждения твердых и мягких тканей (таблица 1). Открытые переломы первого типа являются следствием травмы, причиненной с приложением минимального количества энергии. В таких случаях острый конец сломанной кости часто проникает сквозь кожу изнутри. Длина раны, как правило, не превышает 1 см. Мягкие ткани повреждаются незначительно, раны во многих случаях достаточно чистые, осколки костей отсутствуют. Конец кости может оставаться снаружи, однако, как правило, он возвращается назад под кожу. Переломы такого типа обычно являются поперечными или косыми, кости или не раздроблены совсем, или раздроблены минимально. У домашних животных переломы первого типа, как правило, происходят на большеберцовой и лучевой костях, поскольку в районе предплечья и голени кости расположены близко к коже.

При переломе второго типа внешняя сила причиняет проникающую рану, сообщающуюся с переломом снаружи. Длина раны обычно превышает 1 см. При таких переломах мягкие ткани повреждаются более сильно, и место перелома оказывается загрязненным. Повреждения костей и мускулатуры являются минимальными или средней степени тяжести. Кости могут быть раздроблены. При таких переломах инфицирование происходит примерно в два раза чаще, чем при открытых переломах первого типа. Наиболее часто такие переломы происходят в результате укусов, а также при попадании пули, летящей с низкой скоростью.

Открытые переломы третьего типа происходят вследствие травмы, причиненной внешним фактором, с прило-

жением большого количества энергии. Они характеризуются сильным повреждением мягких тканей и загрязнением. Часто происходит потеря мягкой ткани или кости. Кость может быть отделена от мягких тканей. Как правило, в полости раны присутствуют осколки костей. Кости в месте перелома сильно раздроблены, и при заживлении могут образоваться дефекты кортикального слоя. Инфицирование раны происходит примерно в 4 раза чаще, чем при открытых переломах первого типа. Примерами являлись скальпированные раны, раны с переломом, а также ранения в результате попадания пуль, летящих с высокой скоростью.

ПЕРВОНАЧАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ЭКСТРЕННАЯ ПОМОЩЬ

Лечение открытого перелома следует начинать еще дома. Хозяин должен знать, что необходимо свести к минимуму любые манипуляции с конечностью и, по возможности, закрыть рану и открытую кость стерильной повязкой. Если под рукой нет перевязочного материала, можно использовать чистую материю. Хозяин должен знать, что травмированные животные могут кусаться, поэтому при необходимости животному можно надеть намордник. Для прекращения кровотечения при транспортировке в лечебницу обычно достаточно применить сдавливающую повязку. Если рана достаточно хорошо закрыта и отсутствует обильное кровотечение, ветеринар на первом этапе производит осмотр с целью устранения последствий других потенциально опасных для жизни травм (таблица 2). При плохо закрытой ране или обильном кровотечении накладывают стерильную тугую повязку. В некоторых случаях необходимо перевязать активно кровоточащие сосуды. На данном этапе выступающую из раны кость не следует возвращать в раневую полость, поскольку в этом случае возникнет опасность дополнительного загрязнения места перелома.

Оценку состояния пациента после этапа стабилизации начинают с тщательного изучения истории болезни. Необходимо узнать у хозяина животного причины травмы и обстоятельства, при которых она произошла. Очень важно знать, что произошло с животным («сбили» или

Таблица 1. Классификация открытых переломов

Классификация	Механизм повреждения	Повреждения мягких тканей и кости	Общая форма перелома	Относительная вероятность инфицирования
Первый тип	Фрагмент кости выступает изнутри наружу	Минимальные	Поперечный, косой	1
Второй тип	Проникающая внешняя рана соприкасается с костью	Умеренное	Некоторое раздробление	2
Третий тип	Причиной раны было воздействие мощной внешней силы	Сильное	Сильное раздробление	4

«переехали»), поскольку в последнем случае выше вероятность раздробления костей. Окружение, в котором произошла травма, может позволить определить возможные источники загрязнения раневой полости и выбрать методы антибиотикотерапии.

При первом осмотре раны необходимо тщательно изучить состояние нервов и сосудов конечности, поскольку от этого может зависеть выбор метода лечения. На данном этапе проводятся простые диагностические тесты, включая короткое обрезание когтя на конечности для проверки активного кровотечения, измерение пульса на конечности дистальнее раны, измерение температуры конечности, а также определение чувствительности конечности. Несмотря на необходимость определения степени загрязнения раны и явных повреждений мягких и костных тканей, необходимо свести до минимума манипуляции с конечностью и обследование (зондирование) раны, поскольку это приводит к дополнительному загрязнению, повреждению сосудов и усилению боли. Не следует забывать о возможных проблемах, связанных с небольшими колотыми ранами, поскольку под кожей, в глубине раневой полости и медullарной полости, могут оказаться инородные вещества или остатки органических веществ. На начальном этапе обследования раны необходимо произвести предварительный бактериологический анализ проб, взятых из глубины полости раны. У человека в 50–70% случаев при открытом переломе бактериологическое исследование, проведенное при поступлении пациента, дает положительные результаты. В 66% случаев бактерии, выявленные при поступлении пациента, являются теми же самыми, что и микроорганизмы, изолируемые позднее в инфицированных ранах.

После осмотра раны и проведения бактериологического обследования делают рентгенограмму и накладывают более функциональную и мобилизирующую повязку. Повязку накладывают для предотвращения дополнительного загрязнения, сохранения сосудистой сети и ослабления боли. Большая часть микроорганизмов, выявляемых в полости раны после развития инфекции конечности, попадает туда уже в лечебнице, поэтому очень важно своевременно закрыть рану. В любом случае необходимо накладывать стерильные повязки и строго соблюдать требования антисептической обработки. Для фиксации открытого перелома, как правило, ниже локтя или коленного сустава накладывают шину. В то же время для иммобилизации переломов в проксимальной части конечности требуется колосовидная повязка или повязка Шредера-Томаса. Часто иммобилизация переломов проксимальнее локтевого или коленного суставов вызывает трудности, поэтому во многих случа-

ях может быть более целесообразным просто закрыть рану и поместить животное в небольшую клетку.

При открытых переломах животным в любом случае необходимо давать антибиотики, потому что раны загрязнены, а раны, полученные более чем за 6–8 часов до радикальной хирургической обработки и промывания, кроме того, инфицированы. У человека применение антибиотиков в течение 3 часов после получения травмы значительно уменьшает вероятность развития раневой инфекции в будущем. Вероятность инфекции может быть выше у животных с открытыми переломами из-за ослабления защитных сил организма вследствие стресса, применения больших доз кортикостероидов или поражения сосудов. Выбор антибиотика зависит от причины травмы, ее характера, предполагаемых микроорганизмов, попавших в рану, а также знания микроорганизмов, обычно выделяемых у пациентов с остеомиелитом. *Staphylococcus spp.* являются причиной 50–60% случаев инфекции костной ткани у собак, причем многие из этих инфекций вызываются одним видом микроорганизмов. Как правило, опасения относительно проникновения антибиотиков в интерстициальную жидкость костной ткани являются необоснованными.

Средством выбора на первоначальном этапе лечения являются цефалоспорины первого поколения, такие как цефазолин (Кефзол, *Lilly*; в дозе 20 мг/кг через каждые 8 часов). Это объясняется их широким спектром действия, возможностью внутривенного введения, эффективностью по отношению к *Staphylococcus spp.*, вырабатывающим бета-лактамазу, и относительно невысокой стоимостью. Внутримышечная инъекция антибиотика узкого спектра действия (пенициллина) не рекомендуется с учетом того, что в месте открытого перелома находится большое количество грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вырабатывающих бета-лактамазу. Анаэробные инфекции более широко распространены, чем ранее предполагалось, поэтому при сильном некрозе и поражении сосудов в ране в дополнение к цефалоспорином первого поколения животным следует давать клиндамицин (Антироб, *Upjohn*; в дозе 5–10 мг/кг перорально через каждые 12 часов) или метронидазол (Флагил, *Searle*; в дозе 25–40 мг/кг перорально через каждые 12 часов). После получения результатов бактериологического исследования и исследования на чувствительность назначают другой антибиотик. При неинфицированных открытых переломах первой и второй степени применение антибиотика можно прекратить сразу после заживления перелома. При любом открытом переломе третьего типа или инфицированных открытых переломах первого или второго типов рекомендуется давать животным антибиотики в течение более продолжительного

времени. Как правило, антибиотикотерапию проводят в течение примерно 1 месяца. По истечении этого времени применение антибиотиков можно прекратить при отсутствии клинических или рентгенологических данных, подтверждающих наличие инфекции.

Диагностировать боль у собак и кошек трудно, поскольку даже у животных с сильными болевыми ощущениями могут не наблюдаться явные клинические признаки боли. У человека открытый перелом вызывает сильную боль и страх, поэтому следует исходить из того, что и животные испытывают такие же ощущения. Для ослабления боли необходимо применять наркотические анальгетирующие средства. Хорошая аналгезия достигается при помощи буторфанолола (Торбуджесик, *Fort*; в дозе 0,2–0,4 мг/кг внутривенно или внутримышечно), бупренорфина (Бупренекс, *Norwich Eaton*; в дозе 0,01 мг/кг внутривенно или внутримышечно) и оксиморфона (Нуморфан, *Dupont*; 0,05–0,01 мг/кг внутривенно или внутримышечно). Оксиморфон целесообразнее применять при сильной боли. Фентанил в форме кожного пластыря является отличным средством обеспечения аналгезии, которая позволяет избежать повторных инъекций.

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РАНЫ

Пациенты с открытыми переломами часто вынуждены долго оставаться в стационаре. Им делают различные хирургические операции и дают дорогостоящие лекарственные вещества. Поэтому перед началом радикальной обработки раны и принятием мер к заживлению перелома необходимо подробно проинформировать хозяина о предполагаемом прогнозе и стоимости лечения. Очень важно, чтобы врач довел до сведения клиента варианты лечения и прогноз на удачный исход таким образом, чтобы хозяин животного понял ситуацию и принял рациональное реалистическое решение для себя и своего питомца. Следует в письменном виде предоставить клиенту информацию о предполагаемых расходах и методах лечения. В некоторых случаях вынужденной альтернативой может быть ампутация конечностей. Радикальную хирургическую обработку места открытого перелома следует проводить как можно быстрее, желательно в течение 6–8 часов после получения травмы. Этот период считается «золотым временем», в течение которого рана остается загрязненной, но микроорганизмы еще не начали размножаться и распространяться на прилегающие ткани. Если состояние пациента еще недостаточно стабильно для проведения анестезии, первоначальную санацию раневой полости можно провести с использованием местного анестезирующего средства или регионарной анестезии, например, эпидуральной анестезии. Можно также прибегнуть к нейролептанальгезии.

Хирургическую подготовку и удаление крупных частиц инородных веществ или остатков органических веществ можно провести в кабинете для подготовки к операции, однако радикальную хирургическую обработку раны выполнять в операционной. Возбудителями большинства инфекций при травмах опорно-двигательного аппарата являются микроорганизмы, попадающие в раневую полость уже в самой лечебнице, поэтому большое значение имеет строгое соблюдение требований антисептической обработки. Для предотвращения загрязнения раны выстригаемой шерстью раневую полость можно

Таблица 2. Порядок обследования и лечения пациентов с открытыми переломами

Оценка состояния пациента и обработка ран, представляющих угрозу для жизни
Остановка кровотечения
Наложение стерильной повязки и биндажа на этапе стабилизации состояния пациента
Оценка состояния сосудов и нервов конечностей
Первичный бактериологический анализ пробы, взятой из глубины раны
Начало антибиотикотерапии
Обезболивание
Получение рентгенограммы
Радикальная хирургическая обработка раны и фиксация перелома, по возможности, в течение 6–8 часов

смазать водорастворимым гелем. При хирургической обработке раны конечность отграничивают от туловища и операционного стола водонепроницаемым экраном для предотвращения попадания загрязненной жидкости в операционное поле.

Целью хирургической обработки раны является очищение загрязненной раневой полости. При этом удаляют все инородные тела и загрязненные или мертвые ткани. Однако следует избегать излишнего иссечения мягкой ткани и подрезания краев раны. Предпочтительным является метод острого иссечения. Надежными ориентирами для определения жизнеспособности мышечной ткани является ее способность кровоточить, консистенция и сократительная способность. Для оценки жизнеспособности мышечной ткани часто используется ее цвет, однако он является достаточно плохим критерием, поскольку в значительной степени зависит от освещения. В случае сомнения в жизнеспособности ткани лучше ее не затрагивать. При необходимости ее можно будет удалить во время второй операции. При хирургической обработке кости действуют следующие правила. Если кость не соединена с мягкой тканью и не имеет большого значения для реконструкции места перелома, ее иссекают. Если кость не имеет соединения с мягкими тканями, но имеет большое значение для реконструкции перелома, ее следует сохранить. Любую кость, хорошо соединенную с мягкими тканями в месте перелома, необходимо сохранить.

Раны промывают несколькими литрами изотонического солевого раствора или 0,05%-ным раствором хлоргексидина. Для промывания можно использовать и водопроводную воду, однако это не рекомендуется, поскольку такая вода является гипотонической и может вызвать более серьезные повреждения на клеточном уровне. Не существует достаточных подтверждений инкорпорирования антибиотиков в промывную жидкость у собак и кошек. Целесообразно использовать пульсирующую систему промывания. Кроме того, для промывания можно использовать шприц объемом 35 мл и иглу размером 18 G. Пули, извлеченные из огнестрельных ран, следует сохранять на случай возможных судебных разбирательств в будущем. Бактериологическое исследование пробы, взятой из глубины раневой полости, лучше проводить в конце, а не в начале операции, так как практика показывает, что этот метод в большей степени позволяет выделить более позднюю инфекцию.

ЗАЖИВЛЕНИЕ ПЕРЕЛОМА

Фиксацию перелома необходимо произвести как можно быстрее, желательно при первоначальной хирургической обработке раны. Если планируется провести фиксацию немедленно, после хирургической обработки раны необходимо заменить простыни, закрывающие операционное поле, оборудование, халат и перчатки хирурга. Жесткая стабилизация перелома улучшает самочувствие пациента, усиливает кровоснабжение тканей, ускоряет заживление раны и повышает устойчивость к инфекции.

Для заживления перелома можно использовать различные методы. Обычно после хирургической обработки раны открытые переломы первого типа обрабатывают так же, как и закрытые переломы. Меры по заживлению открытых переломов второго и третьего типа необходимо продумывать более тщательно. Внешнее сопоставление костных отломков при помощи шин и гипсовых повязок применяется редко, поскольку это ухудшает возможность ухода за раной и, как правило, не обеспечивает достаточной стабилизации. По возможности следует избегать использования внутрикостных спиц, поскольку они ухудшают медуллярное кровообращение, могут способствовать распространению бактерий через модулярную полость и, кроме того, сами по себе не обеспечивают жесткую стабилизацию. Можно использовать винты для остеосинтеза и металлические пластинки для скрепления костных отломков, однако наложение крупного металлического инородного тела на место перелома имеет свои недостатки. Имплантаты усиливают распространение бактерий, поскольку поверхности покрываются гликолипидом, способствующим развитию *Staphylococcus spp.* и других грамположительных микроорганизмов. Кроме того, при установке металлических пластинок для скрепления костных отломков необходимо выполнить многочисленные хирургические манипуляции, что также разрушает сосудистую сеть. Несмотря на эти недостатки, жесткая фиксация при помощи металлической пластинки и винтов для остеосинтеза обычно приводит к заживлению переломов без осложнений.

Средством выбора обычно является накостный остеосинтез, поскольку фиксирующие стержни можно установить на достаточном расстоянии от поврежденных тканей и обеспечить жесткую стабилизацию. Метод накостного остеосинтеза является экономичным, вполне доступным и не требует специального оборудования. Визуализацию и обработку раны можно обеспечить по мере необходимости. Не так давно врачи получили возможность использовать аппарат Илизарова для накостного остеосинтеза. Этот аппарат может сыграть особенно важную роль в лечении таких пациентов, поскольку он предусматривает использование небольших вытягивающих стержней.

Для заживления многих открытых переломов показано использование аутогенных трансплантатов кост-

ной ткани, поскольку очень часто встречаются дефекты кортикального слоя, и такие переломы могут заживать медленно из-за повреждения сосудов и мягких тканей. Трансплантация губчатой костной ткани способствует заживлению кости за счет остеокондуктивных, остеиндуктивных и остеогенных свойств. Инфицирование трансплантатов губчато-костной ткани происходит лишь в редких случаях. Даже в случае инфекции они подвергаются только безопасному влажному (колликвационному) некрозу. Во избежание загрязнения места взятия трансплантата необходимо пользоваться отдельным набором инструментов и перчаток. При сильном повреждении сосудов в раневой полости взятие костного трансплантата следует отложить на 1–2 недели. Это даст возможность достаточного разрастания грануляционной ткани, что обеспечит адекватное кровоснабжение трансплантата. Если трансплантация проводится не сразу, разрез необходимо, по возможности, делать по неповрежденной ткани. Известны случаи удачной пересадки аллотрансплантатов кортикальной ткани при открытых переломах. Однако этот метод не рекомендуется использовать из-за опасности секвестрации и резорбции. Возможно, что в будущем найдет применение метод пересадки аутогенных трансплантатов васкулярной костной ткани путем микрохирургической операции.

ЗАКРЫТИЕ РАНЫ

Рану закрывают в том случае, если после хирургической обработки раневая полость достаточно снабжается кровью по кровеносным сосудам и может быть закрыта без натяжения. Для дренирования внутритканевой полости ушитой раны устанавливают закрытые отсасывающие дренажи (с активной аспирацией), соблюдая при этом требования антисептической обработки. Как правило, более серьезные открытые переломы второго и третьего типов необходимо обрабатывать, как открытые раны. В этих случаях заживление раны происходит замедленным первичным или вторичным натяжением. В случае сомнения лучше оставить рану открытой.

Литература

- Anson LW: Emergency management of fractures. In: Slatter D, ed: Textbook of Small Animal Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 1603. *A review of emergency management of both open and closed fractures.*
- Egger EL: Emergency treatment of musculoskeletal trauma. In: Bright RM, ed: Surgical Emergencies. New York: Churchill Livingstone, 1986, p 175. *A review of emergency management of trauma to the musculoskeletal system, including bones, joints, muscle, and the central nervous system.*
- Tillson DM: Open fracture management. Vet Clin North Am Small Anim Pract 25:1093, 1995. *A recent review of emergency management of open fractures.*

Острая почечная недостаточность

Денис Э. Эллиот

Лэрри Д. КАУГИЛЛ

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ

Острая почечная недостаточность является клиническим синдромом, проявляющимся вследствие внезапного снижения функции почек или диуреза с последующей азотемией и нарушениями регуляции водного электролитного баланса, а также кислотно-основного равновесия. Причиной острой почечной недостаточности могут быть различные факторы. Обычно в соответствии с объектом, интенсивностью и продолжительностью воздействия их классифицируют как *факторы преренального происхождения, факторы внутривисочечного паренхиматозного происхождения и факторы постренального происхождения* (таблица 1). Почечная недостаточность преренального происхождения представляет собой функциональное (физиологическое) снижение клубочковой фильтрации вследствие недостаточного почечного кровотока, недостаточного давления перфузии или нарушения сосудистого сопротивления почек. На первоначальном этапе недостаточность преренального происхождения не связана с морфологическими повреждениями почек и является полностью обратимой при условии коррекции основных гемодинамических аномалий. Недостаточность преренального происхождения часто является осложнением, связанным с другими заболеваниями, при которых происходит нарушение внеклеточного объема или системной гемодинамики. Острая недостаточность внутривисочечного происхождения является следствием морфологического повреждения сосудистой сети, клубочков эпителия по-

чечных канальцев или интерстициальной ткани почек. Внутривисочечное повреждение паренхимы может развиваться при длительных гемодинамических аномалиях и ишемии, вызывающих острую недостаточность преренального происхождения, системных заболеваниях, оказывающих воздействие на почки, инфекциях или вследствие воздействия экзогенных факторов (токсины) на почки. При острой недостаточности постренального происхождения отмечается закупорка мочевыводящих путей или нарушение мочеиспускания с последующим накоплением в организме продуктов выделения, выводимых вместе с мочой. При своевременной диагностике и коррекции постренальной азотемии уремия излечивается без повреждения почек. Острая недостаточность внутривисочечного происхождения является наиболее серьезной формой почечной недостаточности, и именно этому вопросу будет уделено основное внимание в данной статье.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Все симптомы острой почечной недостаточности или известные ишемические и нефротоксические модели этого синдрома нельзя объяснить каким-либо одним рядом последовательных событий. Однако понимание преобладающих патофизиологических механизмов полезно для выработки профилактических мер и определения терапии острой почечной недостаточности внутривисочечного происхождения. После ишемического и нефротоксического поражения почки афферентное сужение артериол

Таблица 1. Причины острой почечной недостаточности

Преренального происхождения			
Застойная сердечная недостаточность	Травма	Гипоальбуминемия	Обезвоживание
Гиперадренокортицизм	Хирургическая операция	Тепловой удар	Анестезия
Гиповолемический шок	Геморрагический шок	Гипотензивный шок	Септический шок
Внутривисочечного происхождения			
Нефротоксины			
Этиленгликоль	Цисплатин	Нестероидные противовоспалительные препараты	Гемоглобинурия
Аминогликозиды	Препараты для контрастной рентгенографии	Тяжелые металлы	Миоглобинурия
Амфотерицин В	Змеинный яд		
Гемодинамические факторы			
Гиповолемический шок	Острая сердечно-сосудистая недостаточность	Гипотензивный шок	Хирургическая операция
Геморрагический шок	Септический шок	Анестезия	
Другие заболевания			
Гиперкальциемия	Риккетсиозные инфекции	Лимфома	Травма
Лептоспироз	Пиелонефрит	Сердечно-сосудистая недостаточность	Гломерулонефрит
Постренального происхождения			
Двусторонние почечные конкременты	Конкременты в мочепускающем канале	Внеполостная обструкция	Разрыв путей оттока
Двусторонние мочеточниковые конкременты	Неоплазия мочепускающего канала	Заболевание предстательной железы	

может быть индуцировано повышенной адренергической активностью, выделением вазоактивных веществ (тромбоксан, эндотелин, фактор, активирующий тромбоциты), повреждением и опухолью клеток капилляров эндотелия или канальцев, а также внутрисосудистым свертыванием. Возникающая вследствие этого недостаточная перфузия приводит к клеточной гипоксии, истощению запасов аденозинтрифосфата, а также к нарушению механизма перемещения веществ в клетках и обмена веществ, что вызывает повреждение мембраны и некроз эпителия канальцев. С другой стороны, при сильном расширении эфферентных артерий происходит снижение гидростатического капиллярного клубочкового давления и скорости клубочковой фильтрации, в результате чего уменьшается диурез и снижается регуляция реабсорбции растворенных веществ и воды.

И токсические, и ишемические поражения почек могут нарушить целостность выстилки эпителия, когда фильтрат просачивается назад в интерстициальную ткань и околоканальцевые капилляры, вследствие чего диурез остается низким. Дальнейшее снижение тока жидкости в канальцах происходит при обтурации канальца продуктами распада клеток и мочевыми цилиндрами. При закупорке канальцев дополнительно повышается внутриканальцевое давление, в результате которого происходит набухание клеток и отек интерстициальной ткани и ухудшаются обратный отток и фильтрация. При коррекции этих аномалий можно восстановить ток жидкости в канальцах, однако поврежденный эпителий канальцев может оказаться неспособным регулировать гомеостаз жидкостей и растворенных веществ, вследствие чего усиливаются аномалии водного баланса (полиурия), а также электролитного баланса и кислотно-основного равновесия.

ПЕРВИЧНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ В КЛИНИКЕ

При острой почечной недостаточности отмечается внезапное начало (в течение нескольких дней) анорексии, вялость, рвота и диарея. Дополнительными симптомами являются неприятный запах из ротовой полости, атаксия, приступы судорог, интоксикация, недавно перенесенная травма, различные заболевания (воздействие лекарственных средств), а также олигурия-анурия или полиурия. Если анамнез не содержит сведений о воздействии токсинов, это не исключает возможности нефротоксикоза. Кроме того, не следует недооценивать влияние применяемых одновременно терапевтических средств, таких как фуросемид, ингибиторы фермента, преобразующего ангиотензин, а также антимикробных и антибластомных препаратов, применяемых для лечения уже имеющихся заболеваний. Клинические признаки — неспецифические. К ним относятся депрессия, вялость, слабость, дрожание мышц, ступор или приступы судорог. Состояние животных с олигурией-анурией примерно такое же, как и у пациентов без олигурии, в том числе при полиурии.

При первичном объективном обследовании могут быть диагностированы обезвоживание, гипертермия, язвы языка или ротовой полости, некроз края языка, инъекция склеры, тахипноэ и брадикардия. Необходимо выполнить пальпацию брюшной полости. Как правило, при этом выясняется, что почки увеличены, набухли и болезненны. Боль в животе, вызванную отеком, опухолью и

воспалением почек, следует отличать от других причин «острого живота», таких как панкреатит, перитонит и непроходимость кишечника. У животных с азотемией постренального происхождения может наблюдаться вздутие мочевого пузыря. При проведении инфузионной терапии перед обследованием у пациента могут отмечаться хемоз, периферический отек или отек легких, а также при аускультации грудной клетки прослушиваться сильные звуки дыхания, свидетельствующие о слишком большом объеме жидкости. При острой почечной недостаточности у животных, не имеющих других серьезных заболеваний, физическое состояние в целом нормальное, шерстный покров и кожа здоровые.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Следует отличать недостаточность внутрипочечного происхождения от почечной недостаточности прerenального и постренального происхождения, а также учитывать другие одновременно действующие факторы прerenального и постренального происхождения. При сильном обострении основного хронического заболевания почек необходимо диагностировать протекающую одновременно азотемию прerenального происхождения и острую почечную недостаточность внутрипочечного происхождения. Азотемия при удельном весе мочи более 1030 ед. у собак и 1035 ед. у кошек свидетельствует о воздействии факторов прerenального происхождения. Азотемия при недостаточной концентрации мочи (удельный вес от 1007 до 1029 ед. у собак и 1034 ед. у кошек) или изостенурия подтверждает диагноз «острая почечная недостаточность внутрипочечного происхождения». Однако уменьшение концентрации мочи может происходить при различных формах прerenальной азотемии, например, гипoadренокортицизме или уже имеющихся заболеваниях почек, а также после применения диуретиков. После коррекции объема жидкости и восстановления кровяного давления и почечной перфузии прerenальная азотемия быстро излечивается. Прerenальную азотемию можно отличить от острой почечной недостаточности внутрипочечного происхождения по значению частичного выведения натрия, которое не превышает 1%. Однако в ветеринарной практике показатели выведения натрия используются редко. Поэтому более целесообразно проводить тщательное клиническое обследование с использованием других параметров. При азотемии постренального происхождения обычно отмечаются странгурия, дизурия или анурия, а также клинические признаки сильного вздутия мочевого пузыря или асцита. Затруднения при введении мочевого катетера свидетельствуют о закупорке мочеточникового канала. Истечение мочи может быть связано с симптомами гематурии, припухлости паха или брюшины, боли или асцита. Если концентрация калия, креатинина или мочевины в абдоминальной жидкости превысит концентрации этих веществ в сыворотке, это свидетельствует о скоплении мочи в брюшине. Для определения места закупорки путей оттока у животных с постренальной азотемией рекомендуется воспользоваться методом ультразвуковой эхографии, а также обычной и контрастной рентгенографии (экскреторная пиелоуретрография, цистография с двойным контрастированием или ретроградная уретрография).

Острая почечная недостаточность связана с гиперкалиемией, гипокальциемией, проявляющимися в различ-

ной степени, умеренным или сильным метаболическим ацидозом, гиперфосфатемией и азотемией. Вследствие накопления фосфата, сульфатов и других органических кислот происходит увеличение расстояния между анионами. Анализ мочи показывает протеинурию, глюкозурию и активный осадок, включающий зернистые и клеточные цилиндры, эритроциты, лейкоциты, клетки эпителия, микроорганизмы или кристаллы, в зависимости от основной причины почечной недостаточности.

Почки животных с острой почечной недостаточностью на обзорных рентгенограммах могут выглядеть нормальными или увеличенными. Уменьшенный размер и неправильная форма почек в большей степени свидетельствуют о хронической почечной недостаточности. Рентгенограммы необходимо внимательно изучить на предмет возможного обнаружения конкрементов и гипертрофии предстательной железы. Ультразвуковая эхография почек дополняет данные объективного и рентгенографического исследования их структуры. Обычно почки выглядят увеличенными в размере при хорошо сохранившемся соединении коркового и мозгового вещества. Слой коркового вещества обычно увеличен и дает относительно большее эхо по сравнению с мозговым веществом печени, селезенки и почек. Слишком сильное отражение ультразвука от коркового вещества почек дает достаточно оснований для предположения, что причиной интоксикации является этиленгликоль. Расширение почечных лоханок может наблюдаться при закупорке мочевыводящих путей, пиелонефрите или вследствие инфузионной терапии.

Чрескожная биопсия почек позволяет подтвердить диагноз острой почечной недостаточности внутрипочечного происхождения и установить ее причину, степень, потенциальные возможности коррекции. Однако на первом этапе обследования или для принятия решения относительно курса терапии проведение биопсии показано лишь в отдельных случаях. Методы чрескожной биопсии почек в целом безопасны. Однако они могут повысить вероятность летального исхода и замедлить проведение радикальной терапии, например, гемодиализа. При проведении поддерживающей терапии состояние многих животных с острой почечной недостаточностью улучшается, а функция почек восстанавливается вне зависимости от постановки окончательного диагноза. Чрескожная биопсия почек показана в том случае, если можно с достаточным основанием исключить диагноз токсического или ишемического заболевания почек. Данный метод используют для контроля специфических терапевтических мероприятий, диагностики основного хронического заболевания или определения возможности коррекции повреждения почек в течение курса терапии.

Дополнительными диагностическими исследованиями с целью определения причины расстройства являются анализ токсина на этиленгликоль, гликолевую кислоту и гентамицин, а также анализ сывороточной пробы на лептоспироз.

ТЕРАПИЯ

Лечение острой уремии включает устранение основной причины или причин повреждения почек, а также действующих факторов риска (лекарственные препараты, неадекватная гемодинамика, сопутствующие заболевания);

коррекцию обусловленной уремией интоксикации, а также нарушений водного, электролитного баланса и кислотно-основного равновесия; достижение адекватного мочеобразования; обеспечение искусственного кормления на период до восстановления функции почек. Если не начать вовремя соответствующий курс терапии, это может усилить поражение почек, сделать патологический процесс необратимым и поставить под угрозу исход лечения. Не всегда возможно идентифицировать основную причину или причины острой почечной недостаточности. При попадании в организм токсина сразу после поступления пациента следует вызвать рвоту или промыть желудок. Для абсорбции остаточного токсина в качестве вспомогательного средства после промывания желудка следует использовать активированный уголь в форме суспензии. Следует принять меры для предотвращения дальнейшего повреждения почек, а также отказаться от применения потенциально нефротоксических лекарственных препаратов. При подозрении на септицемию, пиелонефрит или лептоспироз необходимо начать соответствующий курс парентеральной антибиотикотерапии. Перед началом постоянного применения антибиотиков необходимо изучить возможность усиления их действия или токсического действия вследствие снижения почечного клиренса.

Коррекция нарушений водного баланса

Как правило, у животных с острой почечной недостаточностью отмечается обезвоживание и гиповолемия вследствие анорексии, рвоты и диареи. Необходимо произвести оценку первичного дефицита жидкости на основании массы тела, тургора кожи, а также значений гематокрита, протеина плазмы, времени обратного наполнения капилляров, артериального кровяного давления, частоты пульса и центрального венозного давления. Объем замещающей жидкости, вводимой с целью восстановления водного баланса, определяется умножением оценочного удельного значения дефицита жидкости на массу тела в килограммах. Недостаток жидкости можно скорректировать за счет введения обычного солевого или равновесного полиионного раствора в течение 4–6 часов. Для восполнения кровопотерь и восстановления внутрисосудистого объема, кровяного давления и гематокрита производят переливание крови совместимой группы. Необходимо продолжать введение жидкости для достижения некоторого (3–5% массы тела) увеличения объема (равновесные растворы электролита), а также замещения незаметных потерь (5%-ный водный раствор декстрозы в дозе 20–25 мл/кг в сутки) и продолжающихся потерь в мочевыводящих путях и желудочно-кишечном тракте (равновесный раствор электролита). Для восстановления первичного дефицита жидкости и начала диуреза использовать 5%-ные растворы декстрозы, как правило, нецелесообразно и неэффективно.

Состояние водного баланса следует определять регулярно на основании изменений массы тела и соответствующих параметров (см. выше) для определения курса инфузионной терапии. При олигурии или анурии животные не способны к выведению избыточного объема жидкости, поэтому следует избегать вливания слишком большого количества жидкости. Аналогичные меры предосторожности необходимо предпринимать при сердечно-

сосудистой недостаточности, когда возникает опасность слишком большой нагрузки на систему кровообращения. При избыточном введении жидкости могут отмечаться хемоз, серозные выделения из носовой полости, системная гипертензия, подкожные отеки, асцит, выпот в плевральную полость, отек легких и повышение центрального венозного давления (более 12 см вод.ст.). Серьезным и потенциально опасным для жизни осложнением при этом может быть гиперволемиа. Коррекция этого осложнения затруднена или невозможна. В таких случаях продолжение инфузионной терапии противопоказано. Для уменьшения объема жидкости может потребоваться применение диуретиков или проведение диализа. Потребность в поддерживающих растворах определяется в зависимости от постоянных потерь (с мочой, рвотой, калом), которые замещаются изонатриевыми растворами, а также незаметных потерь жидкости, для возмещения которых перорально или парентерально вводят 5%-ный раствор декстрозы.

Коррекция нарушений кислотно-основного равновесия и электролитного баланса

Наиболее часто встречающимися осложнениями при острой почечной недостаточности являются острый метаболический ацидоз и гиперкалиемиа, угрожающая жизни пациента. Однако в зависимости от основной причины и степени проявления таких симптомов, как рвота, диарея и расстройство дыхания, могут развиваться первичные или смешанные нарушения кислотно-основного равновесия и концентрации калия. Выбор курса терапии следует определять на основе значения бикарбоната сыворотки (или общего объема двуокиси углерода), кислотно-основного баланса крови, содержания калия в сыворотке, а также данных ЭКГ. Если значение бикарбоната сыворотки ниже 15 мЭкв/л, для устранения метаболического ацидоза следует применять бикарбонат натрия. Нужный объем бикарбоната (в миллиэквивалентах) определяют по формуле: масса тела (кг) $\times$ 0,3 $\times$ недостающий объем бикарбоната. Половину рассчитанного таким образом объема вводят путем медленного внутривенного вливания в течение 20–30 минут, а остальную часть — внутривенно вместе с растворами для внутривенного вливания в течение 4–6 часов. После первичного замещения необходимо вновь определить значение бикарбоната в сыворотке или состояние кислотно-основного баланса крови. Это позволит определить необходимость дополнительной терапии для восполнения дефицита бикарбоната. У большинства животных с острой почечной недостаточностью и олигурией или анурией постоянная потребность в бикарбонате натрия для компенсации выработки метаболических кислот составляет около 80–90 мг/кг в сутки. Введение бикарбоната натрия может усилить метаболический алкалоз и увеличить содержание натрия, способствовать снижению концентрации ионизированного кальция и индуцировать парадоксальный церебральный ацидоз и отек мозга.

Прогрессирующими электрокардиографическими признаками гиперкалиемиа являются брадикардия, уменьшение амплитуды зубца Р, увеличение интервала PR, пиковые или двухфазные зубцы Т, а также расширение комплекса QRS. Тяжелая гиперкалиемиа вызывает синусовидные комплексы QRS, собственно желудочко-

Таблица 2. Коррекция гиперкалиемиа при острой почечной недостаточности

Терапия	Механизм действия
Слабая гиперкалиемиа ($\leq 6,0$ мЭкв/л)	
Внутривенное введение растворов (0,9%-ный солевой раствор, лактатный раствор Рингера)	Увеличение объема плазмы, разбавление K^+ , а также увеличение скорости клубочковой фильтрации и выведения калия
Умеренная гиперкалиемиа (6,0–8,0 мЭкв/л)	
Бикарбонат натрия	Перемещение калия во внутриклеточное пространство в обмен на ионы водорода
Медленное внутривенное введение в течение 20 минут в дозе 1–2 мЭкв/кг	
Декстроза (20–50%)	Внутривенное введение декстрозы стимулирует секрецию инсулина. Инсулин вместе с декстрозой способствует поступлению калия в клетки через клеточную оболочку
Внутривенное болюсное введение в дозе 1,5 г/кг	
Обычный инсулин и декстроза (20–50%)	Инсулин вместе с декстрозой способствует поступлению калия в клетки через клеточную оболочку
Инсулин в дозе 0,1–0,25 ед./кг и декстроза в дозе 1–2 г/ед., внутривенно	
Выраженная гиперкалиемиа ($\geq 6,0$ мЭкв/л)	
Глюконат кальция (10%)	Специфический антагонист кардиотоксического действия калия
В течение 10–15 минут в дозе 0,5–1,0 мл/кг; при введении необходим контроль посредством ЭКГ	

вые комплексы, а также желудочковые экстрасистолы, которые могут прогрессировать в сторону фибрилляции желудочков или асистолии. При проявлении таких серьезных электрокардиографических симптомов требуется немедленное вмешательство для предотвращения кардиотоксичности и коррекции гиперкалиемиа. В таблице 2 приводится информация об обычных способах коррекции гиперкалиемиа в соответствии со степенью ее тяжести и клиническими последствиями. Эти методы обеспечивают только кратковременную защиту от аритмии, угрожающей жизни пациента, на период до полного восстановления функции выведения калия через почки или уменьшения объема калия путем диализа.

Коррекция олигурии–анурии

Если после восполнения объема жидкости не удастся обеспечить адекватный диурез, это является признаком серьезного повреждения паренхимы почек. В литературе содержатся рекомендации по использованию ряда терапевтических средств с целью уменьшения степени поражения почек или индуцирования диуреза на начальных фазах острой почечной недостаточности при олигурии или анурии. Данные средства хорошо зарекомендовали себя в экспериментальных условиях при лечении ишемической и токсической острой почечной недостаточности. Однако их эффективность в клинических условиях недостаточно доказана, поэтому эти средства не должны заменять своевременно назначенную инфузионную терапию (Thadhani et al., 1996). Коррекция олигурии или анурии при острой почечной недостаточности в значительной

степени облегчает восстановление водного, электролитного баланса и кислотно-основного равновесия. При этом целесообразно использовать диуретики, такие как маннитол и фуросемид, а также сосудорасширяющее средство допамин. Однако вызванные применением этих средств изменения в объеме мочеобразования не всегда сопровождаются улучшением или восстановлением функции почек. Тем не менее, при осторожном подходе использование этих средств не представляет значительной опасности и может способствовать лечению заболевания.

Гипертонический раствор маннитола (10–25%; Осмитрол, *Baxter*) можно медленно вводить животным после восстановления водного баланса с целью улучшения диуреза болюсно внутривенно в дозе 0,5–1,0 г/кг. Маннитол улучшает почечный кровоток и ток жидкости в канальцах, снижает опасность набухания эпителия и закупорки канальцев, а также захватывает свободные радикалы кислорода. При достаточном восстановлении диуреза в течение 30 минут маннитол можно вводить внутривенно непрерывно капельно в дозе 1–2 мг/кг/мин или болюсно объемом 0,5–1,0 г/кг через каждые 4–6 часов в течение следующих 24–48 часов. Если не удастся обеспечить адекватный диурез, можно повторить первоначальную дозу. Однако при гиперволемии или признаках сердечной недостаточности или нарушениях дыхания дальнейшее применение препарата противопоказано.

Фуросемид (*Лазикс, Hoechst*) является сильнодействующим натрийдиуретическим средством, оказывающим умеренное сосудорасширяющее действие на почки, которое используют по отдельности или в комбинации с маннитолом или допамином (*Интропин, Du Pont*, см. ниже) для улучшения мочеобразования. Фуросемид вводят в первоначальной дозе 2–6 мг/кг внутривенно после коррекции существующего дефицита жидкости. Если не удастся обеспечить адекватный диурез в течение 30 минут, рекомендуется повторить первоначальную дозу или ввести препарат в более высокой дозе. Можно также использовать диуретик в сочетании с допamiном. При достижении диуреза дозу повторяют через каждые 6 часов для обеспечения мочеобразования в течение 24–48 часов. Однако необходимо тщательно следить за состоянием водного баланса для предотвращения уменьшения объема и дальнейшего ухудшения гемодинамики почек.

Допамин в дозе 1–3 мкг/кг/мин. внутривенно оказывает на почки сосудорасширяющее действие и может увеличивать почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и выведение через почки натрия (*Lindner et al., 1979; Flancbaum et al., 1994; Conger, 1995*). В более высоких дозах допамин может вызвать сужение кровеносных сосудов почек, тахикардию и сердечную аритмию. Поэтому при острой почечной недостаточности его следует применять в больших дозах только при необходимости поддержания системного кровяного давления. Допамин и фуросемид действуют синергически и увеличивают мочеобразование. В большинстве случаев они более эффективны при использовании в сочетании друг с другом, а не по отдельности. После восстановления диуреза необходимо обратить особое внимание на водный и электролитный баланс.

После восстановления диуреза у некоторых животных отмечается фаза полиурии, что может означать восстановление функции почек. В этой стадии потери жид-

кости и электролитов могут превышать их поступление, что вызывает серьезный дисбаланс и рецидивы уремии, если не учитывать увеличение мочеобразования при оценке потерь. Гипокалиемию может развиваться на стадии полиурии как реакция на применение диуретиков. Для нормализации содержания калия в сыворотке может потребоваться медленное введение калия (внутривенно в дозе, не превышающей 0,5 мЭкв/кг/ч). Инфузионную терапию необходимо продолжить до стабилизации азотемии, коррекции электролитного баланса и кислотно-основного равновесия, пока животное не будет в состоянии есть и пить. После этого можно постепенно прекращать внутривенное введение растворов или переходить на метод подкожного введения в течение 3–5 дней.

Если диурез не удается восстановить или поддерживать в течение 4–6 дней после возмещения дефицита жидкости и сочетанного применения маннитола и фуросемида или допамина или всех трех указанных препаратов, существует большая вероятность того, что дополнительное введение жидкости или лекарственных средств не будет безопасным или эффективным, поэтому в качестве альтернативы необходимо рассматривать диализ. Перитониальный диализ или гемодиализ требуется в том случае, если консервативное лечение лекарственными средствами не приводит к увеличению мочеобразования или если не удается быстрая коррекция клинических осложнений, связанных с азотемией, гиперкалиемией, нарушением кислотно-основного равновесия и избыточным количеством жидкости (*Cowgill, 1995; Cowgill and Langston, 1996*). Диализ позволяет устранить осложнения выделительной функции, связанные с острой почечной недостаточностью, и стабилизировать состояние животного до коррекции поражения почек и восстановления выделительной функции. Без проведения диализа животные с олигурией–анурией в большинстве случаев умирают прежде, чем удастся восстановить функцию почек. Общими показаниями для диализа являются сильная олигурия или анурия, избыточный объем жидкости, угрожающий жизни, нарушения электролитного баланса или кислотно-основного равновесия, уровень азота мочевины крови 100 мг/дл или более, уровень креатинина сыворотки 10 мг/дл или более или невосприимчивость к лекарственным препаратам в течение более чем 24 часов. Специфическими показаниями являются острые отравления поддающимися диализу токсинами (этиленгликоль) или лекарственными средствами, которые можно эффективно вывести из организма с целью предотвращения или сведения к минимуму интоксикации. Перитониальный диализ можно провести в условиях частной практики. Однако он требует больших усилий, много времени и усложняется возможными неисправностями катетера, истечением диализата, накоплением избыточной жидкости и инфекциями. Метод гемодиализа является эффективным и действенным при коррекции клинических осложнений острой почечной недостаточности.

Искусственное кормление

Период выздоровления при острой почечной недостаточности может быть продолжительным. В это время у животных отмечаются гиперкатаболизм, азотемия, гиперкалиемию, ацидоз и гиперфосфатемия. В настоящее

время потребности собак и кошек с острой почечной недостаточностью в питательных веществах точно неизвестны. Однако логичным будет остановить выбор на высококалорийной диете с умеренным содержанием протеинов и достаточным содержанием калия и фосфата, сравнимой с диетой, требующейся для животных с хронической почечной недостаточностью. Часто встречаются случаи белково-калорийной недостаточности, поскольку поступление белков с пищей уменьшается вследствие анорексии, тошноты и рвоты. На первом этапе целесообразно организовать парентеральное кормление в случае, если животное нормально переносит дополнительный объем жидкости. Парентеральное кормление продолжают, пока не прекратится рвота, после чего можно перейти на имеющиеся в продаже корма для животных с почечной недостаточностью. При плохом аппетите в качестве дополнительного средства можно прибегнуть к парентеральному кормлению через назогастральную или гастростомическую трубку. Обеспечить потребности животного в калориях и белках можно путем энтерального введения имеющихся в продаже по рецепту специальных, смешанных кормов (*Prescription Diet Feline and Canine k/d, Hill's Pet Products; Canine Medium and Low Protein Diet or Feline Low Protein Diet, Waltham*) или специальных жидких питательных растворов.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Для коррекции продолжительной рвоты следует использовать противорвотные средства и одновременно ограничить пероральное введение. Метоклопрамид (Реглан, *Robins*) в дозе 0,01–0,02 мг/кг/ч путем непрерывного введения или в дозе 0,1–0,5 мг/кг внутримышечно или перорально через каждые 8 часов, а также противорвотные средства — производные фенотиазина (например, хлорпромазин [Торазин, *SK-Beecham*; 0,5 мг/кг внутримышечно через 6–8 часов] или прохлорперазин [Дарбазин, *SK-Beecham*; 0,1–0,5 мг/кг внутримышечно или подкожно через 12 часов]) подавляют рвотные центры в центральной нервной системе. Однако следует принять во внимание возможность развития гипотензии при применении производных фенотиазина. Для предотвращения тяжелого эзофагита и язвенного гастрита в период острой азотемии и постоянной рвоты можно использовать одно из лекарственных средств, блокирующих рецепторы гистамина, например, циметидин (Тагамет, *SK-Beecham*; 5–10 мг/кг перорально, внутримышечно или внутривенно через 6–8 часов), ранитидин (Зантак, *Glaxo*; 2,0 мг/кг внутривенно через 12 часов) или фамотидин (Пепцид, *Merck*; 0,5–1,0 мг/кг перорально или внутривенно через 12–24 часа) в сочетании с каким-либо препаратом, обеспечивающим защиту желудочно-кишечного тракта, например, сукральфатом (Карафат, *Marion*; для собак — 1 г/30 кг перорально через 6–8 часов, для кошек — 0,25–0,5 г перорально через 6–8 часов).

Ограничение поступления фосфата с пищей обычно является недостаточным для предотвращения задержки фосфата и развития гиперфосфатемии. Следовательно, может возникнуть необходимость дополнительного применения средств, связывающих фосфат. Вещества, связывающие фосфаты, соединяются с растворимыми фос-

фатами, извлекаемыми из пищи и пищеварительного секрета, образуя нерастворимые комплексы, которые не абсорбируются в кишечнике и усиливают выведение фосфата с калом. Соединения антацида на основе алюминия, например, гидроокись алюминия (Амфогель, *Wyeth-Ayerst*; Alterna-Gel, *J&J-Merck*) или карбонат алюминия (Базгель, *Wyeth-Ayerst*) следует использовать в дозе 30–90 мг/кг в сутки. Указанную первоначальную дозу, определенную опытным путем, делят на несколько кормлений. Для обеспечения эффективности воздействия связывающего средства его необходимо давать животному вместе с пищей. Дозу веществ, связывающих фосфат, можно изменять, пока не будет достигнута стабилизация уровня фосфата сыворотки.

При анемии вследствие взятия слишком большого объема крови, потерь в желудочно-кишечном тракте, уменьшения образования эритропоэтина и снижения продолжительности существования эритроцитов необходимо прибегнуть к переливанию совместимой эритроцитарной массы или рекомбинантного эритропоэтина человека (Эпоген, *Amgen*). Другими осложнениями тяжелой уремии являются стоматит, энтероколит, диарея, васкулит, уремическая энцефалопатия и приступы судорог, а также уремический пневмонит. Методы терапии этих расстройств определяются опытным путем. После коррекции азотемии указанные осложнения проходят. При уремическом стоматите и образовании язв в ротовой полости рекомендуется полоскание 0,1%-ным раствором хлоргексидина. При системной гипертензии может потребоваться гипотензивная терапия для предотвращения отслойки сетчатки и церебрального кровотечения.

ПРОФИЛАКТИКА

Предрасположенность к развитию острой почечной недостаточности определяется уже имеющимися заболеваниями почек, обезвоживанием, сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы или печени, сепсисом, а также применением диуретиков или лекарственных средств, которые могут оказывать нефротоксическое действие. Основным принципом профилактики острой почечной недостаточности является клиническая диагностика такой предрасположенности. Как правило, острую почечную недостаточность можно предотвратить в том случае, если она вызвана длительным периодом гипотензии после анестезии или кровотечения вследствие травмы или хирургической операции. Продолжительность анестезии, по возможности, должна быть минимальной. Среднее значение кровяного давления нужно поддерживать на уровне более 70 мм рт.ст. для сохранения перфузии почек. Кроме того, при помощи равновесного раствора электролитов следует поддерживать слабый диурез растворенных веществ.

Желательно избегать использования таких нефротоксических средств, как аминогликозиды, дисплатин или амфотерицин В. В случае их применения необходимо обеспечить интенсивный диурез растворенных веществ посредством 0,9%-ного хлорида натрия. Фуросемид не следует использовать одновременно с гентамицином, поскольку он усиливает нефротоксичность последнего. Применение маннитола в целях профилактики вместе с растворами для поддержания водного баланса может способствовать увеличению объема и уменьшению

вероятности развития ишемической или нефротоксической острой почечной недостаточности.

ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ И ПРОГНОЗ

Основным отличием между острой и хронической почечной недостаточностью является вероятность выздоровления. Некоторые животные выздоравливают без явных клинических симптомов почечной недостаточности. У других процесс выздоровления остается незавершенным, и в этом случае требуется долговременное лечение хронической недостаточности. При азотемии, вызванной факторами преренального и постренального происхождения, прогноз восстановления функции почек благоприятный в том случае, если удастся определить и устранить основные причины заболевания. При мягких формах острой почечной недостаточности, не сопровождающейся олигурией, полное или частичное восстановление функции почек можно ожидать через 3–6 недель, однако прогноз должен быть осторожным. В случае острой почечной недостаточности, сопровождающейся олигурией, прогноз на выздоровление будет осторожным или неблагоприятным. Признаком выздоровления часто является внезапное начало диуреза и постепенное (обычно — частичное) восстановление функции почек в течение 4–12 недель. Острая почечная недостаточность, сопровождающаяся анурией или осложнениями, связанными с множественной недостаточностью внутренних органов, как правило, приводит к летальному исходу, если не проводить диализ в течение продолжительного периода времени с целью восстановления функции почек. При нарушении функции почек (в особенности у кошек) практически осуществимой альтернативой в настоящее время является их трансплантация (Gregory and Gourley, 1992).

Литература

- Conger JD: Interventions in clinical acute renal failure: What are the data? *Am J Kidney Dis* 26:565, 1995.
- Cowgill LD: Application of peritoneal dialysis and hemodialysis in the management of renal failure. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Lea & Febiger, 1995, p 573. *Discussion of the indications, applications, and complications of peritoneal and hemodialysis in dogs and cats.*
- Cowgill LD, Langston CE: Role of hemodialysis in the management of dogs and cats with renal failure. *Vet Clin North Am* 26:1347, 1996. *Comprehensive discussion of the applications, benefits, and complications of hemodialysis in uremic animals.*
- Flancbaum L, Choban PS, Dasta FJ: Quantitative effects of low-dose dopamine on urine output in oliguric surgical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 22:61, 1994.
- Grauer GF, Lane IF: Acute renal failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1720. *Comprehensive review of the etiology, diagnosis, and management of acute renal failure in dogs and cats.*
- Gregory CR, Gourley RM: Renal transplantation in clinical veterinary medicine. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 870. *Provides a review of patient selection and procedure and complications of renal transplantation.*
- Lane IF, Grauer GF, Fettman MJ: Acute renal failure: Part I. Risk factors, prevention, and strategies for protection. *Compend Cont Ed Pract Vet* 16:15, 1994. *Reviews the pathophysiology, risk factors, early intervention, and prevention of acute renal failure.*
- Lane IF, Grauer GF, Fettman MJ: Acute renal failure: Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *Compend Cont Ed Pract Vet* 16:625, 1994. *Review of the diagnosis and general management of patients with acute renal failure.*
- Lindner A, Cutler RE, Goodman G: Synergism of dopamine plus furosemide in preventing acute renal failure in the dog. *Kidney Int* 16:158, 1979.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: Acute renal failure. *N Engl J Med* 334:1448, 1996. *Review of cause, pathogenesis, and management of acute renal failure in human patients.*

Черепно-мозговая травма

ДЖАСТИН А. ДЖОНСОН

РОБЕРТ ДЖ. МЭРТАФ

Первичные повреждения головного мозга являются прямым следствием травмы. Они возникают вместе с травмой и не поддаются коррекции при помощи медикаментозной терапии. К первичным повреждениям относятся переломы черепа, разрыв кровеносных сосудов, а также разрыв или раздавливание паренхимы головного мозга. Несмотря на то, что эти повреждения могут быть серьезными, в большинстве случаев смерть пациента, оставшегося в живых после первичной травмы, бывает вызвана вторичным повреждением головного мозга. Вторичные повреждения развиваются вследствие анатомических и физиологических изменений, происходящих в результате первичного повреждения. К ним относятся кровотечение, отек мозга, повышение внутричерепного давления,

а также ишемия. Эти изменения происходят в течение нескольких часов или нескольких дней после получения травмы, а их коррекция дает единственную возможность увеличения шансов на успех при лечении лекарственными средствами и хирургическом вмешательстве.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Внутричерепное давление повышается вследствие сильных повреждений (опухоли, отек, гематомы), увеличения внутригрудного или внутрибрюшного давления, а также таких экстракраниальных факторов, как гиперкапния, гипертермия или избыточное количество жидкости, которые вызывают увеличение объема крови, циркулирующей в мозге. Наиболее опасным последствием увели-

чения внутричерепного давления является уменьшение церебрального кровотока. Адекватный церебральный кровоток определяется разницей давления крови, поступающей по артериям, и крови, оттекающей по венам. При увеличении внутричерепного давления до уровня артериального кровяного давления, а также при закупорке венозных и желудочковых путей оттока вследствие набухания паренхимы может прекратиться циркуляция крови в головном мозге, что ведет к ишемии тканей и тяжелым повреждениям клеток.

Здоровый мозг имеет несколько механизмов для предотвращения повышения внутричерепного давления. Одним из них является аккомодация, которая заключается в перераспределении крови и спинномозговой жидкости, в результате чего в черепе остается больше места для набухающих мозговых тканей. При сужении сосудов кровь направляется в венозные синусы и яремные вены, а спинномозговая жидкость реабсорбируется или вытесняется в субарахноидальное пространство и позвоночный канал.

Саморегуляция давления — это способность поддержания постоянного церебрального кровотока в периоды гипотензии или гипертензии за счет изменения диаметра сосудов и цереброваскулярной реактивности. В здоровом мозге церебральный кровоток остается стабильным при самых различных значениях среднего системного артериального кровяного давления (50–150 мм рт.ст.). При уменьшении среднего артериального давления до уровня менее 50 мм рт.ст. происходит расширение сосудов, однако церебральный кровоток уменьшается и становится зависимым от среднего артериального давления. Если среднее артериальное давление остается постоянным, а давление перфузии мозга увеличивается, сужение сосудов мозга приводит к уменьшению общего объема крови, циркулирующей в мозге, а также внутричерепного давления (давление перфузии мозга представляет собой разность между средним артериальным давлением и внутричерепным давлением).

Химическая саморегуляция является реакцией сосудистой сети головного мозга на изменения PaCO_2 , pH, содержания кислорода, кальция, калия и метаболитов арахидоновой кислоты. Наибольшее значение имеет увеличение PaCO_2 , в результате которого происходит расширение сосудов и увеличивается церебральный кровоток. Эта так называемая «реактивность CO_2 » сохраняется, за исключением тяжелых травм мозга. Расширение сосудов также происходит при гипоксемии ($\text{PaO}_2 < 50$ мм рт.ст.). Кроме того, ишемия мозга, развивающаяся при увеличении внутричерепного давления или системной гипотензии, вызывает увеличение системного кровяного давления (рефлекс Кушинга), что может привести к увеличению давления перфузии головного мозга.

Развитие отека мозга значительно способствует увеличению объема мозга и внутричерепного давления. Цитотоксический отек является следствием нарушения обмена веществ на клеточном уровне. Такой отек развивается при ишемии. В отсутствие кислорода уменьшается синтез аденозинтрифосфата и снижается функция механизмов перемещения через мембрану, зависящих от АТФ. Это приводит к накоплению воды и растворимых веществ в нейронах и нейроглии. На цитотоксический отек лекарственные препараты оказывают незначительное действие. Более важное клиническое значение

имеет вазогенный отек, который происходит вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера. Реперфузия ишемических тканей после периода ишемии вызывает образование свободных радикалов и вазоактивных веществ (например, метаболиты арахидоновой кислоты). Свободные радикалы в присутствии железа, выступающего в роли важного кофермента, вступают в реакцию с полиненасыщенными жирными кислотами липидных мембран (включая эндотелиальные клеточные мембраны и непроницаемые соединения). Вследствие этого начинается цепная реакция образования перекисных соединений липидов и повреждается мембрана, что приводит к выходу протеинов и небольших молекул в интерстициальное пространство. Под воздействием градиента осмотического давления, обусловленного этими растворенными веществами, а также гидростатического давления циркулирующей крови вода вытесняется в интерстициальное пространство. На вазогенный отек терапевтические мероприятия оказывают большее воздействие, чем на цитотоксический отек, однако при травмах головы терапия должна быть направлена на предотвращение длительной и сильной ишемии мозга с целью сведения к минимуму вероятности образования отека.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

Оценка состояния нервной системы

При поступлении животного с черепно-мозговой травмой очень важно незамедлительно определить проходимость дыхательных путей и стабильность жизненно важных параметров. Перед диагностикой повреждений нервной системы необходимо вывести пациента из состояния шока и осмотреть его на предмет значительных полостных повреждений. Серьезная травма туловища может вызвать гемодинамическую нестабильность и стать причиной вторичного повреждения головного мозга. При первичном неврологическом обследовании необходимо определить, находится ли пациент в сознании, оценить характер дыхания, размер и реакцию зрачков, движение глаз, а также реакции опорно-двигательного аппарата. По окончании первичного неврологического обследования можно определить методы медикаментозной терапии или хирургического вмешательства (рис. 1). При тяжелых травмах головы неврологическое обследование необходимо повторно проводить через 30–60 минут (таблица 1). При изменениях в состоянии нервной системы следует изменять курс терапии.

Подавление сознания свидетельствует о повреждении головного мозга или активирующей ретикулярной системы ствола мозга. Сознание животного может быть в норме, а может быть угнетенным, в состоянии делирия, ступора или комы. У пациентов, поступающих в состояние комы, обычно отмечаются двусторонние или общие нарушения функции мозга или тяжелая травма ствола мозга. Прогноз в этих случаях осторожный.

Нарушения или изменения характера дыхания при отсутствии серьезной травмы грудной клетки или легких могут свидетельствовать о тяжелом повреждении мозга или нарушении функций нервной системы (снижение нервной деятельности). Центральная гипервентиляция может быть следствием ацидоза или гипоксии мозга, прогрессирующего поражения среднего мозга или образования грыжи палатки моз-

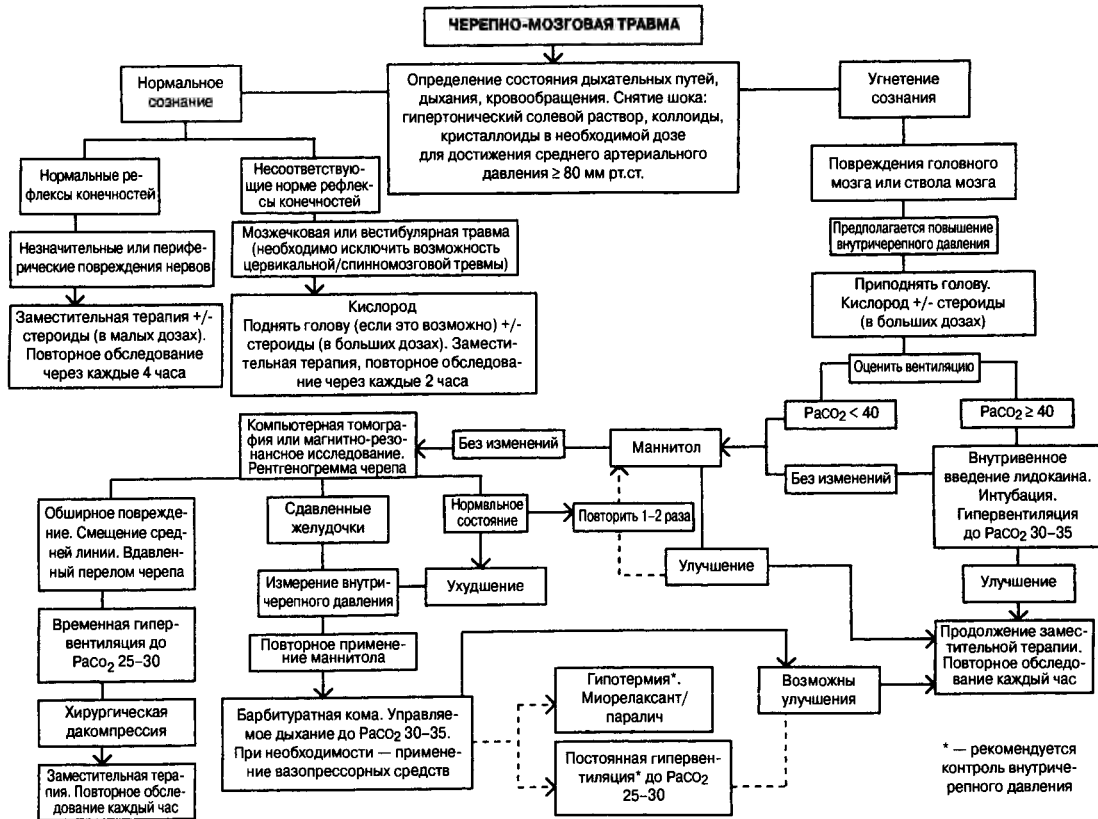


Рис. 1. Алгоритм лечения черепно-мозговой травмы

жечка вследствие увеличения внутричерепного давления. Дыхание Чейна-Стокса представляет собой цикл, состоящий из гипервентиляции, за которой следует апноэ. Такой характер дыхания свидетельствует об уменьшении чувствительности к PaCO_2 и в большинстве случаев связан с повреждением промежуточного мозга. Расстройство координации дыхательных движений характеризуется нерегулярными частотой, ритмом и амплитудой дыхания. Такое дыхание, как правило, свидетельствует о терминальном повреждении ствола мозга; при этом часто отмечаются брадикардия и гипертензия. Прогноз в этих случаях неблагоприятный.

Нормальная реакция зрачков на свет даже при их сужении свидетельствует об адекватной функции рострального ствола мозга, зрительного перекреста, зрительных нервов и сетчатки. При отсутствии данных о травме глаз или синдрома Бернара-Горнера вследствие первичальной травмы отсутствие реакции зрачков обоих глаз, сужение зрачков, мидриаз или асимметрия позволяет предположить повреждение ствола мозга. Если зрачки сначала сужены, а затем расширяются, это является показателем прогрессирующего поражения ствола мозга. Двусторонний мидриаз и отсутствие реакции на свет обычно свидетельствуют о необратимом повреждении среднего мозга или образовании грыжи мозжечка через большое отверстие. Односторонний мидриаз может быть признаком образования односторонней грыжи мозжечка или кровотечения ствола мозга. При повреждении ствола мозга отмечаются аномалии глазо-мозговых рефлексов («глаза куклы»). Однако эти

рефлексы могут также подавляться вследствие повреждения мозга.

При травмах головы, не затронувших спинной мозг, сегментные спинальные рефлексы остаются в норме или усилены. Постуральные рефлексы могут быть снижены. Следствием повреждения мозга или мозжечка может быть ригидность разгибателей конечностей. Опистотонус и переразгибание всех четырех конечностей свидетельствуют о децеребративной ригидности. При ригидности вследствие повреждения мозжечка в различной степени также наблюдается сгибание и выпрямление задних конечностей. При децеребративной ригидности пациент находится в полубессознательном состоянии, реакция зрачков — неадекватная. В то же время при повреждении мозжечка животное может оставаться в сознании. Другими признаками травмы мозжечка могут быть нормальное зрение и пальпебральные рефлексы при отсутствии реакции на угрозу и интенционным дрожании. Децеребративная ригидность свидетельствует об отсутствии соединения между стволом мозга и головным мозгом. В таких случаях прогноз неблагоприятный. При повреждении мозжечка прогноз более благоприятный.

Клиническими признаками увеличения внутричерепного давления являются отек диска зрительного нерва, тошнота, рвота, ослабление реакции зрачков, снижение уровня сознания, изменение походки, нарушение двигательных функций, а также рефлекс Кушинга (увеличение кровяного давления и брадикардия). Снижение нервной деятельности, проявляющееся в прогрессирующей потере сознания, анизокории или миозе, а затем изменении

Таблица 1. Рекомендации по контролю за состоянием пациента после черепно-мозговой травмы

Способ контроля	Частота обследования	Цель	Действия при отклонениях от нормы
Неврологическое обследование	30–60 мин.		При ухудшении состояния необходимо более радикальное лечение лекарственными препаратами или хирургическая операция
Кровяное давление	Постоянно или через каждые 2 часа	Среднее артериальное давление в пределах 80–120 мм рт.ст.	Инфузионная терапия +/- применение вазопрессорных средств при среднем артериальном давлении менее 80 мм рт.ст.
Центральное венозное давление	Постоянно или через 2 часа	5–12 см вод.ст.	При низком центральном венозном давлении — инфузионная терапия
Кислотно-основной баланс крови	1 раз в день, при гипервентиляции — чаще	$\text{PaO}_2 \geq 80$ мм рт.ст. $\text{PaCO}_2 \leq 40$ мм рт.ст.	Дополнительное введение кислорода. При необходимости — интубация и вентиляция. Для снижения внутричерепного давления — вентиляция до достижения значения 30 мм рт.ст. < PaCO_2 < 35 мм рт.ст.
Оксигемометрия пульса (SpO_2)	Постоянно или через 4–6 часов	$\text{SpO}_2 \geq 95\%$	Дополнительное введение кислорода; интубация; вентиляция, если $\text{SpO}_2 < 92\%$
Частота сердечных сокращений и ритм сердца	Постоянно или каждый час	Нормальная частота зависит от размера и вида животного	Коррекция аритмий; при тахикардии обследование на гиповолемию или боль и лечение в соответствии с показаниями
Частота и ритм дыхания	Каждый час	10–25/мин	Интубация и вентиляция
Температура тела	1 раз в день, при отклонении от нормы — чаще	100°–102,5° F	При повышенной температуре необходимо определить причину и использовать холодные растворы, мокрое одеяло, антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты. С целью лечебной гипотермии температура тела должна оставаться в пределах 31–34° C. Повышать температуру следует медленно
Уровень глюкозы в крови	2 раза в день, при отклонении от нормы или при парентеральном кормлении — чаще	В пределах 80–200 мг/дл	При уровне глюкозы менее 80 мг/дл необходимо добавить декстрозу. При гипергликемии (содержание глюкозы в крови более 200 мг/дл) необходимо уменьшить парентеральное введение глюкозы и при необходимости начать введение инсулина
Электролиты	2 раза в день	См. информацию о нормальных лабораторных растворах	При необходимости следует изменить инфузионную терапию
Состояние свертывания крови	1 раз в день		При отклонениях от нормы необходимо ввести свежезамороженную плазму
Гемоглобин	При поступлении, затем 1 раз в день при отклонениях от нормы или кровопотере	Не менее 7 мг/дл	Если содержание гемоглобина составляет менее 7 мг/дл, необходимо переливание эритроцитов
Внутричерепное давление	Через 2 часа	В пределах 5–12 мм рт.ст.	Если внутричерепное давление превышает 20 мм рт.ст., необходимо провести обследование при помощи компьютерной томографии или магнитно-резонансного обследования. Декомпрессия, удаление гематом. При отказе от использования хирургических методов необходимо активизировать лечение лекарственными препаратами

диаметра зрачков (неподвижные зрачки среднего размера или расширенные зрачки), аномалии дыхания, или усиление тонуса разгибателей конечностей являются явными признаками повышения внутричерепного давления. При подозрении на повышение внутричерепного давления необходимо начинать радикальное лечение лекарственными средствами (таблица 2). При ухудшении нервной деятельности, несмотря на радикальное лечение лекарственными средствами, необходимо провести обследование (методом диагностической визуализации) на предмет компрессионных поражений, например, вдавленный перелом или внутричерепная гематома, при которых необходимо хирургическое вмешательство.

Диагностическая визуализация

Рентгенографическое обследование черепа необходимо проводить при любой травме головы. Необходимо обеспечить восстановление места перелома черепа в том случае, если смещение превышает толщину свода черепа. Методы компьютерной томографии и магнитно-резонансного исследования целесообразно применять при травмах головы

для обследования переломов черепа, костных фрагментов в паренхиме, а также внутрипаренхиматозного кровотечения или внепаренхиматозных гематом. У человека компьютерную томографию проводят при любой травме головы из-за высокой вероятности образования субдуральных гематом. Считается, что у собак и кошек субдуральные гематомы образуются редко. Однако результаты исследования мозга травмированных собак и кошек во время операции или при вскрытии показывают, что у этих животных внутричерепное кровоизлияние происходит часто. В 10 из 23 случаев у обследованных животных отмечалось субдуральное кровоизлияние. В большинстве этих случаев животным можно было оказать помощь посредством латеральной трепанации черепа (*Dewey et al., 1993a*). В литературе также описываются случаи как быстрого, так и замедленного развития у собак гематом, которые были удалены в клинических условиях хирургическим путем (*Hopkins and Wheeler, 1991; Dewey et al., 1993b*). Если путем компьютерной томографии или магнитно-резонансного исследования обнаружена субдуральная гематома, целесообразно провести трепанацию черепа для декомпрессии

Таблица 2. Терапевтические средства и методы, используемые при черепно-мозговой травме

Средство, метод	Преимущества	Недостатки
Гипертонический солевой раствор (7,5%) (3–5 мл/кг в течение 5 минут)	Снижение внутричерепного давления, усиление церебрального кровотока Снижение вазомоторных рефлексов и увеличение кровяного давления (восстановление кровяного давления, минутного объема сердца) Улучшение реологических свойств крови, поступление кислорода	Повышение осмоляльности сыворотки Гипернатриемия (следует избегать при дегидратации) Нарушения свертывания
Коллоиды (гетакрахмал, декстраны в дозе 20 мл/кг в течение 24 часов) Маннитол (0,25–1,0 г/кг внутривенно в течение 15 минут)	Уменьшение внутричерепного давления Уменьшение плотности тканей мозга, содержание воды Снижение внутричерепного давления, повышение давления церебральной перфузии, улучшение церебрального кровотока Уменьшение вязкости крови Захват свободных радикалов Уменьшение скорости поглощения кислорода при обмене веществ в мозге	Анафилактические реакции (декстраны) Повышение внутричерепного давления на первоначальном этапе Гипернатриемия, гиперкалиемия Увеличение осмоляльности сыворотки Может накапливаться в тканях мозга и усиливать отек мозга Повреждение нервных клеток в период ишемии становится необратимым Способствует повышению уровня содержания глюкозы в крови, усилению метаболического ацидоза и лактат-ацидоза Уменьшение церебрального кровотока может вызвать ишемию Перемещение крови в серьезно поврежденные участки Снижение поступления кислорода в мозг Угнетение дыхания, миокарда
Кортикостероиды (метилпреднизолон – сукцинат натрия, 30 мг/кг, 15 мг/кг через 2–8 часов – высокая доза) (дексаметазон, 2 мг/кг внутривенно – малая доза) Гипервентиляция (для $PaCO_2$ 30–35 мм рт.ст.)	Ослабление воспалительной реакции на некроз Стабилизация мембраны за счет замедления образования перекисного соединения липида Сужение сосудов приводит к снижению внутричерепного давления	
Барбитураты (пентобарбитал в дозе 5–15 мг/кг до достижения эффекта, затем введение в дозе 0,2–1 мг/кг/ч)	Уменьшение скорости поглощения кислорода при обмене веществ в мозге Снижение внутричерепного давления Увеличение внутриклеточного pH	Уменьшение сосудистого сопротивления и, как следствие, гипотензия Сужение кровеносных сосудов, сброс крови в наиболее пораженные участки Снижение давления перфузии головного мозга (если угол наклона не превышает 30° – минимальное) Образование грыж мозга при повышении температуры тела Нарушения свертывания крови Аритмия сердца Увеличение внутричерепного давления, дрожь (возможна нервно-мышечная блокада)
Поднятие головы	Снижение внутричерепного давления (усиливает венозный отток и отток спинно-мозговой жидкости)	
Искусственное понижение температуры тела (до 31–34 °C)	Уменьшение скорости поглощения кислорода при обмене веществ в мозге Уменьшение некроза головного мозга Снижение внутричерепного давления	

и удаления гематомы. При повышении внутричерепного давления на экране компьютерного томографа видно сдавление желудочков. При асимметрии это может вызвать смещение тканей мозга по отношению к средней линии. Внутричерепная гипертензия маловероятна у пациентов с незначительными повреждениями мозга, а также в том случае, если данные компьютерной томографии не показывают отека головного мозга.

Контроль внутричерепного давления

Метод контроля внутричерепного давления часто используется в лечебных учреждениях при лечении человека. В настоящее время изучается возможность использования этого метода в клинических условиях при лечении собак и кошек. Одним из способов измерения внутричерепного давления является использование внутричерепного (эпидурального, субарахноидального или субдурального) винта, присоединенного к заполненной жидкостью системе с датчиком давления или волоконно-оптическим датчиком в эпидуральном, внутриматочном или внутрижелудочковом пространстве. Нормальным для собак является давление спинномозговой жидкости в пределах 5–12 мм рт.ст. Давление в паренхи-

ме мозга несколько выше этого значения (Bagley, 1996). Действие на нервную систему человека зависит от времени, в течение которого внутричерепное давление пациента превышало значение 20 мм рт.ст. (Saul and Ducker, 1982). В медицинской литературе велись усиленные дискуссии по вопросу о необходимости контроля внутричерепного давления и опасности, связанной с использованием систем контроля. Результаты нескольких исследований, проведенных при лечении болезней человека, показывают, что при измерении внутричерепного давления результаты лечения улучшаются. Однако критики этой теории заявляют, что такие результаты могут быть получены вследствие того, что в процессе лечения большое внимание уделялось улучшению снабжения мозга кислородом, а также контролю за общим состоянием пациента. Измерение внутричерепного давления имеет особенно важное значение в тех случаях, когда состояние нервной системы пациента невозможно определить по неврологическим симптомам в связи с тем, что пациент тяжело травмирован, в результате чего утрачены все контролируемые неврологические функции, или в связи с тем, что для лечения пациента использовались седативные и паралитические средства. При использовании техниче-

ких средств контроля внутричерепного давления могут возникать такие осложнения, как локальный отек, кровотечения, повреждения паренхимы и инфекция.

Другие способы контроля состояния нервной системы

Постоянная оксигеметрия крови в яремной вене зарекомендовала себя надежным методом контроля кровообращения и извлечения кислорода в головном мозге человека. Данный метод является чувствительным и специфическим тестом, позволяющим обнаружить общую ишемию мозга. Эпизоды повторного насыщения кислородом в яремных венах снижают шансы на восстановление нервной деятельности у человека (*Robertson, 1993*). В ветеринарной практике метод оксигеметрии крови в яремной вене недостаточно исследован, однако его целесообразно использовать в некоторых случаях как минимально инвазивный способ контроля оксигенации головного мозга.

Другими способами контроля, которые можно применять в случае черепно-мозговой травмы, являются соматосенсорные вызванные потенциалы (например, вызванные реакции слухового нерва ствола мозга), электроэнцефалография и чресчерепная доплеровская эхография. Эти способы в настоящее время еще не нашли широкого применения в области ветеринарии. В то же время методы электроэнцефалографии и изучения вызванных реакций слухового нерва ствола мозга применялись на практике для констатации смерти головного мозга.

Лечение

При лечении черепно-мозговых травм в настоящее время большее внимание уделяется не дегидратации мозга, а обеспечению доставки кислорода в ткани мозга. Для этого требуется обеспечение адекватного объема циркулирующей крови, системного артериального кровяного давления и способности транспортировки кислорода (см. таблицу 2). Данные одного из исследований, посвященного вопросам лечения черепно-мозговых травм у человека, свидетельствуют о том, что восполнение объема жидкости, активная интубация и механическая вентиляция, а также улучшение контроля за состоянием пациента приводили к уменьшению частоты проявления черепно-мозговой гипотензии и гипоксии на 43%, и в такой же пропорции увеличивались шансы на успех лечения (*Gentleman and Jennet, 1992*).

Необходимо всегда исходить из того, что при травматическом повреждении головного мозга развивается церебральная ишемия, поэтому следует своевременно восстановить объем крови для улучшения ее притока к головному мозгу. В прошлом одним из основных средств, использовавшихся с этой целью, был фуросемид. Это объяснялось способностью данного препарата улучшать диурез и вызывать церебральную (и системную) дегидратацию. Однако в настоящее время его применение не рекомендуется, за исключением тех случаев, когда имеются признаки задержки натрия или воды и необходимо их вывести из организма. При незначительных травмах головы в некоторых случаях достаточно ограничиться введением кристаллоидных растворов. Объем вводимого раствора определяют на основании оценки гемодинамического состояния пациента и кровопотери. Если пациент находится в полубессознательном или коматозном состоянии,

чрезвычайно важно максимально увеличить поступление кислорода и свести до минимума опасность избыточного поступления жидкости. С этой целью лучше всего контролировать центральное венозное давление, системное артериальное кровяное давление (напрямую или косвенно), кислотно-основной баланс крови, температуру тела, частоту сердечных сокращений и ритм сердца (ЭКГ), частоту и ритм дыхания, диурез, а также использовать метод оксигеметрии. Необходимо провести мероприятия по восстановлению состояния нормоволемии или небольшой гиперволемии, поскольку последствия гиповолемии и гипотензии могут быть намного более серьезными, чем последствия избыточного введения жидкости.

Инфузионная терапия

Введение гипертонических и гиперосмотических растворов обеспечивает восстановление минутного объема сердца и системного артериального кровяного давления, одновременно вызывая дегидратацию тканей мозга. Многочисленные опыты, проведенные на животных, показывают, что введение гипертонического солевого раствора (3–5 мл/кг 7,5%-ного раствора NaCl в течение 5 минут) делает шок обратимым, снижает внутричерепное давление, улучшает церебральный кровоток и поступление кислорода, а также увеличивает шансы на выживание при черепной травме (*Prough et al., 1985; Shackford et al., 1992*). При повышении осмотического давления вследствие введения гипертонического солевого раствора жидкость перемещается из интерстициального и внутриклеточного пространства во внутрисосудистое пространство. Таким образом, уменьшается объем эритроцитов и клеток эндотелия в стенках капилляров, следствием чего является улучшение кровотока (реологии). При системной дегидратации вводить гипертонический солевой раствор не следует. Если вводить только гипертонический солевой раствор, то его действие будет непродолжительным (15–60 минут). Для поддержания внутрисосудистого объема рекомендуется применять коллоиды. Коллоидные растворы содержат растворенные вещества с большим молекулярным весом (более 60 000 Д), размер которых превышает диаметр пор большинства капилляров. Это свойство позволяет коллоидам оставаться в сосудистом пространстве и оказывать продолжительное действие. В настоящее время в ветеринарии применяются такие синтетические коллоидные растворы, как гидроксиэтиловый крахмал (Геспан) и декстраны. Стандартная доза составляет 20 мл/кг в течение 24 часов. Коллоидное действие оказывает также введение свежезамороженной плазмы. Этот метод показан при истощении факторов свертывающей системы крови.

Центральное венозное давление необходимо поддерживать на уровне 5–7 см вод.ст. Если при восстановлении адекватного значения центрального венозного давления среднее артериальное давление не составит 80–100 мм рт.ст., может быть показано введение какого-либо сосудосуживающего препарата (например, допамина в дозе 2–10 мкг/кг/мин).

Кислород и вентиляция

Гипоксемия может способствовать расширению сосудов головного мозга и увеличению объема циркулирующей в нем крови, а также повреждению нейронов. Значение

PaO_2 необходимо поддерживать на минимальном уровне 80 мм рт.ст. Пациентам при травме головного мозга дополнительная подача кислорода не повредит. Кислород необходимо подавать дополнительно в том случае, если данные анализа кислотно-основного баланса крови или оксигеметрии показывают, что уровень насыщения кислородом ниже оптимального. Уменьшение содержания кислорода вследствие анемии также оказывает неблагоприятное воздействие на сосудистую сеть головного мозга. Если содержание гемоглобина в крови составляет менее 7 г/дл, может возникнуть необходимость в переливании эритроцитов.

Если система саморегуляции головного мозга функционирует нормально, увеличение содержания PaCO_2 приводит к расширению сосудов мозга, а уменьшение — к их сужению. Гипервентиляция вызывает уменьшение содержания PaCO_2 , в результате чего происходит сужение сосудов мозга, уменьшение объема крови, циркулирующей в мозге, и быстрое снижение внутричерепного давления. Гипервентиляция может уменьшить объем циркулирующей в мозге крови на 36%, а гиповентиляция — увеличить его на 170%. Следовательно, очень важно поддерживать нормальный уровень вентиляции. Гипервентиляция показана не во всех случаях. Вызванное ею сужение кровеносных сосудов может привести к оттоку крови из участков головного мозга с нормально функционирующей системой саморегуляции в более поврежденные участки мозговых тканей, утративших CO_2 -реактивность. Вследствие этого могут усилиться общая церебральная ишемия, а также очаги отека. Постоянная гипервентиляция не рекомендуется. Этот способ следует применять только если травма легких или гиповентиляция вызывают гиперкапнию ($\text{PaCO}_2 > 40$ мм рт.ст.) или если при дополнительном введении кислорода не удастся снять гипоксию. В качестве экстренной меры снижения внутричерепного давления при явном ухудшении функции нервной системы (в частности, при подготовке к радикальной терапии, например, к хирургической декомпрессии) можно несколько раз в течение коротких промежутков времени провести гипервентиляцию для достижения гипоксии ($\text{PaCO}_2 < 30$ мм рт.ст.). В случае принятия решения о начале гипервентиляции для смягчения увеличения внутричерепного давления, которое может произойти в процессе интубации, можно прибегнуть к внутривенному введению лидокаина (2 мг/кг — для собак, 0,25 мг/кг — для кошек). Значение PaCO_2 необходимо поддерживать в пределах 25–35 мм рт.ст. При проведении механической вентиляции необходимо избегать создания положительного конечного давления выдоха, поскольку в этом случае происходит повышение внутригрудного давления, центрального венозного давления, а также, опосредованно, внутричерепного давления.

Поднятие головы

При поднятии головы облегчается венозный отток от сосудистой сети головного мозга, что может способствовать перемещению спинномозговой жидкости в спинальное субарахноидальное (подпаутинное) пространство. Если голова находится в приподнятом положении, кровь приходится качать вверх, поэтому одновременно может отмечаться уменьшение давления церебральной

перфузии и церебрального кровотока, что необходимо предотвратить с целью минимизации вторичного повреждения мозга. При поднятии головы на 30° происходит максимальное гравитационное снижение внутричерепного давления без значительного воздействия на давление церебральной перфузии или церебрального кровотока (Feldman et al., 1992). Также важно предотвратить обструкцию путей венозного оттока вследствие давления на шею (например, подушек, мягких кожухов катетеров).

Маннитол

Маннитол — шестиатомный углевод — оказывает ряд положительных действий при использовании в случае повышения внутричерепного давления и образования отека мозга. Маннитол уменьшает гематокрит и вязкость крови, что ведет к улучшению перфузии мозга, способствует сужению кровеносных сосудов и снижению внутричерепного давления. Под воздействием гипертонического раствора маннитола жидкость перемещается из интерстициальной ткани мозга, вызывая определенное обезвоживание мозга, что также снижает внутричерепное давление. Для поддержания действия маннитола на внутричерепное давление можно одновременно вводить какой-либо коллоидный раствор. Маннитол также захватывает свободные радикалы и может играть определенную роль в ограничении развития вазогенного отека мозга вследствие ишемии тканей. Под воздействием высокого осмотического давления маннитола происходит быстрое увеличение объема плазмы и в результате увеличивается общий объем крови, а также объем крови, циркулирующей в мозге. Следовательно, маннитол можно использовать для восстановления объема. Однако кратковременное (5 минут) увеличение внутричерепного давления при увеличении объема крови, циркулирующей в мозге, может быть опасным для пациентов с постоянно повышенным внутричерепным давлением. У пациентов с серьезными травмами для восстановления объема необходимо сначала ввести гипертонический солевой раствор, а также коллоидный или кристаллоидный раствор. Перед началом применения маннитола может возникнуть необходимость в непродолжительном проведении гипервентиляции. Маннитол следует вводить медленно (в течение 20 минут) для минимизации первоначального увеличения внутричерепного давления. После того как под воздействием маннитола начнется осмотический диурез, его действие на объем крови прекратится и более явными станут положительные действия.

Существует мнение, что введение маннитола может оказать неблагоприятное воздействие на участки головного мозга с поврежденным гематоэнцефалическим барьером. Согласно данной точке зрения, маннитол может проходить сквозь барьер и накапливаться в интерстициальной ткани мозга, изменяя направление перемещения осмотической жидкости и усиливая отек мозга. Эта гипотеза не доказана, и упомянутое действие, по-видимому, может происходить только в случае применения повторных доз или непрерывного вливания. Кроме того, общее положительное действие маннитола, судя по всему, перевешивает опасность развития очагов вазогенного отека. Маннитол наиболее эффективен и безопасен при болюсном введении, а не в виде непрерывного инфузионного

введения. Повторное введение нескольких доз маннитола, а также его непрерывное введение могут привести к гиперосмоляльности сыворотки и способствовать задержке жидкости, особенно при снижении функции почек. Кроме того, существует возможность избыточного диуреза и системной гиповолемии, если не вводить растворы для возмещения потерь. В большинстве случаев вполне безопасным является введение однократных доз маннитола или нескольких болюсов через достаточные промежутки времени. Это оказывает положительное действие на состояние большинства пациентов, что оправдывает применение данного лекарственного средства. Рекомендованная доза составляет 0,25–1,0 г/кг в течение 15 минут, не чаще, чем через 4–6 часов, до улучшения клинического состояния. При подозрении или диагностике значительной церебральной гипертензии методом компьютерной томографии или путем измерения внутричерепного давления можно вводить более высокие дозы (2 г/кг). Не рекомендуется повторное введение таких высоких доз (чаще, чем 2 или 3 раза в сутки), пока не удастся измерить осмоляльность сыворотки: она не должна превышать 320 мОсм/кг.

Кортикостероиды

При лечении травм головы в течение длительного времени использовались глюкокортикоиды. Применение кортикостероидов теоретически выгодно в силу ряда причин. Эти лекарственные препараты стабилизируют лизосомные мембраны и замедляют процесс образования перекисных соединений липидов, тем самым уменьшая потенциальную опасность вторичного повреждения мозга. Глюкокортикоиды также замедляют образование отека мозга и уменьшают воспалительную реакцию. Несмотря на эти преимущества и обнадеживающие результаты, полученные в результате лабораторных исследований, в ходе клинических испытаний не удалось продемонстрировать значительное влияние применения кортикостероидов на восстановление функции нервной системы или на уменьшение смертности у людей с травмами головы. Испытания показали, что кортикостероиды даже усиливают повреждение нейронов в случае ишемии и задерживают ремиелинизацию поврежденных нейронов (*Sapolsky, 1985*). По-видимому, более целесообразно отказаться от кортикостероидов и применять интенсивные меры по улучшению снабжения мозга кислородом и ограничению масштаба вторичного повреждения мозга.

Если кортикостероиды все-таки используются, большое значение имеет правильный выбор времени применения. Применение глюкокортикоидов должно быть направлено на прерывание процесса набухания мозга и увеличения внутричерепного давления. Лабораторные опыты на животных показывают, что применение метилпреднизолона в больших дозах сразу после получения травмы мозга повышает шансы на выживание и успешное завершение терапии (*Hall, 1985*). В ходе клинических испытаний метилпреднизолон давали в больших дозах людям непосредственно на месте получения травмы, и это увеличивало шансы на выживание и восстановление нервной деятельности (*Jane et al., 1982*). Однако ряд исследований, в ходе которых пострадавшим людям давали кортикостероиды после поступления в стационар, подтвердили скорее неблагоприятное воздействие дан-

ного лекарственного средства, проявлявшееся, в частности, в кровотечении в желудочно-кишечном тракте и гипергликемии (*Gudeman et al., 1979*). Прогрессирующая ишемия головного мозга, процесс образования перекисных соединений липидов и, как следствие, формирование отека вскоре после получения травмы головного мозга в большинстве случаев являются необратимыми. Это позволяет предположить, что метилпреднизолон следует применять лишь только в течение первых 6 часов после получения травмы головного мозга, причем не во всех случаях. Рекомендуется следующая схема приема лекарственного средства: сначала 30 мг/кг в форме болюса, через 2 часа также в форме болюса 15 мг/кг, а затем такая же доза через каждые 6 часов в течение 24–48 часов. Однако применение препарата по истечении первоначального 6-часового периода, по-видимому, более не требуется. В качестве альтернативы можно применить разовую дозу натрия — сукцината преднизолона (внутривенно, 5–10 мг/кг) или дексаметазона (внутривенно, 2 мг/кг).

Аминостероиды представляют собой синтетические неглюкокортикоидные стероиды. Они являются сильнодействующими ингибиторами процесса образования перекисных соединений липидов и образуют хелатные соединения с железом. В то же время, они не оказывают неблагоприятных побочных действий, присущих глюкокортикоидам. Эксперименты на животных показали, что применение аминостероидов при травмах головного мозга повышает шансы на благоприятный исход (*Hall et al., 1988*). Однако предварительные клинические испытания, проведенные в гуманной медицине, не подтвердили это предположение.

Барбитураты

Барбитураты можно использовать при травмах головного мозга с целью индуцирования комы, при которой уменьшается церебральный метаболизм и, как следствие, снижается церебральный кровоток и внутричерепное давление. При введении пентабарбитала человеку с постоянно повышенным внутричерепным давлением вероятность летального исхода значительно снижается (*Eisenberg et al., 1988*). Обычно барбитураты не используются в качестве основного средства терапии при повышенном внутричерепном давлении, однако их рекомендуется применять, если пациент не реагирует на обычные методы лечения. Применение барбитуратов может вызвать угнетение функции миокарда или дыхательного центра, а также гипотензию. Кроме того, полная потеря сознания вследствие индуцированной барбитуратами комы лишает врача возможности оценивать степень расстройства функций нервной системы на основе клинических признаков. При лечении домашних животных обычно вводят пентабарбитал в дозе 5–15 мг/кг до достижения эффекта, а затем в виде непрерывного вливания в дозе 0,2–1 мг/кг/ч. В случае индуцирования комы при помощи барбитуратов необходимо провести интубацию пациента, а также достаточно часто анализировать состояние кислотно-основного баланса крови с целью предотвращения гиповентиляции и гипоксемии. Необходимо также следить за системным артериальным кровяным давлением и центральным венозным давлением. Оптимальная продолжительность времени нахождения пациента в

состоянии комы, вызванной барбитуратами, еще не определена, но рекомендуется, чтобы этот период не превышал 24–48 часов.

Экспериментальная терапия

Гипотермия уменьшает скорость поглощения кислорода в ходе церебрального метаболизма и, следовательно, снижает у пациентов с тяжелыми травмами головы внутричерепное давление и церебральный кровоток. Опыты на животных показали, что гипотермия (31–34 °C) улучшает шансы на выживание и восстановление нервной деятельности (Pomeranz *et al.*, 1993; Shiozaki *et al.*, 1993). К неблагоприятным действиям гипотермии относятся сердечные аритмии, нарушения свертывания крови, а также возможность увеличения церебрального кровотока и внутричерепного давления при повышении температуры тела (что может вызвать образование грыжи головного мозга). Дрожь в результате гипотермии может увеличить внутричерепное давление, поэтому в этом случае необходимо использовать миорелаксанты или паралитические средства (Атракуриум, в дозе 0,2–0,5 мг/кг внутривенно, а затем в виде постоянного вливания в дозе 3–8 мкг/кг/мин.). В настоящее время изучается возможность применения метода гипербарической оксигенации для лечения пациентов с травмой головы, однако далеко не все частнопрактикующие врачи имеют оборудование для осуществления этого метода.

Известны несколько методов лечения лекарственными средствами, которые исследовались с целью их применения для предотвращения развития и лечения вторичных повреждений мозга. Моторный нейротрансмиттер глутамат накапливается в постсинаптических пузырьках и выделяется при повреждении мозга или ишемии. При этом он вызывает поступление кальция в клетки и способствует развитию повреждения мембраны, а также выделению свободных радикалов. В настоящее время исследуется возможность применения при травмах головного мозга антагонистов рецепторов глутамата (например, декстрометорфан, нитроглицерин и другие экспериментальные соединения). Диметилсульфоксид захватывает свободные радикалы и тем самым стабилизирует лизосомные мембраны, а также оказывает противовоспалительное действие. Лабораторные опыты на животных показывают, что применение диметилсульфоксида (0,5–1,0 г/кг, внутривенно в течение 30 минут) снижает внутричерепное давление и повышает шансы на благоприятный исход при травмах головы (Karaca *et al.*, 1991). Ацетилцистеин является антиоксидантом. Практика показывает, что его применение повышает шансы на сохранение функции нервной системы и сосудистой реактивности на стадии реперфузии, которая следует за периодом церебральной ишемии (Ellis *et al.*, 1991). Трометамин является слабым основанием и используется в качестве буферного средства при лечении церебрального ацидоза. Практика показала, что трометамин в определенной степени способствует сужению кровеносных сосудов мозга в течение продолжительных периодов гипервентиляции (Muizelaar *et al.*, 1991). Мезилаг дефероксамина (25–50 мг/кг внутримышечно или путем медленного внутривенного вливания) образует хелатные соединения с железом и тормозит реакции образования перекисных соединений липидов. Следовательно, он может играть определенную роль в

предотвращении повреждения вследствие реперфузии на ранних этапах. Все эти средства рассчитаны на предотвращение развития вторичных повреждений мозга, поэтому их необходимо применять в начале лечения.

Искусственное кормление

Практика показывает, что искусственное кормление улучшает и ускоряет восстановление функции нервной системы у человека (Young *et al.*, 1987), поэтому оно должно играть важную роль в лечении всех пациентов с черепно-мозговой травмой. Рекомендуемым способом введения питательных растворов является энтеральное кормление. При достаточном опорожнении желудка через назогастральный зонд следует вводить соединения, богатые пептидами (например, Clinicare, Abbott Laboratories; 40–60 ккал/кг в сутки). При невозможности использования желудочно-кишечного тракта, а также в том случае, если предполагается, что пациент не сможет переносить энтеральное питание в течение 48 часов, необходимо начать парентеральное кормление. У пациентов с травмами мозга средней степени тяжести или тяжелыми травмами, а также с травмами, поражающими несколько систем органов, при нестабильной церебральной перфузии необходимо принять меры для предотвращения гипергликемии. Гипергликемия усиливает анаэробный метаболизм, что может привести к накоплению молочной кислоты и церебральному ацидозу. Если гипергликемия развивается в период парентерального кормления, может быть целесообразным уменьшение скорости введения питательного раствора или применение инсулина.

Поддерживающее лечение

Уход за животным следует организовать так же, как и уход за любым лежащим пациентом. Для предотвращения контрактуры мышц конечностей необходимо проводить физиотерапию. При подозрении на повреждение спинного мозга следует принимать специальные меры. Пациента необходимо переворачивать через каждые 4 часа, чтобы предотвратить развитие ателектаза долей легкого. В целях предотвращения образования пролежней необходимо подстилать мягкий материал. Для глаз необходимо использовать специальный лубрикант с целью предотвращения возникновения язвы роговицы. При использовании механического вентилятора необходимо соблюдать осторожность, чтобы не развилась нозокомиальная пневмония. Для того чтобы пациент не кашлял и не оказывал сопротивления при использовании аппарата искусственной вентиляции легких, при котором неизбежно повышение внутричерепного давления, необходимо обеспечить адекватную седацию.

Высокая температура, боль и приступы судорог могут способствовать повышению внутричерепного давления. При повышении температуры важно определить основную причину. При подозрении на инфекцию (например, кровотечение из слуховых проходов или носовой полости, свидетельствующее об открытых переломах черепа, кровотечение из желудочно-кишечного тракта, рваные раны) необходимо применять антибиотики. При высокой температуре можно использовать нестероидные противовоспалительные средства. При гипертермии используют холодные растворы, мокрые одеяла и пузы-

ри со льдом. Пациенты с множественными повреждениями опорно-двигательного аппарата или переломами черепа, скорее всего, будут испытывать боль, поэтому необходимо обеспечить адекватную анальгезию. При судорогах следует произвести внутривенное введение диазепама (0,25–0,5 мг/кг). Затем для предотвращения судорог используют барбитураты.

Оперативное вмешательство

Подробное описание хирургических методов декомпрессии черепа (снижения внутричерепного давления) можно найти в других источниках (Shores, 1993). Оперативное вмешательство показано при вдавленных переломах черепа, субдуральных гематомах или сильном повышении внутричерепного давления (подтвержденном методом компьютерной томографии), а также в тех случаях, когда, несмотря на проведение радикального лечения лекарственными средствами, не наступает улучшение функции нервной системы. При проведении оперативного вмешательства необходимо быстро осуществить вводный наркоз тиопенталом натрия или пропофолом и незамедлительно выполнить эндотрахеальную интубацию для предотвращения повышения внутричерепного давления. Гипервентиляция с использованием 100%-ного кислорода способствует быстрому снижению внутричерепного давления. Анестезию можно поддерживать при помощи ингаляционных анестетиков. Средством выбора в данном случае является изофлуран, поскольку галотан может вызвать повышение внутричерепного давления.

Литература

- Bagley RS: Intracranial pressure in dogs and cats. *Compend Cont Educ Pract Vet* 18:605, 1996.
- Chestnut RM, Prough DS, eds: Critical care of severe head injury. *New Horizons* 3:365, 1995. *A series of articles devoted to head trauma in human patients that provides a comprehensive review of the various methods of monitoring and treatment modalities.*
- Dewey CW, Downs MO, Aron DN, et al: Acute traumatic intracranial haemorrhage in dogs and cats. *Vet Clin Orthop Trauma* 6:153, 1993a.
- Dewey CW, Downs MO, Crowe DT: Management of a dog with an acute traumatic subdural hematoma. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:551, 1993b.
- Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, et al: High dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 69:15, 1988.
- Ellis EF, Dodson LY, Police RJ: Restoration of cerebrovascular responsiveness to hyperventilation by the oxygen radical scavenger N-acetyl-cysteine following experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg* 75:774, 1991.
- Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, et al: Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and cerebral blood flow in head injured patients. *J Neurosurg* 76:206, 1992.
- Fenner WR: Diseases of the brain. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 578. *A review of the neurologic examination and localization of brain lesions.*
- Gentleman D, Jennett B: Causes and effects of systemic complications among severely head injured patients transferred to a neurosurgical unit. *Int Surg* 77:297, 1992.
- Gudeman SK, Miller JD, Becker DP: Failure of high-dose steroid therapy to influence intracranial pressure in patients with severe head injury. *J Neurosurg* 51:301, 1979.
- Hall ED: High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice. *J Neurosurg* 62:882, 1985.
- Hall ED, Yonkers PA, McCall JM, et al: Effect of the 21-aminosteroid U74006F on experimental head injury in mice. *J Neurosurg* 68:456, 1988.
- Hopkins al., Wheeler SJ: Subdural hematoma in a dog. *Vet Surg* 20:413, 1991.
- Jane JA, Rimel RW, Pobereskin LH, et al: Outcome and pathology of head injury. In: Grossman RG, Gildenberg PL, eds: *Head Injury: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, 1982.
- Karaca M, Bilgin UY, Akar M, et al: Dimethylsulfoxide lowers ICP after closed head trauma. *Eur J Clin Pharmacol* 40:113, 1991.
- Mandellow AD, Teasdale GM, Russell T, et al: Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg* 65:43, 1985. *Describes a study that illustrated the multiple beneficial effects of mannitol in head-injured patients.*
- Muizelaar JP, Marmarou A, Ward J, et al: Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: A randomized clinical trial. *J Neurosurg* 75:731, 1991.
- Pomeranz S, Safar P, Radovsky A, et al: The effect of resuscitative moderate hypothermia following epidural brain compression on cerebral damage in a canine outcome model. *J Neurosurg* 79:241, 1993.
- Prough DS, Johnson JC, Poole GV, et al: Effects on intracranial pressure of resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline versus lactated Ringer's solution. *Crit Care Med* 13:407, 1985.
- Robertson C: Desaturation episodes after severe head injury: Influence on outcome. *Acta Neurochir* 59:98, 1993.
- Sapolsky RM: Glucocorticoids potentiate ischemic injury to neurons: Therapeutic implications. *Science* 229:1397, 1985.
- Saul TG, Ducker TB: Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 56:498, 1982.
- Shackford SR: Fluid resuscitation in head injury. *J Intensive Care Med* 5:59, 1990. *A review of the effects of fluid resuscitation on brain injury, including the use of crystalloids, colloids, and osmotic agents.*
- Shackford SR, Zwang J, Schmoker J: Intravenous fluid tonicity: Effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg* 76:91, 1992.
- Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al: Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury. *J Neurosurg* 79:363, 1993.
- Shores A: Intracranial surgery. In: Slatter D, ed: *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993. *A description of intracranial surgery, including indications, techniques, and monitoring recommendations.*
- Young B, Ott L, Twyman D, et al: The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 67:668, 1987.

Лечение острого повреждения спинного мозга

КАРЛ Х. КРАУС

Острые травмы спинного мозга можно разделить на 4 основные группы: анатомические разрывы, компрессия, сотрясения и ишемия. Анатомический разрыв паренхимы спинного мозга представляет собой физическое повреждение или другое непосредственное нарушение спинного мозга и аксонов. В настоящее время последствия таких травм считаются неизлечимыми. Компрессия приводит к увеличению давления в спинном мозге. Как правило, причиной является экструзия диска или опухоли. Наибольшее действие компрессия оказывает на белое вещество спинного мозга. Сотрясение представляет собой сильное ударное воздействие на спинной мозг — например, перелом позвонка или сильное смещение диска, что вызывает целую цепь саморазрушительных процессов, развитие которых ускоряется вследствие ишемии серого вещества. Ишемия представляет собой нарушение артериального кровоснабжения спинного мозга, например, при волокнисто-хрящевой эмболии, которая может быть постоянной или кратковременной. В настоящее время единственным проверенным в клинических условиях методом терапии острого заболевания спинного мозга является применение глюкокортикостероидов, хотя теоретическим и экспериментальным путем подтверждена перспективность использования и ряда других методов терапевтического воздействия. Однако выбор глюкокортикостероида, определение дозировки и времени применения зависят от конкретного типа повреждения спинного мозга. Компрессия и сотрясение оказывают различное воздействие на спинной мозг, и их следует считать двумя различными видами повреждения мозга. Кратковременная ишемия по своему воздействию на спинной мозг и методам терапии очень схожа с сотрясением.

КОМПРЕССИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СПИННОГО МОЗГА

Медленное сдавление спинного мозга происходит в том случае, когда эпидуральная масса (опухоль, выступающий диск, спондилез, костная мозоль при переломе, эпидуральный абсцесс) постепенно, в течение многих дней, недель или месяцев сильно давит на спинной мозг. Спинной мозг расположен в нерасширяющихся позвонках, и при его компрессии давление, как правило, распределяется по всему спинному мозгу в поперечном направлении. Это действие не ограничивается участком, прилегающим к расширяющейся массе. Давление внутри спинного мозга приводит к его дисфункции. Следует обратить внимание на то, что кровоток в спинном мозге и уровень содержания кислорода в тканях сохраняются на нормальном уровне, пока сдавление не станет очень сильным. Последовательность поражения нервных волокон зависит от чувствительности к сдавливающему действию, а не от расположения внутри сегмента спинного мозга. Натяжение поверхностных мембран зависит от давления и поперечного диаметра волокна. При сдавлении поражаются прежде всего волокна большого диаметра. Проприоцептивные нервные волокна представляют собой крупные волокна, быстро проводящие нервные импульсы и распо-

ложенные в дорсальной и дорсолатеральной части позвоночного столба с белым мозговым веществом. Экспериментальным путем установлено, что патологические изменения происходят в первую очередь именно в этих местах. Соответственно, утрата проприоцепции является первым клиническим признаком, который наблюдается у животных при сдавлении спинного мозга. Более мелкие нервные волокна связаны с аксонами, отвечающими за двигательную функцию, поверхностную боль и глубокую боль. Именно в этой последовательности утрачивается функция спинного мозга при его сдавлении.

Ранними гистологическими симптомами медленного сдавления являются вакуолизация, потеря миелина, а также набухание аксонов белого вещества. В ходе этого процесса серое вещество спинного мозга практически не затрагивается. Несмотря на то, что на начальной стадии сдавления приток крови к спинному мозгу остается на обычном уровне, способность спинного мозга регулировать кровоток при различных уровнях системного артериального кровяного давления и содержание двуокиси углерода сокращаются. По-видимому, спинной мозг пытается сохранить себя за счет миелина и аксонов, которые приносятся в жертву разрастающемуся новообразованию. Однако после утраты аксонов белого вещества функциональные нарушения, как правило, становятся необратимыми. Потеря аксонов непосредственно связана со степенью сдавления спинного мозга и его продолжительностью.

На последней стадии медленного сдавления развивается отек белого вещества. Отек происходит вследствие стеноза или обструкции эпидурального венозного сплетения и ухудшения венозного оттока. В развитии клинических признаков играют важную роль венозный стаз и последующий вазогенный отек спинного мозга (*Ushio et al., 1977*). Даже если расширяющееся новообразование может медленно давить на спинной мозг в течение нескольких недель, после образования отека спинного мозга клинические признаки могут проявляться очень быстро, в течение нескольких часов или дней. В этот момент происходит уменьшение кровотока в спинном мозге, и его повреждение может стать необратимым.

КОНТУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СПИННОГО МОЗГА

Контрузионное повреждение спинного мозга происходит вследствие быстрого воздействия на него внешней силы, не сопровождающегося остаточным сдавлением. Если в результате воздействия внешней силы происходит физическое разрушение паренхимы спинного мозга, это вызывает быструю и необратимую утрату его функций. Следует обратить внимание на то, что вызывать ряд последовательных процессов, ведущих к прогрессирующему разрушению тканей спинного мозга и необратимым повреждениям, могут внешние силы, значительно более слабые, чем силы, вызывающие моментальное повреждение спинного мозга.

Вследствие контрузионного повреждения уменьшается кровоток в спинном мозге. Возникающая при этом

гипоксия является признаком контузионного повреждения, а нарушение функции мозга практически аналогично нарушениям, происходящим при прекращении поступления крови в спинной мозг (*Kraus et al., 1990*). При этом в наибольшей степени повреждается серое вещество спинного мозга, потребность которого в кислороде и, соответственно в крови, в 6 раз превышает соответствующую потребность белого вещества. Ишемия при контузионном повреждении, по-видимому, развивается вследствие ряда факторов, включая индуцированный катехоламинами вазоспазм, непосредственное повреждение и вазоспазм капилляров, избыточную активацию моторных нейротрансмиттеров аминокислот, накопление кальция в клетках и образование перекисных соединений липидов. Спинной мозг утрачивает функцию саморегуляции, обеспечивающую поддержание кровотока, и становится восприимчивым к дополнительным изменениям системного артериального кровяного давления, уровня кислорода и двуокиси углерода в крови.

Ишемия приводит к утрате целостности эндотелия капилляров и транссудации жидкости и клеточных компонентов крови в паренхиму серого вещества. Следствием этого является кровотечение и прекращение перфузии. Соседнее белое вещество обладает относительной стойкостью к ишемии. В нем даже может развиваться гиперемическая реакция. Таким образом, в одной и той же части поперечного сечения спинного мозга вскоре после причинения контузионного повреждения могут быть участки серого вещества, не подверженные перфузии или с недостаточной перфузией, и в то же время области белого вещества, подверженные гиперперфузии. В такой ситуации возникают достаточные предпосылки для индуцированного свободными радикалами кислорода образования перекисных соединений липидов, то есть повреждения вследствие реперфузии. Данный процесс образования перекисных соединений липидов принято считать основным фактором распространения травматического геморрагического некроза спинного мозга вследствие контузионного повреждения (*Hall, 1993*).

Последовательность процессов, происходящих при повреждении в связи с реперфузией, вполне ясна, хотя и является достаточно сложной. В сущности, ишемия приводит к накоплению метаболитов и энзимов, что, в свою очередь, при контакте с кислородом приводит к накоплению отрицательно заряженных свободных радикалов, содержащих кислород. Эти свободные радикалы в первую очередь воздействуют на липиды клеточных мембран. Этот процесс называется образованием перекисных соединений липидов. Повреждение клеток начинается с серого вещества и распространяется по окружности (рис. 1).

После распространения травматического геморрагического некроза на белое вещество и разрушения восходящих и нисходящих аксонов происходят дополнительные патофизиологические процессы. Разрушение аксонов приводит к перемещению аксоплазмы по направлению к месту повреждения. Разорванный конец аксона, как правило, заживает, однако перемещение аксоплазмы продолжается. Расширение аксона происходит проксимальнее (или дистальнее) разрушенного аксона. Расширенный аксон называют терминальным отростком (*Kao et al., 1977*). Терминальный отросток разрывается, выделяя аксоплазму, насыщенную лизосомными энзимами,

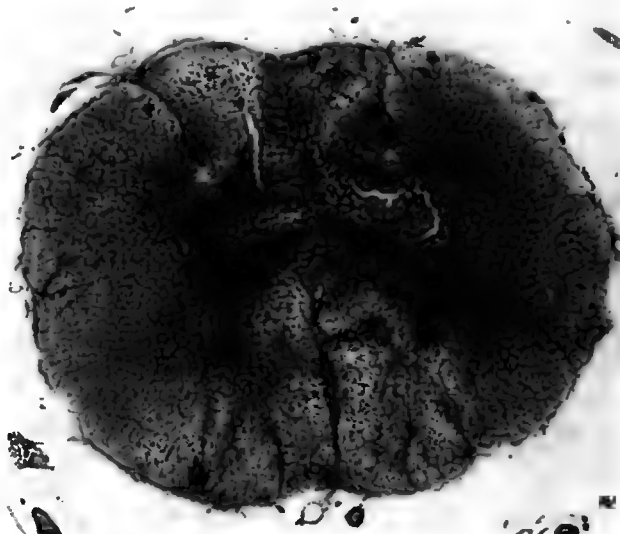


Рис. 1. Микрофотография поперечного сечения спинного мозга собаки в районе перелома позвоночника через 48 часов после дорожно-транспортного происшествия. Геморрагический некроз наблюдается главным образом внутри серого вещества спинного мозга и захватывает в основном соседнее белое вещество. Латеральные нервные пути внутри белого вещества затронуты в значительно меньшей степени

которые начинают воздействовать на соседние аксоны, делая необратимым патологический процесс. Таким образом, травматический геморрагический некроз начинается в сером веществе и распространяется по окружности. После вовлечения нервных путей белой материи некроз распространяется по оси вдоль спинного мозга.

Исследования контузионного повреждения спинного мозга показали, что так называемое «запрограммированное самоубийство клеток» (апоптоз) приводит к прогрессирующей утрате клеток паренхимы спинного мозга, в первую очередь олигодендроцитов. Утрата этих клеток приводит к потере миелина, аксонов и, как следствие этого, дисфункции. По-видимому, причиной процесса утраты олигодендроцитов и мотонейронов является утрата трофических (алиментарных) факторов, включая аналогичный инсулину фактор роста и вырабатываемый мозгом фактор роста. Следует обратить внимание на то, что распространение апоптоза, по-видимому, доминирует в белом веществе спинного мозга и может способствовать дегенерации белого вещества. Практика показывает, что обеспечение клеток спинного мозга нейротрофическими (нейроалиментарными) факторами замедляет процесс утраты клеток после контузионного повреждения спинного мозга.

СОЧЕТАНИЯ КОМПРЕССИОННОГО И КОНТУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЙ СПИННОГО МОЗГА

Отнесение повреждения спинного мозга к какой-либо определенной категории способствует правильному описанию патофизиологии травмы, однако в клинических условиях редко встречаются четко выраженные формы такого повреждения. Например, при смещении межпозвоночного диска последний вызывает сотрясение спинного мозга и кратковременную ишемию, а затем продолжает оказывать давление на спинной мозг. При перело-

мах позвоночника первоначальное повреждение вызывает повреждение паренхимы и контузионное повреждение, а костные фрагменты или смещение могут привести к постоянному сдавлению спинного мозга. Повреждение спинного мозга у пациентов, поступающих в клинику, часто является следствием комбинации действующих факторов. В экспериментальных условиях трудно изучать комбинированные действия сдавления и сотрясения. Однако в отношении патофизиологии сочетанных травм спинного мозга можно сделать ряд предположений.

Сдавление способствует увеличению масштаба контузионного повреждения. Вазогенный отек вследствие сдавления увеличивает внутрипаренхиматозное давление, тем самым усиливая ишемию, развивающуюся в результате контузионного повреждения. Кроме того, нарушение саморегуляции, отмечаемое при сдавлении и сотрясении, по-видимому, оказывают синергическое действие и дестабилизируют обмен веществ в спинном мозге.

Контузионное повреждение воздействует главным образом на серое вещество спинного мозга, а также затрагивает белое вещество, где, по-видимому, утрата клеток происходит в результате апоптоза. Нестабильное состояние белого вещества вследствие вазогенного отека, вызванного сдавлением, по всей вероятности, усилит воздействие трофических (алиментарных) факторов на аксоны и олигодендроциты и еще более усилит апоптоз.

ЛЕЧЕНИЕ КОМПРЕССИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА

При сдавлении спинного мозга снижается его способность регуляции кровотока, а также способность реагировать на изменения в кровотоке, кислотно-основном балансе крови и различные манипуляции. Разрастающееся новообразование необходимо удалить хирургическим путем при минимальной манипуляции спинным мозгом, уделяя особое внимание в течение операции поддержанию соответствующих системных физиологических параметров.

Глюкокортикостероиды эффективны при воздействии на вазогенный отек центральной нервной системы. Практика показала, что эти лекарственные вещества эффективны при лечении сдавления спинного мозга, что приводит к восстановлению его функции без удаления разрастающегося новообразования. Развитие вазогенного отека белого вещества спинного мозга играет большую роль в его медленном сдавлении: в особенности когда прогрессирующее сдавление приводит к окклюзии эпидурального венозного сплетения. Вазогенный отек вызывает сдавление в большей степени, чем разрастающееся новообразование. Это объясняет улучшение функции нервной системы, которое часто наблюдается после начала лечения глюкокортикостероидами при длительном сдавлении спинного мозга. По-видимому, эффективность глюкокортикостероидов при лечении сдавления спинного мозга прямо пропорциональна дозе препарата. Следовательно, небольшие дозы можно использовать при незначительном сдавлении, а большие дозы — для лечения животных с клиническими признаками сильного сдавления.

Дексаметазон является наиболее хорошо изученным глюкокортикостероидом, который в первую очередь используется при сдавлении спинного мозга. Применение этого лекарственного средства зачастую сопровождается

побочными действиями. Если известно или с достаточным основанием предполагается, что повреждение спинного мозга вызвано его сдавлением (например, спондилопатия или эпидуральные опухоли), следует медленно вводить внутривенно дексаметазон — фосфат натрия в дозе 2,2 мг/кг. Дозы глюкокортикостероидов, используемые при сдавлении спинного мозга, обычно на целый порядок меньше, чем дозы, применяемые для лечения контузионного повреждения спинного мозга. В некоторых работах рекомендуются дозы в диапазоне 1,5–10 мг/кг, однако применение дексаметазонов для лечения повреждения спинного мозга может вызвать неблагоприятные побочные эффекты, включая образование язвы желудка и прободение толстой кишки. В связи с этим представляется целесообразным использование минимально эффективных доз. Поскольку продолжительность действия дексаметазона составляет 32–48 часов, не следует применять его более часто, чем 1 раз в течение указанного периода. При лечении этой формы повреждения спинного мозга необходимо уделять главное внимание, по возможности, удалению разрастающегося новообразования. Бывают ситуации, когда компрессионное повреждение спинного мозга необходимо лечить медикаментами в течение длительного периода времени. Одним из примеров является нестабильность каудальной части области шеи, при которой нецелесообразно прибегать к хирургической декомпрессии и стабилизации. В этих случаях можно ввести перорально преднизолон или преднизон. Эффективность действия преднизолона приблизительно в 6 раз ниже эффективности действия дексаметазона, поэтому рекомендованная доза преднизолона может достигать 60 мг/кг. Для предотвращения неблагоприятных побочных действий глюкокортикостероидов необходимо использовать минимальную эффективную дозу. На начальном этапе преднизолон или преднизон следует использовать перорально в дозе 2,5 мг/кг 2 раза в день. В течение 3–4 дней дозу необходимо уменьшить до минимального эффективного значения, например, 2,5 мг/кг перорально через день.

Необходимо как можно быстрее обеспечить декомпрессию сдавленного спинного мозга для увеличения шансов восстановления его функции. По-видимому, утрата аксонов непосредственно связана со степенью сдавления и его продолжительностью. При утрате аксонов нарушения функции, как правило, являются необратимыми. В настоящее время все еще ведутся дискуссии по вопросу о сроках экстренной декомпрессии у животных с компрессионным повреждением спинного мозга вследствие таких аномалий, как заболевание межпозвоночного диска, перелом позвоночника и разрастание опухолей. Например, пока нет единого мнения относительно того, когда следует оперировать собаку со смещением диска, у которой в течение двух суток отмечались неврологические симптомы непрогрессивного паралича (пареза) и сохранилось ощущение острой боли, — через несколько часов или несколько дней? В большинстве случаев клинические данные позволяют сделать вывод о целесообразности быстрого проведения оперативного вмешательства. Однако хирургическую декомпрессию не следует проводить в ущерб анестезии и других элементов ухода за пациентом в период операции, которые могут оказать влияние на результат. Кроме того, даже если сдавление

спинного мозга произошло достаточно давно, шансы на успех хирургической декомпрессии все еще сохраняются довольно высокими. Хотя вероятность восстановления функции мозга снижается с течением времени (утрата аксонов), в случае проведения декомпрессии при длительном компрессионном заболевании спинного мозга можно наблюдать функциональные улучшения.

ЛЕЧЕНИЕ КОНТУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА

Контузионное повреждение спинного мозга провоцирует ряд последовательных событий, вызывающих процесс саморазрушения. Таким образом, существует надежда, что путем торможения процесса саморазрушения можно предотвратить разрушение спинного мозга и обеспечить восстановление его функции. В большинстве исследований главное внимание уделялось фармакологическим средствам. Однако важное значение имеют и другие факторы, включая время начала лечения лекарственными средствами и проведения оперативного вмешательства, использование специальных методов анестезии и гипотермии для сохранения функций нервной системы, применение специальных хирургических методов, контроля во время операции, а также физиотерапии в послеоперационный период. Лишь в результате одного клинического исследования, проведенного в контролируемых условиях (при лечении контузионного повреждения спинного мозга человека) с применением метилпреднизолона натрия сукцината, было продемонстрировано значительное улучшение состояния нервной системы (Bracken *et al.*, 1992).

Важным фактором посттравматической дегенерации спинного мозга после полученной травмы вследствие сильного удара является образование перекисных соединений липидов. Известно, что глюкокортикостероиды могут ингибировать этот процесс. Процесс образования перекисных соединений липидов начинается вскоре после контузионного повреждения и уже через 8 часов после травмы может стать достаточно выраженным. Образование перекисных соединений липидов часто играет важную роль при повреждении спинного мозга в течение 24–48 часов и даже более. В большинстве исследований указывается, что прогрессирующее и, возможно, необратимое разрушение тканей спинного мозга наступает через 8 часов после травмы. Следовательно, любой курс лечения лекарственными средствами с целью блокирования процесса саморазрушения вследствие травмы необходимо начинать как можно быстрее, сразу после оказания первичной медико-санитарной помощи.

По своему действию метилпреднизолон не является уникальным среди глюкокортикостероидов. Однако этот хорошо изученный препарат представляет собой водорастворимое быстродействующее средство, быстро накапливающееся в большой концентрации в центральной нервной системе. Эксперименты на кошках с повреждением спинного мозга показали, что метилпреднизолон оказывает выраженный специфический лечебный эффект в дозе 30 мг/кг внутривенно. Дозы, превышающие 60 мг/кг, не давали увеличения эффективности препарата, а при дозах менее 15 мг/кг лечебный эффект не отмечался. Эти результаты отличаются от результатов использования глюкокортикостероидов для лечения ком-

прессионного повреждения спинного мозга, при котором отмечается прямая зависимость реакции от дозы.

Впервые значительное действие фармакологических средств на результаты лечения человека было продемонстрировано в ходе Второго национального исследования острых форм повреждений спинного мозга (Second National Acute Spinal Cord Injury Study), при котором в нескольких медицинских центрах проводились рандомизированные исследования в контролируемых условиях (Bracken *et al.*, 1992). Хотя результатам этого исследования было уделено значительное внимание, его слабые стороны очевидны (Young, 1993; Ducker and Zeidman, 1994). Во-первых, положительное действие применения метилпреднизолона отмечалось только в случае применения лекарственного средства в течение 8 часов после получения травмы. Применение препарата более чем через 8 часов после травмы даже снижало вероятность восстановления функции нервной системы по сравнению с применением плацебо в одних и тех же группах пациентов.

Несмотря на то, что результаты данного исследования являются значительными и важными, наблюдаемое улучшение состояния пациентов в лучшем случае довольно скромное. Наиболее существенное улучшение в процессе восстановления двигательной функции у пациентов, которым давали метилпреднизолон, наблюдалось через 1 год после травмы. В ходе этого исследования для оценки двигательной функции применялась шкала с отметками от 0 (функция отсутствовала) до 70 (функция восстановлена в полном объеме) единиц. У пациентов, получавших плацебо, при поступлении в клинику состояние двигательной функции по этой шкале в среднем оценивалось как 23,8 ед. Через 1 год показатели выросли на 9,1 ед. до отметки 32,9. У пациентов, получивших метилпреднизолон в течение 8 часов после травмы, при поступлении в клинику состояние двигательной функции по этой шкале в среднем оценивалось как 21,1 ед., а через 1 год выросло на 14,8 до 35,9. Безусловно, это сравнение — 32,9 и 35,9 из 70 — может быть статистически значимым, однако оно отражает ограниченные возможности фармакологического воздействия на пациентов с повреждением спинного мозга, имеющиеся в настоящее время.

В ходе лабораторных исследований была показана эффективность и других способов фармакологического воздействия с целью блокировки, по меньшей мере, одного из последовательных процессов саморазрушения, развивающихся после контузионного повреждения спинного мозга, однако необходимо доказать и клиническую значимость использования исследованных лекарственных средств. К таким средствам относятся 21-аминостероиды (Hall, 1993), блокаторы кальциевых каналов, диметилсульфоксид, супероксид-дисмутаза, а также анестетики, используемые для защиты функций нервной системы и гипотермии. Эффективность этих методов пока не подтверждена результатами клинических исследований в контролируемых условиях. Возможно, что для достижения эффективного действия при использовании этих методов необходимо соблюдать определенные временные рамки и дозировки. Что касается метилпреднизолона, неправильная дозировка или время его применения могут пагубным образом отразиться на клиническом результате, а использование упомянутых выше перспективных подходов в настоящее время невозможно рекомендовать для лечения пациентов в клинике.

ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО КОМПРЕССИОННОГО И КОНТУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЙ СПИННОГО МОЗГА

Сильное повреждение спинного мозга, развившееся в течение нескольких часов или нескольких дней, обычно включает в себя элемент контузионного повреждения. В связи с этим необходимо как можно быстрее использовать метилпреднизолона сукцинат натрия (внутривенно в дозе 30 мг/кг). При контузионном повреждении может отмечаться и компрессионное воздействие, поэтому целесообразно ввести преднизолон в указанной дозе. Например, если сильное повреждение спинного мозга имеет контузионное происхождение, но в то же время наблюдаются явные признаки компрессионного повреждения, применение метилпреднизолона является целесообразным. Однако если предполагается только компрессионное повреждение в то время, как на самом деле травма имеет контузионный характер, применение какого-либо другого глюкокортикостероида, например дексаметазона, в небольшой дозе не обеспечит эффективное воздействие на контузионный компонент травмы спинного мозга.

Вопрос о целесообразности применения дополнительных доз метилпреднизолона после начальной дозы вызывает споры. Многие данные свидетельствуют о том, что процесс образования перекисных соединений липидов продолжается, по меньшей мере, 24–48 часов после контузионного повреждения. Эти данные позволяют рекомендовать постоянное применение метилпреднизолона в течение указанного периода. В то же время, отсутствуют клинические данные в пользу более длительного применения указанного препарата. Если хирургическая декомпрессия не проводится или если оперативное вмешательство не позволило достичь полной декомпрессии спинного мозга, в некоторых случаях целесообразно применить глюкокортикостероиды. Обычно преднизолон или преднизон вводят перорально (см. статью о компрессионном повреждении спинного мозга).

Литература

Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: Results of the

Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 76:23, 1992. *This multi-institutional, blind, and randomized study demonstrated significant improvement in motor function in human patients 1 year following spinal cord injury with the administration of methylprednisolone given within 8 hours of injury.*

Ducker TB, Zeidman SM: Spinal cord injury: Role of steroid therapy. [Review]. *Spine* 19:2281, 1994. *A review of the use of glucocorticosteroids in spinal cord injury with an analysis of the First and Second National Acute Spinal Cord Injury Study.*

Hall ED: Neuroprotective actions of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids in acute neuronal injury. [Review]. *Cell Mol Neurobiol* 13:415, 1993. *A thorough description of the role of lipid peroxidation in concussive spinal cord injury and treatments.*

Hall ED: Lipid antioxidants in acute central nervous system injury. *Ann Emerg Med* 22:1022, 1993. *A description of experimental and clinical application of methylprednisolone as a lipid antioxidant in acute spinal cord injury, and the potential use of 21-aminosteroids for the same purpose.*

Kao CC, Chang LW, Bloodworm 1MB: Electron microscopic observations of the mechanisms of terminal club formation in transected spinal cord axons. *J Neuropathol Exp Neurol* 36:140, 1977. *Description and mechanisms of terminal club formation that explain the mechanism of ascending and descending propagation of spinal cord injury.*

Kraus KH, Pope ER, O'Brien DO, et al: The effect of aortic occlusion on transcranially induced evoked potentials in the dog. *Vet Surg* 19:341, 1990. *Using electrophysiologic criteria, this study demonstrated that after ischemia, events occurred during reperfusion of the spinal cord that lead to dysfunction. These events primarily involved spinal cord gray matter.*

Li GL, Brodin G, Farooque M, et al: Apoptosis and expression of Bcl-2 after compression trauma to rat spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol* 55:280, 1996. *Apoptotic cell death occurred in longitudinal white matter tracts cranial and caudal to the area of acute compressive spinal cord injury. Neurons of the gray matter did not present signs of apoptosis.*

Ushio Y, Posner R, Posner JB, et al: Experimental spinal cord compression by epidural neoplasms. *Neurology* 27:422, 1977. *An experimental study in rats characterizing compressive spinal cord injury and treatment with dexamethasone.*

Young W: Strategies for the development of new and better pharmacological treatments for acute spinal cord injury. [Review]. *Adv Neurol* 59:249, 1993. *Description of the potential for developing treatment for concussive spinal cord injury and critique of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study.*

Диагностика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

БЕРНАРД Ф. ФЕЛДМАН

РЕБЕККА КИРБИ

МАРКО КАЛДИН

О случаях внутрисосудистого свертывания после переливания несовместимой крови сообщалось еще в 1876 году. В 1951 году появилось сообщение о том, что у солдата, получившего ранение в ходе Корейской войны, отмечался геморрагический диатез, который с полным основанием можно было рассматривать как диссеминирован-

ное внутрисосудистое свертывание. С тех пор синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания часто диагностировали как у человека, так и у животных в качестве вторичного осложнения, угрожающего жизни. Гемостатическую реакцию следует рассматривать как защитную функцию. Она предотвращает кровопотерю из

поврежденной сосудистой сети (кровотечение) и обеспечивает адекватный кровоток, предохраняя сосудистое русло от тромбоза. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание означает утрату гемостатического равновесия. Именно термин «диссеминированное внутрисосудистое свертывание» описывает данное состояние. Этот термин обозначает динамический процесс диссеминированного свертывания, происходящего внутри сосудов. Данный процесс выражается как в кровотечении, так и в тромбозе, что ведет к ухудшению кровотока, ишемии и недостаточности различных органов. В связи с тем, что диссеминированное внутрисосудистое свертывание связано с диффузным тромбозом микроциркуляторной части сосудистого русла, данный синдром иногда называют «диффузным внутрисосудистым тромбозом». Также он известен под названием «коагулопатия потребления». Однако данное обозначение является неточным, поскольку, несмотря на потребление некоторых свертывающих белков, факторов, ингибиторов, а также тромбоцитов, большинство факторов и других составных частей плазмы подвергаются биологическому разложению под воздействием пламина (Jandl, 1991). Другой термин — «синдром дефибрирования» — следовало бы заменить на «синдром дефибриногенирования», поскольку происходит процесс потребления и биологического разложения фибриногена.

Это осложнение, угрожающее жизни пациента, может возникнуть в результате любого патологического процесса, характеризующегося капиллярным стазом, утратой целостности сосудов, гемолизом эритроцитов, наличием инородных частиц в крови или некротических тканей с выделением тканевого тромбопластина в сосудистую сеть. Следует отдавать себе отчет в том, что инициирующие факторы могут по-разному проявляться в ходе непрерывного процесса, в течение которого диссеминированное внутрисосудистое свертывание может начаться в любой момент. В зависимости от момента проявления в ходе обследования пациентов могут наблюдаться различные клинические и лабораторные данные.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

В зависимости от скорости активации гемостатической системы диссеминированное внутрисосудистое свертывание может проявляться в острой клинической форме, угрожающей жизни пациента, без сильного тромбоза или кровотечения. Активность прокоагулянтов (инактивированные гемостатические белки) изменяется или тормозится под воздействием различных организмов. Равновесие между активацией и торможением гемостаза зависит от взаимодействия между клетками эндотелия, тромбоцитами, другими циркулирующими клетками крови (гемоцитами), а также активаторами и ингибиторами коагуляции. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание может быть вызвано одной или несколькими причинами, проявляющимися последовательно или одновременно. В большинстве случаев причины диссеминированного внутрисосудистого свертывания связаны с: 1) тканевым фактором или веществами, подобными тромбопластину, попадающими в круг кровообращения, 2) повреждением эндотелия или преобразованием моноцитами прокоагулянтов (факторов свертывающей системы крови) в активные формы (активированные факторы прокоагулянтов), 3) прерыванием кровотока и, как след-

ствие, предотвращением гемодилюции, 4) замедлением удаления активированных прокоагулянтов мононуклеарной фагоцитарной системой, расположенной, главным образом, в печени и селезенке.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание можно рассматривать как неконтролируемый всплеск выработки и активации тромбина, за которой следует выработка пламина и кинина, а также активация комплемента. Эта массовая активация замедляет действие гемостатических ингибиторов, истощает запасы прокоагулянтов и тромбоцитов, индуцирует тромбоз и, в конечном итоге, серьезно повреждает ткани. Образование тромба и последующая ишемия и некроз в некоторых случаях вызывают усиленную фибринолитическую реакцию, которая может привести к снижению функции тромбоцитов и еще большему истощению запасов факторов свертывающей системы крови (Schrier, 1996).

Воспалительная реакция протекает во взаимодействии с активацией или торможением гемостаза за счет: 1) активации нейтрофилов, 2) выделения цитокинов, альфа-фактора некроза опухоли и интерлейкина-1, 3) активации комплемента посредством терминальных компонентов C5b-9. Активация нейтрофилов приводит к выделению веществ, оказывающих отрицательное влияние на концентрацию антитромбина, и может вызвать активацию тромбоцитов. Выделение цитокинов воздействует на целостность эндотелия и ускоряет адгезию тромбоцитов, а также утрату циркулирующих тромбоцитов. Активация терминальных компонентов комплемента снижает активность прокоагулянтов и уменьшает активацию тромбоцитов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Проявление диссеминированного внутрисосудистого свертывания можно ожидать у пациентов, у которых отмечается: 1) значительный гипотензивный криз; 2) ухудшение притока крови к крупному органу; 3) выделение вазоактивных веществ в сосудистую сеть. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание можно предполагать и при заболеваниях, вызывающих синдром системной воспалительной реакции (например, тепловой удар, сепсис, панкреатит, опухоль селезенки, иммунная гемолитическая анемия, укус змеи, диффузная неоплазия, осколочный перелом в результате травмы), а также тяжелой и продолжительной гипотензии, полицитемии и значительном уменьшении объема. Конкретные заболевания и инициирующие факторы приводятся в таблицах 1 и 2. Перед постановкой окончательного диагноза относительно инициирующего фактора необходимо своевременно распознать это опасное для жизни пациента осложнение. От этого в первую очередь зависят шансы на выживание.

Классическими симптомами диссеминированного внутрисосудистого свертывания, описанными в литературе, являются высокая температура, ацидоз, гипоксемия, протеинурия, кровотечение, шок, недостаточность нескольких органов. В то же время следует иметь в виду, что клинические признаки могут быть различными или вообще не наблюдаться. Могут отмечаться тромбоз или кровотечение.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание может быть острым, острым или хроническим в зависимости от того, в какой форме протекает основное заболевание — острой (декомпенсированное диссеминированное внутрисосудистое свертывание) или хронической

Таблица 1. Заболевания, связанные с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием

Внутрисосудистый гемолиз
Гемолитическая реакция при переливании
Гемолитическая анемия
Септицемия (см. таблицу 2)
Грамотрицательные микроорганизмы (эндотоксин)
Грамположительные микроорганизмы (мукополисахариды бактериального слоя)
Виремия (см. таблицу 2)
Паразитарные инфекции
Протозоозные инфекции
Метазоозные инфекции
Осложнения при родах
Другие причины
Расширение-заворот желудка
Сахарный диабет
Неоплазия
Массивные повреждения тканей
Ожоги
Травма
Хирургические процедуры
Тепловой удар
Яды и токсины
Укус змеи
Укусы насекомых
Афлатоксин
Поражение печени
Панкреатит

(компенсированное диссеминированное внутрисосудистое свертывание). При острой форме заболевания явные клинические признаки могут отсутствовать и изменение состояния пациента можно определить только путем лабораторного исследования. В острой фазе болезни наиболее часто наблюдаются такие клинические симптомы, как просачивание в месте венопункции, кровотечение слизистой оболочки, петехиальные кровоизлияния, экхимоз, пурпура, образование гематом и гемартроз. Данные объективного обследования пациента в острой или острой стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания, связанного с микротромбозом, являются следствием уменьшения перфузии внутренних органов.

Дисфункция нескольких внутренних органов является следствием острой фазы диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В литературе сообщается, что часто наблюдается печеночная недостаточность. Тромбоз или микротромбоз почек может вызвать сильную дисфункцию почек. Тромбоз желудочно-кишечного тракта вызывает некроз и язвы подслизистой основы. Это часто приводит к самопроизвольному кровотечению в желудочно-кишечном тракте, клиническими признаками которого являются кровавая рвота, мелена, кровавый стул, в том числе неизвестного происхождения. При диссеминированном внутрисосудистом свертывании вследствие тромбоза капилляров может ухудшаться функция легких, что становится причиной тахипноэ, гипоксемии и острого респираторного дистресс-синдрома. Тромбоз капилляров головного мозга часто приводит к изменению сознания, конвульсиям или коме. При внезапно и быстро развивающемся диссеминированном внутрисосудистом свертывании неизбежны ишемия, недостаточность различных внутренних органов и смерть. Компенсированное диссеминированное внутрисосудистое свертывание развивается у пациентов с заболеваниями, при которых происходит слабое или периодическое раздражение системы выделения прокоагулянтов. В качестве примера

Таблица 2. Бактерии и вирусы, вызывающие диссеминированное внутрисосудистое свертывание

Бактерии	Вирусы
Грамотрицательные бактерии	Инфекционный гепатит собак
<i>Escherichia coli</i>	Чума собак
<i>Pasteurella haemolytica</i>	Вирус герпеса собак
<i>Pasteurella multocida</i>	Инфекционный перитонит кошек
<i>Salmonella spp.</i>	Панлейкопения кошек
Грамположительные бактерии	
<i>Staphylococcus spp.</i>	
<i>Streptococcus spp.</i>	
<i>Clostridium spp.</i>	
<i>Mycobacterium spp.</i>	

можно привести некоторые случаи диروفилариоза собак. При таких заболеваниях имеется больше времени для восполнения потребленных или распавшихся коагулянтов, противосвертывающих белков и тромбоцитов. Такое компенсированное состояние может быть нарушено вследствие стресса, сопутствующих заболеваний или усиления основного заболевания.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз «диссеминированное внутрисосудистое свертывание» ставят на основе предварительных клинических данных, информации о сопутствующих заболеваниях и результатов последовательных лабораторных коагуляционных тестов. Очень важно поставить диагноз своевременно, поскольку наилучшие результаты дает терапия в острой стадии заболевания. Для постановки точного диагноза и правильного лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания большое значение имеет периодический сбор данных. Врач должен иметь возможность практически в любое время изучать гемограммы и гемостатические анализируемые вещества, поскольку изменения могут происходить внезапно. Невозможно поставить диагноз «диссеминированное внутрисосудистое свертывание» на основании только одного анализа, однако приведенные ниже тесты могут принести пользу. На практике обязательно следует измерять количество тромбоцитов и активированное время свертывания. Кроме того, целесообразно проводить лабораторные исследования мазков крови с целью определения морфологических свойств эритроцитов и тромбоцитов, измерять концентрацию фибриногена плазмы, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, а также концентрацию в плазме продуктов разложения фибрина и фибриногена, D-димеров и антитромбина.

Шизоцитоз

Шизоциты (фрагменты эритроцитов) образуются вследствие механического повреждения клеточной оболочки эритроцитов из капиллярных нитей фибрина. Шизоцитоз более ярко выражен при компенсированном диссеминированном внутрисосудистом свертывании. При острой форме диссеминированного внутрисосудистого свертывания патологический процесс развивается слишком внезапно и быстро и поэтому не причиняет значительного вреда эритроцитам. Кроме того, шизоцитоз может быть вызван анемией телец Хайнца, железодефицитной (сидеропенической анемией), а также хирургическими манипуляциями.

Тромбоцитопения—тромбоцитопатия

При диссеминированном внутрисосудистом свертывании число тромбоцитов может быть различным. Это объясняется тем, что в большинстве случаев системное воспаление приводит к увеличению количества тромбоцитов. Такой процесс называется реактивным тромбоцитозом. Тем не менее, необходимо проводить анализ *повторных* мазков крови и определять количество тромбоцитов, что не составляет труда. Число тромбоцитов должно составлять 10–13 на одно иммерсионное поле. Если число тромбоцитов приближается к нижней границе нормального диапазона у животных с тяжелым системным воспалением, необходимо уделить этому повышенное внимание, в особенности при наличии макротромбоцитов, что свидетельствует об увеличении оборота тромбоцитов. В будущем повышение концентрации тромбоцитарного фактора IV и бета-тромбомодулина могут стать патогномичными симптомами разрушения тромбоцитов вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Дисфункция тромбоцитов, ведущая к тромбоцитопатии, вызывается продуктами распада фибрина и фибриногена, оседающими на мембранах тромбоцитов. Это вызывает выделение прокоагулянтов тромбоцитов. Метод измерения времени кровотечения внутривенной слизистой оболочки является относительно нечувствительным к тромбоцитопатии, вызванной данным механизмом. Этот тест не следует проводить при тромбоцитопении, поскольку его результаты не удастся быстро получить.

Фибриноген

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание вызывает потребление фибриногена при активации свертывания. Фибриноген в процессе биологической трансформации преобразуется в фибрин. Фибриноген является воспалительным белком острой фазы, поэтому острое очаговое или системное воспаление может увеличить его концентрацию. Таким образом, даже в случае пониженной концентрации, близкой к нормальному значению, при системном воспалении следует предполагать диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Метод кинетического измерения количества фибриногена (биотрансформация фибриногена в фибрин) позволяет более точно определить его концентрацию и исключает возможность воздействия продуктов распада фибрина и фибриногена. При уменьшении концентрации фибриногена в плазме собак до значения менее 75 мг/дл увеличится значение протромбинового времени и активированного частичного протромбинового времени. Тромбоцитопении часто предшествует уменьшение концентрации фибриногена.

Протромбиновое время

При измерении протромбинового времени производится анализ факторов VII, X, V, II и I — несвойственных и обычных путей коагуляции. Увеличение значения протромбинового времени происходит, когда активность любого из этих факторов в плазме уменьшается до значения менее 30% от обычного (по сравнению с конкретным депо плазмы для данного вида, которое, как считается, содержит каждый фактор в 100%-ном объеме). Утрата фактора I (фибриногена) в ходе биотрансформации, расщепление фактора V под воздействием плазми-

на или воздействие на полимеризацию фибрина продуктов разложения фибриногена может привести к увеличению значения протромбинового времени. На ранних стадиях декомпенсированного диссеминированного внутрисосудистого свертывания значение протромбинового времени может даже быть ниже контрольных значений.

Активированное частичное тромбопластиновое время и активированное время свертывания крови

При измерении активированного частичного тромбопластинового времени и активированного времени свертывания крови производится анализ факторов XII, XI, IX, VII, X, V, II и I — свойственных и обычных путей коагуляции. Увеличение значения активированного частичного тромбопластинового времени происходит, когда активность любого из этих факторов в плазме уменьшается до значения менее 30% от обычного. Сокращение или увеличение активированного частичного тромбопластинового времени происходит в силу тех же самых причин, как и изменение протромбинового времени (см. выше). Увеличение активированного времени свертывания крови наблюдается только при более значительных уменьшениях концентрации факторов. При нормальном значении активированного времени свертывания необходимо измерить активированное частичное тромбопластиновое время для обнаружения более «мягких» коагулопатий. Повторные тесты для измерения активированного времени свертывания наиболее целесообразно проводить в условиях клиники (*Ruiz de Gopegui et al., 1995*).

Продукты разложения фибрина и фибриногена

Эти продукты образуются в результате расщепления фибрина и фибриногена под воздействием плазмина. Следовательно, появление в крови продуктов разложения фибрина и фибриногена свидетельствует о присутствии плазмина. Продукты разложения фибрина и фибриногена состоят из фрагментов, которые обозначают буквами X, Y, D и E. Большинство имеющихся в продаже наборов для определения продуктов разложения фибрина и фибриногена анализируют кровь на наличие фрагментов D и E. Присутствие продуктов разложения фибрина и фибриногена имеет большое значение в диагностическом и физиологическом отношении. В физиологическом отношении увеличение количества продуктов разложения фибрина и фибриногена связано с повышением тенденции кровотечения. Продукты разложения фибрина и фибриногена выступают в роли антикоагулянтов, препятствуя биотрансформации фибриногена в фибрин.

Наличие продуктов разложения фибрина и фибриногена не характерно для диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Продукты разложения фибрина и фибриногена присутствуют в крови при печеночной недостаточности, сильном очаговом тромбозе сосудов, дисфибриногенемии и избыточном фибринолизе. Концентрация продуктов разложения фибрина и фибриногена может также повыситься под воздействием факторов искусственного происхождения при обработке пробы. С другой стороны, отсутствие продуктов разложения фибрина и фибриногена не может автоматически исключать диагноз «диссеминированное внутрисосудистое свертывание». Неактивный фибринолиз, избыточная секреция

протеаз лейкоцитов (эластаза и коллагеназа), вызывающая расщепление продуктов разложения фибрина и фибриногена на неразличимые фрагменты, а также обработка пробы могут привести к снижению уровня содержания этих продуктов до концентрации, которую невозможно обнаружить. Продукты разложения фибрина и фибриногена легко обнаружить не требующими больших затрат подручными средствами в условиях клиники.

D-димеры

D-димеры являются продуктом расщепления фибрина. Наличие D-димеров явно говорит о фибринолитической активности вследствие коагуляции. В настоящее время сертифицирован только один имеющийся в продаже набор для проведения соответствующего теста. Данный тест показал хорошую чувствительность и специфичность.

Антитромбин

Антитромбин является α_2 -глобулином — протеином острой фазы, вырабатываемым в печени. Антитромбин — естественный ингибитор протеаз серина на путях коагуляции (факторы II, VII [ингибирование этого фактора незначительное], IX, X, XI, XII, а также кинин и калликреин). При гиперкоагуляции и активном преобразовании протромбина в тромбин концентрация антитромбина будет низкой (менее 80%). Воздействие антитромбина на протеазы серина увеличивается в 100 раз при введении гепарина. При проведении заместительной терапии и введении гепарина в случае диссеминированного внутрисосудистого свертывания следует руководствоваться данными измерения концентрации антитромбина.

В ходе одного исследования было изучено состояние 157 человек, получивших тяжелые травмы. При этом низкое значение концентрации антитромбина являлось симптомом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. У пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием концентрация антитромбина при взятии пробы (в начале лечения, через 8, 16, 24, 48 часов, на 3-й, 4-й, 5-й, 6-й день) была ниже, чем у пациентов без этого синдрома. Необходимо также исключить другие возможные причины низкой концентрации антитромбина, например, заболевания, при котором происходит утрата белка. Однако при уменьшении концентрации антитромбина по любой из причин состояние гиперкоагуляции сохраняется и существует опасность тромбоза или диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Уровень антитромбина может быть повышенным при воспалительных процессах.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Изменения в результатах лабораторных исследований состояния свертывающей системы крови могут происходить не только из-за диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Применение гетакрахмала приводит к увеличению значения протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени. В то же время количество тромбоцитов и фибриногена, концентрация антитромбина и продуктов расщепления фибрина и фибриногена остаются в норме. Гетакрахмал не вызывает кровотечения в клинических условиях,

за исключением тех случаев, когда его применяют в избыточном количестве. Применение декстрана приводит к увеличению продолжительности кровотечения, а также значения протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени. При повреждении сосудов желудочно-кишечного тракта или селезенки (например, заворот селезенки) у животных может отмечаться секвестрация тромбоцитов в поврежденных сосудах, а также, во многих случаях, незначительные тромбоцитопения и шизоцитоз. У таких пациентов активированное время свертывания может незначительно увеличиваться. Оценка значения концентрации антитромбина способствует диагностике гиперкоагуляции и ранней стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания. После успешного устранения первичной проблемы у пациентов с нормальной концентрацией антитромбина во многих случаях удается быстро и без дополнительного применения специальных терапевтических средств восстановить нормальное количество тромбоцитов.

ТЕРАПИЯ ДИССЕМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

Успех лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания зависит от своевременной диагностики этого расстройства. Главными целями терапии являются: 1) улучшение капиллярного кровотока; 2) устранение первопричины; 3) поддержка функции органов, в которых могут развиваться кровотечения, микротромбоз или ишемия; 4) при необходимости заместительная плазматерапия и введение гепарина.

При подозрении на диссеминированное внутрисосудистое свертывание главной задачей терапии является улучшение капиллярного кровотока и оксигенации тканей. Может потребоваться интенсивное восстановление внутрисосудистого объема. Во время острой стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (гиперкоагуляция) можно вводить декстран (10–20 мл/кг внутривенно собакам; 5–15 мл/кг внутривенно, медленно кошкам) в комбинации с кристаллоидами (20–40 мл/кг внутривенно). Декстраны снижают адгезивность тромбоцитов и усиливают ток крови по небольшим сосудам. Однако при синдроме системной воспалительной реакции синтетический коллоид гетакрахмал будет средством выбора для любой стадии диссеминированного внутрисосудистого свертывания (10–20 мл/кг внутривенно собакам; 5–15 мл/кг внутривенно, медленно кошкам), которое позволит нормализовать и поддерживать на нормальном уровне системное артериальное кровяное давление и минутный объем сердца.

Назначение положительных миотропных или сосудорасширяющих средств показано, если применение кристаллоидов и коллоидов не обеспечивает адекватный капиллярный кровоток. Для достижения положительного миотропного и незначительного хронотропного эффекта можно использовать добутамин (5–10 мкг/кг/мин собакам; 2,5–5 мкг/кг/мин кошкам) или допамин (2–5 мкг/кг/мин). При адекватном увеличении внутрисосудистого объема (гипертензии) в сочетании с сохраняющимся на недостаточном уровне тока крови в тканях можно постепенно вводить нитропруссид натрия (1–10 мкг/кг/мин внутривенно) до достижения резуль-

тата. При использовании нитропруссид натрия необходимо тщательно контролировать системное артериальное кровяное давление и центральное венозное давление (см. след. статью).

Важной задачей является быстрое устранение основной причины заболевания. К сожалению, для коррекции многих заболеваний и расстройств, таких как панкреатит и тепловой удар, а также гематологических заболеваний, требуется длительное время, поэтому возникает необходимость в проведении соответствующих мероприятий по стабилизации состояния пациента в течение этого периода.

Объектами микротромбоза, ишемии или кровотечения являются легкие, почки, моноклеарная фагоцитарная система, кишечник и поджелудочная железа. Это объясняется наличием крупной капиллярной сети в этих органах, а также их способностью вырабатывать и выделять вазоактивные вещества. При проведении радикальной терапии необходимо обеспечить поддержание функции этих органов. При легочной недостаточности может потребоваться дополнительная подача кислорода и вспомогательная искусственная вентиляция легких. Применение допамина (1–3 мг/кг/мин) может вызвать расширение афферентных клубочковых артериол и тем самым обеспечить поддержание функции почек. Энтеральное кормление и применение сукральфата обеспечивает защиту кишечника. При подозрении на разрушение защитного барьера слизистой оболочки кишечника необходимо начать применение соответствующих антибиотиков.

Следующей задачей является замещение компонентов крови и применение гепарина. При этом можно руководствоваться значениями концентрации антитромбина (таблица 3). Эксперименты на животных показали, что при введении антитромбина пациентам, предварительно получившим сильнодействующий тромбопластин, отмечалось сохранение естественных противосвертывающих свойств крови, и это обеспечивало защиту от диссеминированного внутрисосудистого свертывания и летального исхода (*Taylor et al., 1988*). В настоящее время единственными источниками антитромбина, доступными в клинических условиях, являются свежемороженая плазма, свежая цельная кровь, кровь, осажденная замораживанием, а также консервированная цельная кровь. Перед добавлением дополнительных факторов свертывающей системы крови (переливание плазмы или крови) к гиперкоагуляционной среде необходимо посредством гепарина активировать антитромбин.

Для активации антитромбина с использованием гепарина предлагалось несколько способов. В настоящее время все еще не известно, какой из них является наиболее приемлемым. В литературе сообщается, что применение гепарина неэффективно при лечении диссеминированного внутрисосудистого свертывания и часто является причиной сильных кровотечений. Предполагается, что в большинстве случаев неблагоприятная реакция на гепарин является следствием его применения в отсутствие адекватной концентрации антитромбина в циркулирующей крови. В отсутствие антитромбина гепарин оказывает только слабое антитромбозное действие, связанное с воздействием кофактора II гепарин-гепарин на тромбин. В настоящее время рекомендуется вводить гепарин в переливаемую

Таблица 3. Использование значения концентрации антитромбина при лечении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Концентрация антитромбина	Интерпретация	Терапия
Более 90%	Нормальная	Продолжение контроля
Менее 80%	Низкая — потенциальная опасность гиперкоагуляции	Тщательный контроль, возможно применение гепарина
Менее 60%	Очень низкая — опасность тромбоза и диссеминированного внутрисосудистого свертывания	Заместительная терапия с использованием антитромбина и применение гепарина
Менее 30%	Критическая — тромбоз может начаться в любой момент	Немедленное начало интенсивной заместительной терапии с использованием анти- тромбина и гепарина

плазму или цельную кровь в дозе 50–200 ед./кг. Выдерживание в термостате в течение 30 минут до переливания позволяет обеспечить активацию антитромбина перед началом введения свертывающих белков.

Для приведения концентрации антитромбина к эффективному значению может потребоваться 2–5 вливаний плазмы. Когда концентрация антитромбина превысит 60%, продолжают вводить только гепарин. Гепарин вводят подкожно через каждые 8 часов в дозе 50–100 ед./кг. При необходимости дальнейшего переливания плазмы или крови не обязательно дополнительно вводить предварительно выдержанный в термостате гепарин, потому что к этому моменту должно быть достигнуто снижение свертываемости крови животного. Для предотвращения тромбоза дозу гепарина необходимо уменьшать постепенно. Введение препарата прекращают полностью через 48 часов.

Если вводить только гепарин, то он даже может уменьшить концентрацию антитромбина. Инактивация антитромбина происходит также вследствие ацидоза. Перед началом гепаринизации необходимо восстановить перфузию тканей, а также произвести коррекцию значения pH крови. Без активации антитромбина посредством гепарина введение факторов свертывающей системы крови путем переливания плазмы может усилить образование тромбов внутри сосудов.

Литература

- Caldin M, Furlanello T, Berzo D, et al: Preliminary investigation of D-dimer concentrations in normal dogs and in dogs with disseminated intravascular coagulation. *J Vet Intern Med* 11:130, 1997.
- Jandl JH: Blood: Pathophysiology. Boston: Blackwell Scientific, 1991, p 510. *Discussion of the pathophysiology of DIC.*
- Owings JT, Bagley M, Gosselin R, et al: Effect of critical injury on plasma antithrombin activity: Low antithrombin levels are associated with thromboembolic complications. *J Trauma* 41:396, 1996. *Critical examination of the effect of AT decrease.*
- Ruiz de Gopegui R, Suliman HB, Feldman BF: Disseminated intravascular coagulation: Present and future perspectives. *Comp Haem Int* 5:213, 1995. *Complete review of DIC.*
- Schrier SL: Disorders of hemostasis and coagulation. *Sci Am* V.1, 1996. *Excellent review of DIC with focus on pathophysiology and basis of therapy.*
- Taylor FB Jr, Emerson TE Jr, Jordan R, et al: Antithrombin-III prevents the lethal effects of *Escherichia coli* infusion in baboons. *Circ Shock* 26:227, 1988. *Treatment of DIC with AT.*

Нитропруссид натрия: способы применения и меры предосторожности

ДЖЕФФРИ ПРУЛКС
Ниши Дхупа

Нитропруссид натрия (двунариевый пентацианонитроферрат(2)-дигидрат) использовался в медицине для лечения гипертонических кризов и острой застойной сердечной недостаточности человека, а также во время хирургических процедур, при которых целесообразно обеспечить контролируемую гипотензию. Из-за отсутствия достаточных данных и трудности контроля за состоянием пациента при введении нитропруссидного натрия его использование в ветеринарии ограничено.

Нитропруссид натрия относится к классу нитровазодилаторов. К этому классу лекарственных препаратов относятся также амилнитрит, нитроглицерин, изосорбит и окись азота. Нитропруссид натрия состоит из центра, образованного ионом двухвалентного железа, в комплексе с пятью цианидными группами и одной нитрогруппой. Общим свойством всех нитровазодилаторов является образование окиси азота (раньше была известна под названием «эндотелиальный производный расслабляющий фактор *in vivo*» (рис. 1). В ходе реакции восстановления с одной из сульфгидрильных групп, расположенных на клеточных мембранах, атом нитропруссидного натрия теряет 1 электрон, вследствие чего образуется окись азота и свободные молекулы цианида. В меньшей степени такая же реакция происходит с оксигемоглобином, в результате чего образуется метгемоглобин.

Производная от нитропруссидного натрия окись азота диффундирует через слой клеток эндотелия и точно так же, как выработанная эндогенно окись азота, воздействует на сосудистый тонус гладких мышц. Посредством прямой активации цитозольной циклазы гуанилата гуанозинтрифосфат преобразуется в циклический гуанозинмонофосфат, в результате чего уменьшается содержание свободного цитозольного кальция. Кроме того, окись азота инактивирует киназу миозина. Оба эти процесса приводят к расслаблению сосудов гладкой мускулатуры (см. рис. 1), следствием чего является уменьшение системного артериального сосудистого сопротивления (уменьшение преодолеваемой нагрузки) и увеличение

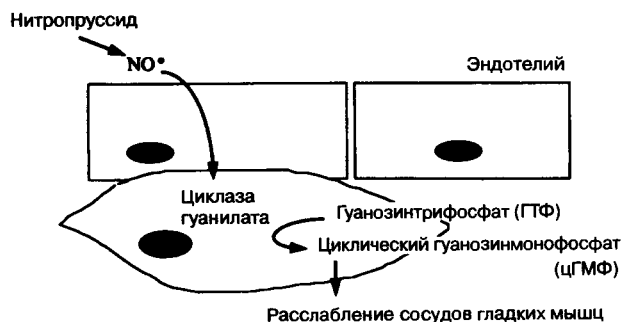


Рис. 1. Механизм действия нитропруссидного натрия

емкости системных и легочных вен (уменьшение предвальной нагрузки).

МЕТАБОЛИЗМ И ТОКСИЧНОСТЬ

Метаболизм

Процесс метаболизма нитропруссидного натрия показан на рис. 2. При вливании нитропруссид натрия вступает в реакцию с сульфгидрильными группами мембран эритроцитов и других клеток, а также, в минимальной степени, с оксигемоглобином, в результате чего выделяются пять цианидных групп и сосудорасширяющее соединение — окись азота. Образованный метгемоглобин реагирует с цианидом, образуя цианометгемоглобин, существующий в виде нетоксичного пула цианида для медленного выделения и окончательного метаболизма цианида. Свободный цианид плазмы преобразуется в тиоцианат под воздействием оксидазы тиоцианата эритроцитов или в результате реакции транссульфурирования роданового фермента с тиосульфатом в печени. Тиоцианат, полученный из любого из этих источников, активно фильтруется клубочками и выводится с мочой.

Повреждение в результате окисления

Эритроциты кошек очень чувствительны к процессу окисления в силу большого количества сульфгидрильных групп гемоглобина и снижения способности преобразования метгемоглобина в оксигемоглобин. Увеличение скорости образования телец Хайнца и повышение уровня метгемоглобина у кошек может отмечаться при введении нитропруссидного натрия в меньших дозах, чем животным других видов. Исследования результатов введения нитропруссидного натрия кошкам не проводились, однако можно предположить, что эффективным средством контроля за состоянием этих пациентов может быть измерение уровня метгемоглобина и цитологический

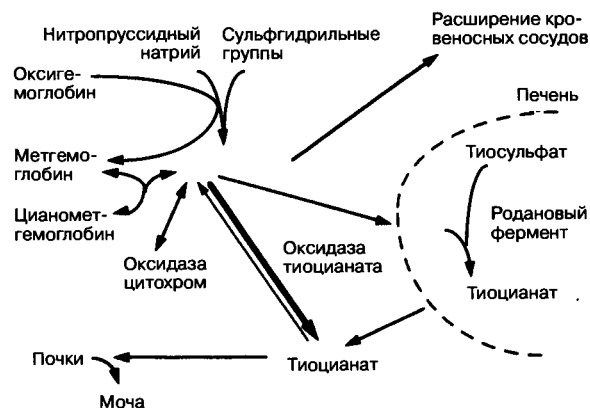


Рис. 2. Метаболизм нитропруссидного натрия

анализ эритроцитов. Следовательно, необходимо строго контролировать общую дозировку и скорость введения препарата кошкам.

Токсичность цианида и тиоцианата

Токсичность цианида обусловлена связыванием и инактивацией фермента оксидазы цитохром, необходимого для процесса окислительного фосфорилирования. Результатом этого является истощение запасов энергии диффузной ткани и вторичный лактат-ацидоз. У человека интоксикация цианидом в клинических условиях происходит при концентрации более 40 мкМ. Клиническими симптомами могут быть депрессия, ступор, кома, приступы судорог, сердечная аритмия и сильный метаболический ацидоз. Если не обеспечить подачу кислорода, может развиться анаэробный метаболизм, что приводит к повышению содержания кислорода и лактата в венозной крови. Предрасположенность к интоксикации цианидом отмечается при ограниченных запасах тиосульфата (молодые животные) или незначительном содержании, а также слабой активности роданового фермента (хронические нарушения питания и печеночная недостаточность). Развитие процесса интоксикации цианидом зависит от многих факторов, однако при использовании нитропруссида натрия в течение 2–3 суток клинические признаки проявляются очень редко.

При интоксикации цианидом необходимо прекратить введение нитропруссида натрия и принять меры для коррекции метаболического ацидоза. Дополнительное введение кислорода приносит незначительную пользу, поскольку проблема заключается не в доставке кислорода, а в его использовании. Введение гидроксикобаламина (витамина В_{12а}) человеку обеспечивает связывание свободного цианида и образование цианкобаламина, который активно фильтруется почками и тормозит процесс связывания цианида плазмы с оксидазой цитохром. Для человека необходимая доза при внутривенном вливании составляет 1,5 мг/кг через 4 часа. При медленном внутривенном введении 3%-ного нитрата натрия в дозе 5 мг/кг гемоглобин преобразуется в метгемоглобин, в результате чего свободный цианид вступает в реакцию связывания, и уменьшается его токсический пул. Измеряемое значение метгемоглобина должно быть менее 10%. При индуцировании образования метгемоглобина у тяжелобольных кошек необходимо соблюдать осторожность, поскольку поступление кислорода уже может быть снижено вследствие более высокого базового уровня гемоглобина. Кроме того, внутривенное введение тиосульфата натрия в дозе 150 мг/кг в течение 15 минут даст необходимый субстрат для образования тиоцианата из цианида.

Тиоцианат в 100 раз менее токсичен, чем цианид, однако его выведение затрудняется при почечной недостаточности. Клинические признаки интоксикации тиоцианатом включают тошноту, рвоту, депрессию, вялость, а также приступы судорог или кому. У человека симптомы интоксикации проявляются при уровне тиоцианата в крови, равном 60 мкг/мл. Кроме того, тиоцианат может индуцировать клинический гипотиреоз вследствие антагонизирующего воздействия на поглощение йода щитовидной железой. При лечении интоксикации тиоцианатом используют перитональный диализ.

ПОКАЗАНИЯ

Нитропруссид натрия является идеальным средством для лечения гипертонических кризов и острой сердечной недостаточности вследствие своего быстродействия (через 2–3 минуты) и незначительной продолжительности действия (3–5 минут). Благодаря этим свойствам легко достичь эффекта при постепенном введении этого препарата. Вследствие выработки окиси азота как в системной сосудистой сети, так и в сосудистой сети легких происходит расслабление сосудов гладких мышц в артериальном и венозном кругах кровообращения. Конечным результатом является контролируемое снижение преодолеваемой нагрузки и предварительной нагрузки.

В отличие от цианида и тиоцианата, которые могут вызвать интоксикацию при постоянном введении, основным нежелательным побочным действием нитропруссида натрия является гипотензия. Этот факт подчеркивает значение постоянного контроля за кровяным давлением и ухода за пациентом. В идеальном случае устанавливаются внутриартериальный катетер для непосредственного контроля за артериальным кровяным давлением. В качестве альтернативного способа контроля за кровяным давлением можно производить измерения при помощи осциллографа или доплеровского прибора контроля за кровяным давлением (через 2–5 минут). Такой контроль обеспечивает безопасность и соблюдение точной дозировки при введении препарата до достижения нужного эффекта. Кроме контроля за кровяным давлением необходимо снимать ЭКГ и проводить оксигемометрию или анализ кислотно-основного баланса крови. Необходимо также следить за частотой сердечных сокращений, частотой и напряжением дыхания, характеристиками периферической перфузии (время обратного наполнения капилляров, цвет слизистых оболочек, температура конечностей).

Нитропруссид натрия для инъекций (Нитропресс, Abbott; Ниприд, Roche Laboratories) выпускают в форме порошка объемом 50 мг. Для восстановления используют 5%-ный водный раствор декстрозы. Какие-либо другие растворители или добавки использовать не следует. Восстановленный раствор имеет красно-коричневый цвет. Если раствор имеет какой-либо другой цвет, его использовать не следует. Поскольку нитропруссид натрия обладает очень высокой чувствительностью к цвету, внутривенные катетеры и емкости с жидкостью следует обернуть светонепроницаемым материалом, например, алюминиевой фольгой. Скорость вливания контролируют при помощи инфузионного насоса. Не следует проводить промывание солевым раствором, поскольку даже небольшой болюс нитропруссида натрия может вызвать сильную гипотензию.

Гипертонические кризы

Нитропруссид натрия показан при лечении гипертонических кризов, при симптомах или значительной опасности патологии какого-либо рецептора. Такие изменения включают повреждение сетчатки (отек, кровоизлияние, отслоение), почек (гематурия и протеинурия), сердца (изменения сегмента ST и аритмии), а также головного мозга (генерализованная депрессия или локальные симптомы, которые могут свидетельствовать о внутричерепном кровоизлиянии). Эти органы чувствительны к повышению

системного артериального кровяного давления выше нормального значения саморегуляции, поэтому необходимо немедленно провести контролируемое снижение кровяного давления. Нитропруссид натрия целесообразно давать собакам или кошкам при резком повышении систолического артериального давления выше значения 200 мм рт.ст. Если не принимать меры коррекции, гипертензия может вызвать серьезные последствия для этих органов вследствие повреждения капилляров.

Вливание нитропруссида натрия начинают у собак с дозы 1–2 мкг/кг/мин, а у кошек с дозы 0,5 мкг/кг/мин. Через каждые 3–5 минут дозу постепенно увеличивают до достижения нужного значения кровяного давления. При хронической гипертензии церебральная саморегуляция кровотока смещается в сторону более высокого системного артериального кровяного давления (рис. 3). У пациента с нормальным кровяным давлением саморегуляция среднего системного артериального давления происходит в диапазоне 60–140 мм рт.ст. При хронической гипертензии саморегуляция происходит в более высоком диапазоне. Можно представить, что быстрое снижение системного артериального кровяного давления при хронической гипертензии приводит к недостаточной перфузии в случае, если намеченное значение системного артериального кровяного давления будет меньше нижней границы этого более высокого диапазона саморегуляции. Для обеспечения реадaptации кровеносных сосудов головного мозга рекомендуется снижать среднее системное артериальное давление на 25% в течение 4 часов, а затем продолжить снижение в медленном темпе. Это необходимо для того, чтобы саморегуляция происходила в пределах нормального диапазона. Пациент с сильной гипертензией (имевший до этого нормальное давление) нормально перенесет быстрое снижение системного артериального кровяного давления до нормы. После того, как поддерживающая терапия с пероральным введением гипотензивных препаратов даст результат, можно постепенно прекратить вливание нитропруссида натрия с целью обеспечения постоянного контроля за системным артериальным кровяным давлением. Одновременное пероральное введение гипотензивных препаратов и вливание нитропруссида натрия позволяет уменьшить суммарную дозу и, следовательно, снизить опасность интоксикации цианидом и тиоцианатом.

Острая сердечная недостаточность

При внезапно и быстроразвивающемся отеке легких вследствие левосторонней сердечной недостаточности введение нитропруссида натрия позволяет быстро снизить преодолеваемую нагрузку. Это особенно важно при аномалиях функции сердца, включающих регургитацию крови при недостаточности митрального клапана. При застойной сердечной недостаточности часто значительно повышается системное сосудистое сопротивление, и уменьшение преодолеваемой нагрузки влечет за собой ряд последствий. К таким последствиям относятся увеличение минутного объема сердца, уменьшение регургирующей фракции при недостаточности митрального клапана и снижение потребности миокарда в кислороде. Увеличение эластичности вен снижает предварительную нагрузку и устраняет отек легких. Вследствие усиления расслабления желудочков сердца под воздействием окси-



Рис. 3. Саморегуляция церебрального кровотока у пациентов с нормальным и постоянно повышенным артериальным давлением

си азота конечно-диастолическое давление уменьшается без изменения конечно-диастолического объема. В результате сохраняется неизменным минутный объем сердца и уменьшается риск отека легких.

Пациентам, которым необходимо вводить нитропруссид натрий для лечения острой сердечной недостаточности, часто требуются дополнительная оксигенация, вспомогательная искусственная вентиляция легких и тщательный контроль. Процесс введения нитропруссида натрия нуждается в постоянном контроле. Целью терапии является снижение или поддержание среднего системного артериального давления на уровне, обеспечивающем поддержание функции жизненно важных органов (приблизительно 70 мм рт.ст. или систолическое артериальное кровяное давление в пределах 85–95 мм рт.ст.). Введение нитропруссида натрия производят так же, как и при гипертонических кризах. Часто для увеличения минутного объема сердца показано одновременное введение инотропных средств, таких как добутамин (1–5 мкг/кг/мин — кошкам и 5–10 мкг/кг/мин — собакам). Это имеет очень большое значение при тяжелых формах левосторонней сердечной недостаточности, вызванной кардиомиопатией вследствие дилатации.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

Нитропруссид натрия ни в коем случае не следует применять, если повышенное системное артериальное давление является компенсирующим механизмом для поддержания перфузии головного мозга (рефлекс Кушинга). При патологических внутричерепных процессах, связанных с системной гипертензией, основной целью является коррекция высокого внутричерепного давления. Кроме того, следует соблюдать осторожность при введении нитропруссида натрия пациентам с почечной или печеночной недостаточностью вследствие снижения способности печени преобразовывать цианид в тиоцианат или уменьшения почечного клиренса тиоцианата. Достаточным противопоказанием к применению сосудорасширяющих средств является тяжелая левосторонняя застойная сердечная недостаточность в том случае, если она связана с отмечавшейся ранее гипотензией (например, систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.; среднее артериальное кровяное давление — менее 70 мм рт.ст.). Такая ситуация часто свидетельствует о кардиогенном шоке и наиболее часто наблюдается у собак и кошек с кардиомиопатией вследствие дилатации. Если у

животного, помещенного в клетку, после начала терапии артериальное давление продолжает оставаться низким, то для его повышения перед началом введения нитропруссид натрия следует обеспечить подачу кислорода, а также применить какой-либо диуретик в сочетании с добутамином или допамином. Несмотря на то, что нитропруссид натрия может увеличить минутный объем сердца за счет уменьшения рефрактерной фазы желудочков сердца, артериальное кровяное давление часто снижается вследствие значительного сосудорасширяющего действия этого препарата.

Литература

- Abdelwahab W, Frishman W, Landau A: Management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Pharmacol* 35:747, 1995. *A review of parenteral agents currently being used in the treatment of acute hypertension.*
- Curry SC, Arnold-Capell P: Toxic effects of drugs used in the ICU. Nitroprusside, nitroglycerin, and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Crit Care Clin* 7:555, 1991. *A review of the pathophysiology, toxic doses, diagnosis, and treatment of vasodilator toxicity in the intensive care patient.*

- Friederich JA, Butterworth JF IV: Sodium nitroprusside: Twenty years and counting. *Anesth Analg* 81:152, 1995. *A review of the chemical properties, metabolism, toxicity, and clinical use of sodium nitroprusside in human patients.*
- Harrison DG, Bates JN: The nitrovasodilators: New ideas about old drugs. *Circulation* 87:1461, 1993. *A review of the chemistry and mechanism of action of sodium nitroprusside and nitroglycerin.*
- Heesch CM, Hatfield BA, Marcoux L, et al: Predictors of pressure and stroke volume response to afterload reduction with nitroprusside in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 74:951, 1994. *A prospective clinical study that examines baseline cardiovascular parameters in patients with dilated cardiomyopathy and their relationship to response with sodium nitroprusside treatment.*
- Ignarro LJ: Physiologic and pathophysiologic significance of nitric oxide. In: Ayres SM, ed: *Textbook of Critical Care*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 208. *A review of the chemistry, regulation of production, mechanism of action, and physiologic roles of nitric oxide in health and disease.*
- Zerbe NF, Wagner BK: Use of vitamin B12 in the treatment and prevention of nitroprusside-induced cyanide toxicity. *Crit Care Med* 21:465, 1993. *A review of the safety and efficacy of hydroxycobalamin in the prevention and treatment of cyanide toxicity in patients with renal or hepatic disease.*

Трансвенозная электрокардиостимуляция

Ли Гэррод
Джон Э. Раш

При трансвенозной электрокардиостимуляции для поддержания гемодинамически стабильного ритма сердца применяют повторяющиеся электрические импульсы низкого напряжения. Эти импульсы передаются катетером, который обычно вводят в правый желудочек, выводят через кожу и соединяют с наружным электрокардиостимулятором. В большинстве случаев трансвенозная (временная) электрокардиостимуляция используется для коррекции брадиаритмии до момента восстановления нормального ритма сердца или имплантации постоянного водителя ритма (пейсмекера). Техника трансвенозной электрокардиостимуляции является минимально инвазивной и не требует больших затрат времени. Данный метод может обеспечить сохранение жизни пациента, находящегося в критическом состоянии. Развитие ветеринарии позволяет использовать технику временной электрокардиостимуляции и в ряде других случаев. Мы надеемся, что ветеринарные врачи, занимающиеся лечением критических состояний и оказанием неотложной помощи, найдут в этой статье полезную информацию о показаниях, технической стороне и потенциальных осложнениях трансвенозной электрокардиостимуляции.

ПОКАЗАНИЯ

Общепризнанными осложнениями вводного наркоза, необходимого для имплантации водителя ритма, являются

сильная брадикардия и асистолия. Для предотвращения этого осложнения во многих случаях целесообразно непосредственно перед имплантацией постоянного водителя ритма сердца установить трансвенозный катетер с электродами водителя ритма. Однако в данной главе основное внимание уделяется показаниям и принципам использования трансвенозной электрокардиостимуляции при оказании неотложной медицинской помощи и лечении критических состояний, интенсивной терапии и реанимации. Показания для использования этого метода, как правило, относятся к одной из трех указанных ниже категорий: брадиаритмия без застойной сердечной недостаточности, брадиаритмия при застойной сердечной недостаточности или брадиаритмия при остановке сердца и дыхания.

Брадиаритмия без застойной сердечной недостаточности

Несмотря на то, что брадикардия часто встречается в клинической практике, не все случаи брадиаритмии требуют немедленной электрокардиостимуляции. У животных с такими аритмиями часто на рентгенограмме грудной клетки видна значительная кардиомегалия, однако отсутствуют объективные или рентгенографические данные, подтверждающие застойную сердечную недостаточность. В таких случаях трансвенозная электрокардиостимуляция может не потребоваться. Некоторые пациенты с синусовой брадикардией реагируют на применение атро-

пина, а также вливание допамина или добутамина. Электрокардиостимуляция показана животным при атриовентрикулярной блокаде или прекращении активности синусового узла, а также очень низком ритме желудочковой экстрасистолы (менее 35–40 сокращений в минуту). Электрокардиостимуляция особенно важна при плохой переносимости такой низкой частоты сердечных сокращений, следствием чего является слабость или потеря сознания. Электрокардиостимуляцию необходимо также проводить животным при больших паузах (более 60 секунд) в сердечном ритме, следствием которых является слабость, коллапс (шок) или потеря сознания. Трансвенозную электрокардиостимуляцию можно также использовать как вспомогательный, временный метод терапии при брадикардии, обусловленной действием лекарственных препаратов (например, атриовентрикулярная блокада вследствие передозировки блокатора кальциевых каналов) или для поддержания функции организма в период анестезии, которая обычно подавляет активность экстрасистолы.

К брадиаритмии, наиболее часто приводящей к проявлению клинических признаков потери сознания, слабости или коллапса, относятся прекращение активности синусового узла и прогрессирующие формы атриовентрикулярной блокады. Прекращение активности синусового узла обычно связано с суправентрикулярной тахикардией и обозначается термином «синдром слабости синусового узла». У животных с синдромом слабости синусового узла клинические признаки чаще всего проявляются во время продолжительных пауз прекращения активности синусового узла. К счастью, этот синдром редко приводит к внезапной смерти. При частой или длительной потере сознания требуется неотложное проведение трансвенозной электрокардиостимуляции. Электрокардиостимуляция особенно показана в том случае, если воздействие фармакологическими средствами (антихолинэргическими или симпатомиметическими препаратами) не дало результатов. С другой стороны, общепризнанным фактом является то, что атриовентрикулярная блокада третьей степени может привести к внезапной смерти. При частой потере сознания (более 1 раза в день) необходимо проводить трансвенозную электрокардиостимуляцию до момента имплантации постоянного водителя ритма. Если предполагается радикальная терапия с использованием постоянного водителя ритма сердца, следует ограничить попытки фармакологического воздействия с целью коррекции аритмии. Ввиду опасности усиления аритмии вследствие применения катехоламинов в такой ситуации более целесообразно установить трансвенозный катетер с электродами водителя ритма, а не использовать симпатомиметические средства. После установки электрода трансвенозного водителя ритма для собак обычно выбирают частоту 70–90 импульсов в минуту. Такая частота, как правило, достаточна для предотвращения потери сознания и обеспечения гемодинамических потребностей пациента, находящегося в состоянии покоя.

Брадиаритмия с застойной сердечной недостаточностью

У животных с брадикардией и симптомами застойной сердечной недостаточности трансвенозная электрокар-

диостимуляция может быть эффективным вспомогательным средством, дополняющим стандартные методы терапии сердечной недостаточности и предотвращающим гипотензию. Застойную сердечную недостаточность можно диагностировать на основании данных объективного обследования (асцит с расширением яремной вены, диспноэ с шумами в легких, увеличение времени обратного наполнения капилляров и т.д.) или в результате изучения рентгенограммы грудной клетки. Бедренный пульс у таких животных может быть нормальным или учащенным вследствие увеличения ударного (систолического) объема сердца и повышения пульсового артериального давления, что часто происходит у животных при хронической брадикардии. На рентгенограмме можно обнаружить кардиомегалию, выпот в плевральную полость, расширение легочных вен, а также интерстициальный или альвеолярный инфильтрат у ворот органа. В таких случаях трансвенозную электрокардиостимуляцию обычно проводят в течение 2–4 дней до исчезновения симптомов застойной сердечной недостаточности. После коррекции застойной сердечной недостаточности создаются лучшие условия для проведения анестезии и имплантации постоянного водителя ритма сердца. После введения провода водителя ритма обычно устанавливают частоту 120–140 импульсов в минуту. Водитель ритма работает на такой частоте, пока симптомы сердечной недостаточности не начнут исчезать.

Считается, что к развитию брадикардии в сочетании с застойной сердечной недостаточностью приводят различные аритмии и клинические случаи. Хроническая атриовентрикулярная блокада третьей степени или «плотная» атриовентрикулярная блокада второй степени могут в конечном итоге привести к застойной сердечной недостаточности. При прекращении активности синусового узла и застойной сердечной недостаточности у собак часто одновременно с этим развивается хроническое заболевание митрального клапана. Стойкая асистолия предсердий, часто наблюдаемая у английских спрингер спаниелей, может привести к застойной сердечной недостаточности и развивающейся одновременно с ней брадикардии. Многие другие формы заболевания сердца (например, неоплазия, миокардит, кардиомиопатия вследствие дилатации у кошек) могут привести к брадикардии и, как следствие, к застойной сердечной недостаточности. Для диагностики тяжелого основного заболевания сердца, при котором электрокардиостимуляция может быть показана или противопоказана, используется метод эхокардиографии.

Остановка сердца и дыхания

В случае развития брадиаритмии при остановке сердца и дыхания своевременная диагностика брадикардии и быстрое введение электрода трансвенозного водителя ритма может увеличить шансы на успех. К аритмиям, при которых может быть целесообразным проведение электрокардиостимуляции, относятся сильная синусовая брадикардия, прогрессирующая атриовентрикулярная блокада, низкий ритм желудочковой экстрасистолы и асистолия. Электрокардиостимуляция неэффективна в случае электрической активности при отсутствии пульса или электромеханической диссоциации. К трансвенозной электрокардиостимуляции обычно прибегают в том

случае, если применение атропина и введение нескольких доз адреналина не позволило увеличить активность желудочков таким образом, чтобы она была достаточной для обеспечения адекватной перфузии.

Необходимым условием для успеха трансвенозной электрокардиостимуляции является желудочковый захват. Снижение эффективности стимуляции миокарда при помощи катетера с электродами водителя ритма происходит вследствие ишемии, гипоксии, нарушения кислотно-основного равновесия и баланса электролитов, если с момента остановки сердца и дыхания прошло более 15 минут. В этом случае желудочковый захват все еще может происходить (электрокардиостимулятор воздействует на комплекс QRS-T ЭКГ), однако часто наблюдается электромеханическая диссоциация. Стимуляция комплекса QRS не обеспечивает эффективного кровотока. В конечном счете, стимуляция желудочков при помощи электрода водителя ритма сердца становится невозможной из-за необратимого повреждения миокарда.

При остановке сердца и дыхания трансвенозный катетер обычно устанавливают без рентгеноскопического контроля. Установка катетера может быть затруднена из-за того, что при восстановлении сердечной деятельности и дыхания на ЭКГ появляется ложное изображение. Однако после успешного восстановления сердечной деятельности и дыхания с применением прямого массажа сердца во многих случаях сердечную деятельность удается стимулировать непосредственно за счет установки электрода водителя ритма на поверхности эпикарда сердца. Таким способом сердце можно стимулировать до момента стабилизации сердечного ритма или получения оперативного доступа к яремной вене для трансвенозного введения электрода. Некоторые дефибрилляторы нового поколения могут использоваться для чрескожной стимуляции. Данный метод более предпочтителен по сравнению с трансвенозной стимуляцией при остановке сердца и дыхания.

ТЕХНИКА ТРАНСВЕНОЗНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

Подготовка пациента и седация

Обычно временный водитель ритма сердца можно установить пациенту в условиях легкой седации и местной анестезии. Опиаты в сочетании с одним из бензодиазепинов вполне обеспечивают легкую седацию (оксиморфон, 0,05–0,1 мг/кг внутривенно или бупренорфин, 0,005–0,01 мг/кг внутривенно в комбинации с диазепамом в дозе 0,1–0,2 мг/кг внутривенно). По завершении этой процедуры при необходимости снятия седативного действия средства для наркоза можно применить налоксон (0,04 мг/кг внутривенно или внутримышечно).

Для введения электрода водителя ритма сердца можно использовать правую или левую яремные вены или бедренную вену. У крупных собак проволоочный вывод водителя ритма 5F можно продвинуть до латеральной подкожной вены сафена. Авторы статьи предпочитают яремную вену, поскольку к ней легче получить доступ. Кроме того, в этом случае снижается вероятность смещения электрода. Несмотря на то, что правая яремная вена представляет собой более прямой путь к правому предсердию и желудочку, в случае если предполагается в бу-

дущем имплантация постоянного трансвенозного водителя ритма сердца, для введения электрода временного водителя ритма следует использовать левую яремную или бедренную вены. В месте оперативного доступа шерсть выстригают. Под кожу вводят 2%-ный лидокаин. Затем кожу обрабатывают антисептическим раствором. Получить доступ к сосуду можно путем веносекции или венопункции с использованием специальной системы введения катетера через трубку (6–8,5F, Arrow International, Reading, PA, а также другие производители) или усовершенствованного метода Селдинджера. После получения доступа к сосуду в него вводят электрод водителя ритма и продвигают по направлению к сердцу. Во время введения электрода следует осуществлять постоянный электрокардиографический контроль. Это необходимо для определения правильности положения электрода, а также любых проявлений асистолии или эктопии желудочков, при которых может потребоваться изменение положения катетера.

Установка катетера с использованием рентгеноскопии

Катетер с электродами водителя ритма под рентгеноскопическим контролем вводят в правое предсердие и направляют вентрально через правый предсердно-желудочковый (трехстворчатый) клапан в правый желудочек. Для облегчения прохождения электрода водителя ритма через трехстворчатый клапан на конец катетера целесообразно надеть отвод, изогнутый под углом 45°. Катетер продвигают вперед, пока его конец не достигнет верхушки правого желудочка (рис. 1). После этого к электроду можно подключить клемму наружного водителя ритма и начинать электрокардиостимуляцию. Наружный электрокардиостимулятор устанавливают в режим работы по запросу. Это позволяет регистрировать самопроизвольную активность желудочков и исключает возможность подачи импульсов в нестабильный период реполяризации желудочков. Желудочковый захват определяют по ЭКГ по высокочастотному пиковому потенциалу перед каждым комплексом QRS-T стимуляции желудочка. Частота подачи импульсов устанавливается, как было описано выше. Заданный сердечный ритм и частота сердечных сокращений видны на ЭКГ. Они должны привести к появлению пальпируемого артериального пульса такой же частоты.

Установка без рентгеноскопического контроля

При невозможности или нецелесообразности рентгеноскопического контроля (например, при восстановлении сердечной деятельности и дыхания) есть смысл провести трансвенозную электрокардиостимуляцию. Это довольно сложно, поэтому большое значение имеет наличие опыта имплантации трансвенозного водителя ритма сердца под рентгеноскопическим контролем. Через бедренную вену ввести катетер без рентгеноскопического контроля сложно, и это делать не рекомендуется. Доступ к сосудам получают указанным выше способом. Необходимо измерить приблизительное расстояние от правого предсердия до места разреза или места введения трубки с катетером в яремную вену. Это расстояние отмечают на катетере с электродами водителя ритма. По возможности, лучше использовать биполярный катетер-баллон (ZEON Medical Corp., White Plains, NY). При надувании

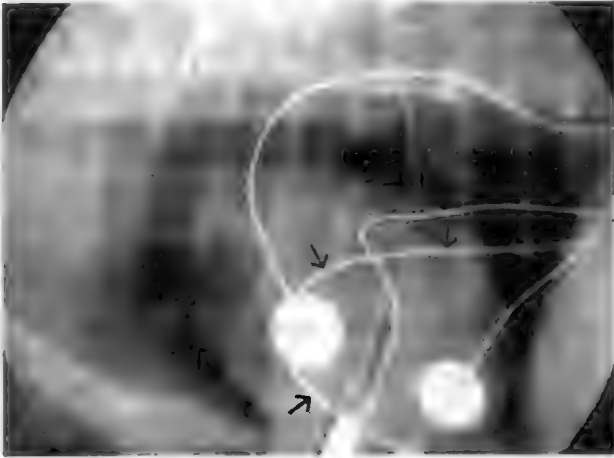


Рис. 1. Боковая рентгенографическая проекция грудной клетки собаки. Электрод водителя ритма сердца был введен через бедренную вену в правый желудочек. Стрелками обозначен путь электрода из каудальной полой вены к верху правого желудочка. Круги и другие линии являются изображениями прикрепленных к коже электродов и проводов, используемых для снятия ЭКГ

баллона облегчается прохождение катетера через трехстворчатый клапан. Провод подсоединяют к наружному электрокардиостимулятору. Электрокардиостимулятор включают на полную мощность при частоте, на 10–20% превышающей желудочковый ритм пациента. Целесообразно, чтобы частота электрокардиостимулятора превышала ритм предсердий, поскольку это позволит определить положение катетера по достижении им предсердия (должно произойти распространение ретроградного импульса на предсердия). Введение электрода в вену и продвижение к сердцу необходимо контролировать по ЭКГ. ЭКГ используют для обнаружения желудочкового захвата. Когда электрод достигнет эндокарда правого желудочка, на ЭКГ виден ритм стимуляции. При прохождении катетера через правое предсердие и введении в каудальную полую вену на уровне диафрагмы может произойти стимуляция диафрагмы. Электрод может свернуться внутри правого предсердия, поэтому для облегчения прохождения через трехстворчатый клапан в правый желудочек в некоторых случаях необходимо несколько раз потянуть электрод на себя, а затем вновь ввести, поворачивая вокруг оси.

Контроль за состоянием пациента в послеоперационный период

Убедившись в правильности установки катетера, врач настраивает частоту работы электрокардиостимулятора в соответствии с потребностями пациента (см. выше). Силу тока устанавливают в диапазоне 2–5 мА (или приблизительно в 2 раза больше силы тока, необходимого для поддержания желудочкового захвата). Электрод прикрепляют к шее пациента (или задней ноге). Для этого на катетер в месте выходного отверстия на коже накладывают водонепроницаемую ленту и пришивают ее к коже животного. После этого место ввода катетера закрывают легкой повязкой для предотвращения загрязнения. Остальную часть катетера помещают под повязкой на шею (или задней конечности). Электрокардиостимуля-

тор помещают в ранце на спине или привязывают повязкой к грудной клетке собаки.

В течение послеоперационного периода для уменьшения опасности смещения электрода в результате движения пациента необходимо обеспечить седацию и иммобилизацию. Многие электрокардиологи рекомендуют регулярное применение антибиотиков широкого спектра действия. При смене повязки место ввода катетера осматривают каждые 48 часов на предмет выявления признаков воспаления или инфекции. Постоянный электрокардиографический контроль позволяет следить за ходом электрокардиостимуляции и своевременно диагностировать неудачный желудочковый захват или стимуляцию желудочков.

Осложнения

Осложнения, происходящие при временной трансвенозной электрокардиостимуляции, могут привести к резкому ухудшению состояния и даже смерти пациента. Наиболее часто встречающейся проблемой является невозможность стимуляции желудочков. Это может произойти вследствие смещения, потери контакта между электродом и стенкой желудочка, выходом электрода из желудочка, его переломом, а также выходом из строя источника питания или электрокардиостимулятора.

При отсутствии захвата для определения причины возникшей проблемы можно использовать следующий алгоритм.

- 1) Необходимо убедиться в том, что частота электрокардиостимуляции превышает нормальную для пациента частоту сердечных сокращений.
- 2) Затем следует проверить элемент питания и убедиться в его исправности (следует всегда иметь в запасе новый элемент питания).
- 3) Необходимо проверить правильность подключения электрода к клеммам электрокардиостимулятора (между ними должен быть хороший контакт), а также осмотреть находящиеся снаружи части электрода на предмет усталости материала или переломов. Для определения поврежденных мест, а также необходимости изменения положения электрода внутри желудочка может потребоваться рентгенограмма области шеи или грудной клетки.
- 4) Силу тока электрокардиостимулятора можно постепенно увеличивать, одновременно анализируя ЭКГ, чтобы определить удачный захват. Этот метод наиболее эффективен в том случае, если конец электрода сместился в сторону от стенки желудочка, в результате чего желудочковый захват не происходит. Для решения этой проблемы можно также изменить положение тела пациента, поскольку это позволит вновь установить контакт между электродом и миокардом желудочка.
- 5) Многие электрокардиостимуляторы могут работать в асинхронном режиме, при котором не действуют функции опознавания и задерживания. При работе в асинхронном режиме электрокардиостимулятор будет вырабатывать пиковый потенциал стимуляции вне зависимости от характерной для конкретного пациента активности желудочков. Это может вызвать серьезную аритмию, если импульс подается в особенно чувствительный период, совпадающий с зубцом Т.

Однако это происходит редко, поэтому такой метод можно использовать для определения положения электрода и нарушения функции опознавания электрокардиостимулятора.

Кроме того, при временной трансвенозной стимуляции могут отмечаться и такие дополнительные осложнения, как сердечная аритмия, осложнения при анестезии, перфорация сосудов или желудочка концом электрода, внутрисосудистый тромбоз вокруг катетера с электродами водителя ритма, а также инфекция. Для снижения опасности инфекции, связанной с введением катетера, на третьи сутки временной электрокардиостимуляции рекомендуется имплантировать постоянный водитель ритма. У человека осложнения, связанные с водителем ритма, могут наблюдаться в 20% случаев. Наиболее часто осложнения отмечаются у пациентов при стимуляции сердца в течение более чем 48 часов. При соблюдении соответствующих правил безопасности и точном выполнении технических рекомендаций можно свести до минимума потенциальные осложнения, связанные с временной электрокардиостимуляцией.

Литература

- Bonagura JD, Helphrey ML, Muir WW: Complications associated with permanent pacemaker implantation in the dog. *J Am Med Vet Assoc* 182:149, 1983.
- Brown KK: Brady arrhythmias and pacemaker therapy. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy VI*. Philadelphia: WB Saunders, 1977, p 354.
- Darke PGG, McAreavey D, Been M: Transvenous cardiac pacing in 19 dogs and one cat. *J Small Anim Pract* 30:491, 1989.
- Helphrey ML, Schollmeyer M: Pacemaker therapy. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia: WB Saunders, 1983, p 373.
- Jafri SM, Kruse JA: Temporary transvenous cardiac pacing. *Crit Care Clin* 8:713, 1992.
- Le K, Goldschlager N: Temporary cardiac pacing in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 11:57, 1996.
- Lombard CW, Tilley LP, Yoshioka M: Pacemaker implantation in the dog: Survey and literature review. *J Am Anim Hosp Assoc* 17:751, 1981.
- Rush JE, Ross JN: Cardiac pacing. In: Murtaugh RJ, Kaplan PM, eds 5: *Veterinary Emergency and Critical Care Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 657.
- Silver MD, Goldschlager N: Temporary transvenous cardiac pacing in the critical care setting. *Chest* 93:607, 1988.

Распространение бактерий: клинические проявления и профилактика

Дуглас К. МАКИНТАЙР

Люди, прожившие после полученной травмы более 48 часов, наиболее часто умирают из-за сепсиса (Wilson, 1985). Во многих случаях смерти тяжелотравмированных пациентов вследствие сепсиса не удастся обнаружить источник инфекции. Чаще всего бактериологическое исследование показывает наличие грамотрицательных микроорганизмов. На этом основании многие исследователи склоняются к предположению, что кишечник является резервуаром патогенных бактерий и эндотоксинов, инициирующих общую реакцию организма хозяина, которая приводит к шоку и недостаточности внутренних органов (Beal and Cerra, 1994).

ПАТОГЕНЕЗ

Под распространением бактерий понимают перемещение жизнеспособных микроорганизмов, находящихся в организме, из желудочно-кишечного тракта в мезентериальные лимфатические узлы, печень, селезенку и кровяное русло (Deitch et al., 1996). Многочисленные исследования болезней животных и человека ясно показали, что микроорганизмы и токсины, обычно содержащиеся в желудочно-кишечном тракте, могут перемещаться из просвета кишечника за его пределы (Deitch et al., 1985, 1987, 1988). Однако клиническое значение распространения бактерий было поставлено под сомнение, когда исследователи не смогли определить наличие микроорганизмов

в воротной вене или кровеносной системе при обследовании людей, погибших в результате травм (Moore et al., 1991). Кроме того, неутешительные результаты обследования тяжелобольных пациентов в нескольких медицинских центрах с целью оценки возможности избирательной деконтаминации кишечника не оправдали ожиданий (Van Saene et al., 1992). При использовании антимикробных средств для интенсивной очистки кишечника от патогенных грамотрицательных бактерий и грибов коэффициент выживаемости не повысился, хотя у этих пациентов было отмечено уменьшение на 50% количества осложнений инфекционного характера.

В настоящее время считается, что многие микроорганизмы, попадающие в лимфатическую ткань кишечника, погибают под воздействием защитных сил организма, тем самым инициируя массивную воспалительную реакцию, характеризующуюся выделением цитокинов, вазоактивных веществ, комплемента и других иммуномодуляторов (Deitch et al., 1996). Более того, наличие в крови эндотоксинов кишечного происхождения может быть фактором, который вызывает, делает необратимой или усиливает гиперметаболическую реакцию, отмечаемую при синдроме системной воспалительной реакции. Известно, что эндотоксины стимулируют выделение цитокинов и могут привести к снижению функции иммунной системы, свертывающей системы крови и защитного

барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Следовательно, совсем необязательно выделять жизнеспособные бактерии в кровотоке или периферийных органах для того, чтобы прийти к выводу, что кишечник является наиболее вероятной причиной синдрома системной воспалительной реакции.

Висцеральная ишемия может играть главную роль в развитии недостаточности нескольких внутренних органов, поскольку существует тесная взаимосвязь между снижением значения pH слизистой оболочки и вероятностью заболевания и летального исхода (*Silverman and Tuma, 1992*). Считается, что ишемия кишечника приводит к снижению защитной функции барьера, в результате чего лимфоидная ткань, связанная с кишечником, оказывается открытой для воздействия микроорганизмов и токсинов. Кроме того, следует выделить большое количество цитокинов и эндотоксинов. Следствием подавления ретикулоэндотелиальной системы может быть наличие эндотоксинов или бактерий в системе кровообращения.

Защитный барьер слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта

В обычных условиях кишечник является эффективным механическим и функциональным защитным барьером, препятствующим абсорбции бактерий и токсинов, находящихся в его полости. Условием распространения бактерий является их адгезия на слизистой оболочке кишечника. Адгезия бактерий уменьшается под воздействием перистальтики кишечника и вырабатываемой слизи. Исследования показывают, что усиленное распространение бактерий происходит при заболеваниях и расстройствах, связанных со сниженной перистальтикой, например, при илеусе и непроходимости кишечника. Применение сосудосуживающих средств, кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов может вызвать уменьшение выработки слизи и разрушение защитного механического барьера. Недостаточная перфузия, например, при висцеральной ишемии, связанной с шоком, также приводит к уменьшению оборота клеток эпителия, разрушению клеток и увеличивает опасность разрушения слизистых оболочек. У тяжелобольных пациентов часто развиваются стрессовый гастрит и язва.

Кишечник представляет собой наиболее крупный иммунологический и эндокринный орган. Лимфоидная ткань, связанная с кишечником, состоит из пейеровых бляшек, лимфатических фолликулов, лимфоцитов *lamina propria*, внутриэпителиальных лимфоцитов и мезентериальных лимфатических узлов. Секреторный IgA вырабатывается сенсibilизированными (эффекторными) лимфоцитами поверхностного слоя слизистой оболочки кишечника. Эти иммунные механизмы играют важную роль в защите организма хозяина от инвазии микроорганизмов. Следовательно, при угнетении иммунитета существует предрасположенность к распространению бактерий. Плохое снабжение энтероцитов питательными веществами может также привести к уменьшению образования IgA и ослаблению иммунной защиты желудочно-кишечного тракта.

Еще одним фактором, способствующим сохранению защитного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, является природная микрофлора, выполняющая функцию защиты. Подавляющее большинство микроорганизмов, содержащихся в желудочно-ки-

шечном тракте, является анаэробами. Эти бактерии составляют конкуренцию потенциальным патогенным микроорганизмам в борьбе за питательные вещества и места прикрепления к слизистой оболочке, тем самым препятствуя чрезмерному развитию микрофлоры грамотрицательных бактерий. Антибиотикотерапия часто нарушает хрупкое равновесие микрофлоры желудочно-кишечного тракта за счет подавления более чувствительных анаэробных микроорганизмов (*Deitch et al., 1985*). Кроме того, к нарушению нормальной микрофлоры в кишечнике тяжелобольных пациентов может привести использование блокаторов H₂-рецепторов, которые способны стимулировать чрезмерное развитие микрофлоры и образование колоний микроорганизмов в желудке, а также использование гиперосмолярных питательных растворов для энтерального питания.

ЗНАЧЕНИЕ ПРАВИЛЬНОГО ПИТАНИЯ

На протяжении многих лет при лечении тяжелобольных пациентов состоянию желудочно-кишечного тракта не уделялось должного внимания. Основной функцией желудочно-кишечного тракта считалась абсорбция питательных веществ, которая согласно распространенному мнению необходима для обеспечения адекватного заживления ран и ответной реакции организма на травму или инфекцию. Из-за возможности аспирации, рвоты, илеуса или отсутствия энтерального доступа многие клиницисты предпочитали «оставить кишечник в покое». Теперь мы знаем, что такой «покой» может вызвать атрофию слизистой оболочки, изменение проницаемости и утрату алиментарного действия гормонов желудочно-кишечного тракта. На экспериментальных моделях было показано, что голодание и неправильное питание сами по себе не вызывают распространения бактерий. Однако они могут вызвать предрасположенность к повреждению слизистой оболочки и развитию чреватого летальным исходом сепсиса кишечного происхождения в периоды системного воспаления. В настоящее время специалисты уделяют значительное внимание этой проблеме и проводят исследования с целью определения роли различных питательных веществ, а также пытаются использовать энтеральное питание для воздействия на обмен веществ и воспалительные процессы.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Эксперименты на животных позволили выявить три основных механизма активизации распространения бактерий: 1) чрезмерное развитие микрофлоры кишечника; 2) ослабление защитных сил организма; 3) повреждение защитного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Следовательно, интенсивная профилактика распространения бактерий должна в первую очередь быть направлена на предотвращение этих проблем, а также на обеспечение кишечника необходимыми питательными веществами.

Результаты обследования людей в клинических условиях показывают, что распространению бактерий могут способствовать термическое повреждение, угнетение иммунитета, травма, геморрагический шок, эндотоксины, острый, вызывающий некроз панкреатит, полное парентеральное кормление, нейтропения, непроходимость и ишемия кишечника. Опыты на животных позволяют

предположить, что те же самые болезни и расстройства могут способствовать распространению бактерий и в организме тяжелобольных пациентов ветеринарных лечебниц. Кроме того, собаки с тяжелой формой парвовирусного энтерита имеют особенную предрасположенность к распространению бактерий в организме, сепсису и появлению эндотоксинов в крови вследствие сочетания нейтропении и разрушения защитного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика распространения бактерий, сепсиса и недостаточности функций нескольких органов является предметом постоянных исследований. Наиболее важным фактором для предотвращения распространения бактерий является сохранение целостности защитного барьера слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, поскольку экспериментальные исследования показывают, что распространению бактерий можно в значительной степени воспрепятствовать за счет уменьшения степени повреждения слизистой оболочки. По этой причине терапевтические мероприятия направлены на: 1) уменьшение вероятности разрыва слизистой оболочки, 2) ограничение нежелательных последствий в случае разрыва, 3) поддержание функции кишечника для быстрого заживления дефектов слизистой оболочки. В этом отношении можно дать следующие рекомендации.

Улучшение оксигенации кишечника. По-видимому, главную роль в повреждении слизистых оболочек у тяжелобольных пациентов играет ишемия. Размер повреждения усиливается в результате реперфузионной травмы. Необходимо максимально увеличить поступление кислорода в кишечник за счет эффективного и интенсивного восстановления гемодинамики. Для поддержания адекватного кровяного давления и перфузии желудочно-кишечного тракта следует вводить в достаточном объеме кристаллоидные и (или) коллоидные растворы. Для поддержания кровяного давления при сепсисе может возникнуть необходимость во введении положительных инотропных средств, таких как добутамин или допамин (*Silverman and Tuma, 1992*). Кислород следует дополнительно вводить в том случае, если параметры оксигеметрии не превышают 90–95%. Если концентрация гемоглобина опускается ниже значения 10–12 г/100 мл, то для улучшения способности транспортировки кислорода кровью можно провести переливание крови или ввести раствор бычьего гемоглобина. Для контроля pH слизистых оболочек и определения достаточности перфузии желудочно-кишечного тракта лучше всего использовать метод желудочной тонометрии, если имеется такая возможность. При клинических признаках сепсиса необходимо в любом случае вводить бактерицидные антибиотики широкого спектра действия. Ранняя диагностика и хирургическая коррекция омертвевших участков кишечника или дренирование абсцесса имеют первостепенное значение для успешного завершения лечения.

В экспериментальных условиях удавалось предотвратить повреждения вследствие реперфузии путем применения аллопуринола или дисмутазы перекиси. Составными частями системы антиоксидантной защиты организма являются витамины С, Е и А, селен, бета-каротин, а также такие аминокислоты, как цистин, глицин и глута-

мин. Может принести пользу и добавление в пищу антиоксидантов. В настоящее время ведутся исследования с целью определения веществ, выборочно улучшающих перфузию желудочно-кишечного тракта, однако до сих пор они не принесли результата. Не следует применять такие катехоламины, как норадреналин и адреналин, которые индуцируют сужение кровеносных сосудов внутренних органов.

Ограничение отрицательных последствий повреждения слизистых оболочек. Применение антацидных средств и блокаторов H_2 -рецепторов с целью ограничения развития стрессовых язв и гастрита у тяжелобольных пациентов может привести к чрезмерному развитию микрофлоры и увеличить вероятность заболевания пневмонией госпитализированных пациентов, которым проводят вентиляцию легких (*Van Saene et al., 1992*). Для уменьшения размеров повреждения желудка без увеличения желудочного pH в настоящее время рекомендуется применение сульфата и метода назогастральной аспирации.

Метод выборочной деконтаминации кишечника, по-видимому, уменьшает вероятность развития инфекционного заболевания в условиях клиники, однако документальных повреждений факта увеличения шансов на выживание тяжелобольных людей не имеется (*Van Saene et al., 1992*). Для лечения человека обычно используется сочетание амикацина, амфотерицина В и полимиксина В (*Cockerill et al., 1992*). В литературе приводятся данные о том, что пероральное применение неомицина предотвращало летальный исход и уменьшало распространение бактерий после термических повреждений (*Oca et al., 1993*). Для связывания липополисахаридного эндотоксина использовалась комбинация полимиксина В, активированного угля и каопектата, вводимых перорально. Кроме того, имеются отдельные сообщения относительно успешного применения разведенного хлоргексидина или бетадина (повидон-йод), вводимых посредством клизмы, для лечения парвовирусного энтерита у щенков.

Для нейтрализации липополисахаридного эндотоксина в организме домашних животных в настоящее время предлагается поливалентная лошадиная антисыворотка (SEPTI-segum, *Immac, Inc., Columbia, MO 75201*). Ее вводят медленно в течение 30–60 минут в дозе 4,4 мл/кг вместе с внутривенными кристаллоидными растворами в пропорции 1:1. В настоящее время результаты клинических исследований применения данного препарата не известны, однако следует исходить из того, что он имеет наибольшую эффективность в случае применения до начала антибиотикотерапии, поскольку после уничтожения бактерий концентрация эндотоксина в циркулирующей крови резко увеличивается. При использовании лошадиной антисыворотки необходимо внимательно следить за состоянием пациентов, поскольку могут проявиться признаки анафилаксии.

Поддержание функции кишечника путем энтерального кормления

Значение правильного кормления тяжелобольных пациентов не вызывает сомнения. Однако в последние годы все более явной становится важная роль «наполнения кишечника» за счет энтерального кормления, которое необходимо начинать как можно раньше. Исследования показали, что по сравнению с энтеральным кормлением

полностью парентеральное кормление приводит к увеличению вероятности инфекционных заболеваний и летального исхода. Полностью парентеральное кормление приводит к атрофии слизистой оболочки. Кроме того, практика показывает, что липидные эмульсии усиливают угнетение иммунитета за счет подавления blastogenesis лимфоцитов. Кроме того, жирные кислоты омега-6 являются «предшественниками» простагландинов и лейкотринов, которые могут вызвать воспаление. В настоящее время рекомендуется применять полностью парентеральное кормление только при наличии серьезных противопоказаний для энтерального питания.

Энтеральное кормление оказывает благотворное воздействие на функцию кишечника за счет укрепления иммунной системы (лимфоциты и макрофаги), увеличения секреции IgA и муцина, а также поддержания массы кишечника за счет алиментарного действия.

Наиболее подходящим источником метаболизма для клеток, выстилающих внутреннюю поверхность тонкой кишки, является глутамин. Глутамин считается «условно важным» питательным веществом для тяжелобольных пациентов. Он имеет большое значение для митогенеза лимфоцитов и усиливает защитный барьер кишечника. Результаты многих исследований подтверждают целесообразность добавления глутамина к растворам для энтерального или парентерального питания (замедление распространения бактерий, утолщение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, увеличение шансов на выживание). В то же время в некоторых случаях применение глутамина не дало положительного эффекта. Глутамин безопасен для здоровья пациента, однако это вещество очень нестабильно, и поэтому его необходимо добавлять в питательный раствор непосредственно перед введением. При значительном повреждении слизистой оболочки добавление глутамина может оказать благотворное воздействие. Данный препарат выпускается в форме порошка (*Cambridge Nutraceuticals*), который можно применять в дозе 10 мг/кг в сутки. Глутамин можно добавлять в воду, которую дают выздоравливающим животным, или растворы для энтерального питания, которые вводят через назогастральную, гастростомическую или еюностомическую трубки. Кроме того, уменьшению распространения бактерий могут способствовать и другие пищевые добавки, такие как жирные кислоты омега-3 (продукты на основе рыбьего жира), аргинин, нуклеиновая кислота и антиоксиданты.

Наиболее подходящим источником метаболизма для колоноцитов являются жирные кислоты с короткой цепочкой. Они вырабатываются путем ферментации неусваиваемых углеводов, которые обычно называют «подающимися ферментации волокнами» (пектин, бета-глюкан и лактулоза). Нерастворимые волокна, такие как целлюлоза, оказывают алиментарное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта за счет усиления выработки слизи и роста клеток эпителия, а также поддержания роста нормальной микрофлоры. Считается, что нерастворимое волокно стимулирует секрецию алиментарных гормонов кишечника, укрепляющих защитный барьер кишечника. В настоящее время не существует рекомендаций относительно выбора оптимального типа волокон и оптимальной дозы, однако

исследования продолжаются. Ряд предварительных исследований и экспериментов, проведенных на животных, показывает, что добавление грубой клетчатки в энтеральные питательные растворы позволяет снизить скорость распространения бактерий, предотвратить атрофию слизистой оболочки и чрезмерное развитие микрофлоры в слепой кишке. Кроме того, предметом исследований являются гормоны, такие как бомбезин, которые оказывают защитное алиментарное воздействие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Для выработки определенных рекомендаций относительно кормления животных необходимо дождаться результатов исследований, проводимых в этой перспективной и интересной области.

Литература

- Beal al., Cerra F: Multiple organ failure syndrome in the 1990's: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 271:226, 1994. *An excellent overview of current theories and definitions of SIRS and MODS.*
- Cockerill FR, Muller SP, et al: Prevention of infection in critically ill patients by selective decontamination of the digestive tract. *Ann Intern Med* 117:545, 1992. *A randomized clinical trial showing decreased infection rates in ICU patients in the treatment group.*
- Deitch EA, Berg R, Specan R: Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut. *Arch Surg* 122:185, 1987. *A study in mice implicating endotoxin in the pathogenesis of bacterial translocation.*
- Deitch EA, Bridge SW, Baker J: Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation is reduced by xanthine oxidase inhibition or inactivation. *Surgery* 104:191, 1988. *A study showing enhanced BT in rats following hypotensive shock that can be prevented by allopurinol.*
- Deitch EA, Maejima K, Berg R: Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI-tract microflora in burned rats. *J Trauma* 25:385, 1985. *A study in rats showing enhanced bacterial translocation when GI microflora is disrupted.*
- Deitch EA, Rutan R, Waymack JP: Trauma, shock and gut translocation. *New Horizons* 4:289, 1996. *An excellent review of the current thinking regarding the relationship between shock, trauma, bacterial translocation, and multiple organ failure.*
- Fink MP, Fiddian-Green RG: Care of the gut in the critically ill. In: Marston A, et al., eds: *Splanchnic Perfusion and Multiple Organ Failure*. London: Edward Arnold, 1989, pp 377-386. *A nice review of care and feeding of the gut in critical patients.*
- Mainous MR, Block EFJ, Deitch EA: Nutritional support of the gut: How and why. *New Horizons* 2:193, 1994. *An excellent review of current research supporting early enteral nutrition.*
- Moore FA, Moore FE, Paggetti R, et al: Gut bacterial translocation via the portal vein: A clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 31:629, 1991. *No evidence of endotoxemia or portal vein bacteremia was found in 29 trauma patients.*
- Oca J, Millat E, et al: Selective bowel decontamination, nutritional therapy, and bacterial translocation after burn injury. *Clin Nutr* 12:355, 1993. *A study in rats showing the prevention of BT following burn injury with oral neomycin.*
- Silverman HJ, Tuma P: Gastric tonometry in patients with sepsis: Effects of dobutamine and packed red blood cell transfusions. *Chest* 102:184, 1992. *A study that uses gastric tonometry to show that dobutamine increases intramucosal pH in septic human patients.*
- Van Saene HKF, Stoutenbeek CC, Stoller JK: Selective decontamination of the digestive tract in the intensive care unit: Current status and future prospects. *Crit Care Med* 20:691, 1992. *A review of various clinical trials that documents a decrease in the number of nosocomial infections, but no improvement in survivability.*
- Wilson RF: Special problems in the diagnosis and treatment of surgical sepsis. *Surg Clin North Am* 65:965, 1985. *A review article documenting the relationship between sepsis and critically ill surgical patients.*

Токсикология

МАЙКЛ ДЖ. МЕРФИ

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Статистика отравлений домашних животных	266
Методы терапии при отравлениях домашних животных	267
Отравления родентицидами	270
Нефротоксины	272
Гепатотоксины	276
Ядовитые и неядовитые растения	279
Средства по уходу за газонами	281
Вредные вещества в средствах бытовой химии	282
Отравления препаратами, отпускаемыми без рецепта	286
Токсичность средств против блох и клещей	290
Безопасность промышленных кормов для домашних животных	295
Побочные реакции на лекарственные препараты	298

Статистика отравлений домашних животных

КАРЛ С. ХОРНФЕЛДТ

МАЙКЛ ДЖ. МЕРФИ

Региональный центр по отравлениям в Геннепине (HRPC) — один из 51 регионального центра по отравлениям в США, работающего под руководством Американской ассоциации центров по контролю за отравлениями (ААРСС, 1996). Начиная с 1989 года кроме обслуживания частных лиц и медицинских работников HRPC занимается активным распространением среди ветеринарных врачей данных Информационной службы отравлений домашних животных, находящейся в штате Миннесота (Hornfeldt and Jacobs, 1991). Эти усилия находят положительный прием у врачей, поскольку к 1996 году со дня своего основания этот центр уже оказал помощь около 7000 животным, пострадавшим от отравлений. В данной статье приведен краткий обзор видов отравлений и относительная частота воздействия ядов на домашних животных, зарегистрированная HRPC. Обратите внимание на то, что под воздействием понимается действительный или предполагаемый контакт с любым проглоченным, вдыхаемым или абсорбированным веществом в результате нанесения его на кожу или введенным внутрь (Hornfeldt and Murphy, 1992). Таким образом, не каждое воздействие вещества ведет к токсикозу.

В течение 1995 года HRPC зарегистрировал 6091 случай отравлений домашних животных, в том числе 4960 случаев (81,4%) отравлений у собак, 1000 (16,4%) у кошек и 131 случай отравлений (2,2%) у других видов животных, таких как грызуны, лагоморфы, птицы (попугаи), пресмы-

кающиеся (игуана), а также у диких (белки) и экзотических (хорьки) животных.

Из 6091 общего числа отравлений 5963 (97,9%) произошли случайно, 43 — в результате ошибок при лечении, 22 вызваны загрязнением окружающей среды (воздействие загрязненным воздухом, почвой, воды), 10 являлись побочными реакциями на прием препаратов, 7 произошли в результате отравления кормами, 4 совершены по злому умыслу и 42 по иным либо неизвестным причинам. Острое отравление отмечено в 6068 (99,6%) случаях, а 13 были признаны хроническими (воздействие длилось более 8 часов), 8 были острыми у хронических больных (то есть превышена доза назначенного препарата) и 2 неопределенной классификации.

В 6000 (98,5%) случаях отравления произошли в частных домах, обычно в доме владельца животного. Можно сравнить, что 4103 (67,4%) звонков в центр отравлений были из частных домов, а 1856 (30,5%) — из ветеринарных больниц и клиник. Отмечены также случаи отравлений в производственных помещениях, учреждениях по охране здоровья, школах и других общественных местах.

Чаще всего отравления происходили в результате орального попадания веществ (5857, 93,9%), затем дермального (250, 4,0%), ингаляционного (51, 0,8%), окулярного (26, 0,4%), укусов животными или насекомыми (14, 0,2%), парентерального (5, 0,08%), аспирационным путем (2, 0,03%) и 32 (0,5%) иным или неизвестным путем (общее число случаев воздействия различных субстанций превысило общее количество случаев отравлений вследствие многочисленных путей их проникновения в организм).

В течение 1995 года число ежемесячных звонков возросло с 384 в марте до рекордной цифры 618 в июле и постепенно уменьшалось на протяжении осени и зимы. Чаще всего звонили между 16 и 18 часами, именно в то время, когда владельцы животных возвращались домой и обнаруживали своих питомцев заболевшими.

Отравления собак, кошек и других видов животных различными категориями ядовитых веществ приведены в таблице 1, откуда видно, что отравления пестицидами, растениями и лекарствами, предназначенными для людей, составляют около двух третьих от общего числа отравлений у домашних животных, а отравления растениями составляют около 30% всех отравлений у кошек.

Литература

- American Association of Poison Control Centers Membership Directory 1996, 3201 New Mexico Avenue NW, Suite 310, Washington DC, 20016.
- Hornfeldt CS, Jacobs MR: A poison information service for small animals offered by a regional poison center. Vet Hum Toxicol 33:339, 1991.
- Hornfeldt CS, Murphy MJ: 1990 Report of the American Association of Poison Control Centers: Poisoning in animals. J Am Vet Med Assoc 200:1077, 1992.

Таблица 1. Вещества, вызывающие отравления у домашних животных

Вещества	Собаки	Кошки	Другие виды	Общее число	В про- центах
Пестициды	1 036	165	25	1 226	20,1
Растения	535	293	46	874	14,3
Лекарства, отпускаемые по рецепту	734	87	6	827	13,6
Лекарства, отпускаемые без рецепта	667	63	3	733	12,0
Средства бытовой химии	357	127	14	498	8,2
Смеси разных веществ	359	68	6	433	7,1
Кормовые средства	285	9	3	297	4,9
Средства по уходу за садом и газоном	219	33	7	259	4,3
Средства личной гигиены	199	20	4	223	3,7
Ветеринарные средства	107	48	4	159	2,6
Автомобильные средства	114	18	6	138	2,3
Строительные материалы	90	31	1	122	2,0
Материалы, связанные с искусствами и ремеслами	101	6	2	109	1,8
Химикаты	84	22	2	108	1,8
Табачные изделия	18	4	1	23	0,4
Укусы животных или насекомых	20	2	0	22	0,4
Передозировки лекарствами	22	0	0	22	0,4
Дымы или газы	7	3	1	11	0,2
Промышленные изделия	6	1	0	7	0,1
ИТОГО	4 960	1 000	131	6 091	100,0

Методы терапии при отравлениях домашних животных

ЭЙВА ФЕРФ

В данной статье обсуждаются проблемы использования, необходимости и доступности как лекарственных, так и нелекарственных средств при лечении отравлений домашних животных. Сколько различных антидотов ветеринару необходимо иметь под рукой? Как и где приобрести самые редкие виды антидотов, сколько они стоят и насколько необходимы? Хотя ветеринарные требования к антидотам могут слегка варьироваться, некоторые рекомендации годятся как для обычной лечебной практики, так и для экстренных случаев. В обоих случаях систематический подход может принести определенную пользу.

При отравлениях ядами используются три рода веществ. Первая и весьма немногочисленная категория — это антидоты. Рекомендации для использования и список этих антидотов приводятся в таблице 1. Редкие антидоты, которые обычно уже не считаются необходимыми, приведены в таблице 2.

Вторая, значительно более широкая категория, включает препараты, используемые для поддерживающей терапии при наличии клинических симптомов. Они представляют собой неотъемлемую часть нашего обычного лекарственного набора. В эту категорию входят такие средства, как атропин, седативные и стероидные препараты (см. таблицу 3).

В третью категорию входят неспецифические дезинтоксикационные средства — активированный уголь, слабительные и рвотные препараты.

Данная статья содержит рекомендации по применению антидотов как в обычной практике, так и при угрозе жизни. Она вкратце рассказывает о повседневных терапевтических и неспецифических дезинтоксикационных средствах, которые необходимо всегда иметь под рукой.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИДОТЫ

Разумное использование антидотов

Разумное использование антидотов в первую очередь требует понимания того факта, что они не являются заменой средств, которые необходимы для поддержания жизни. Принять антидот необходимо как можно скорее, но сразу после того, как состояние пациента стабилизировалось, а диагноз подтвержден, необходимо ускорить процесс выведения яда из организма. Прежде чем применять антидот, необходимо идентифицировать вид яда. Это можно сделать благодаря характерным клиническим симптомам.

Возникает вопрос — какие антидоты ветеринарный врач должен хранить в своей аптечке? Для обычной практики надо иметь под рукой антидоты против наиболее распространенных в данном географическом районе пестицидов. Например, в странах с теплым климатом чаще всего встречаются отравления фосфоорганическими соединениями (ФОС), а в странах с холодным климатом имеет место сезонный всплеск отравлений средствами, используемыми против грызунов (родентицидами). Тот же этиленгликоль используется повсеместно, поэтому каждый врач должен быть готов к борьбе с вызванными им токсикозами.

В подавляющем большинстве регионов надо держать под рукой хотя бы одну дозу антидотов, вводимых с помощью инъекций, поскольку именно это требуется в экстренных случаях. Оральные формы антидотов, такие как витамин K₁ или различные связывающие вещества, в критических ситуациях обычно не нужны, поскольку инъекции способны поддерживать жизнь пациента в течение 24–48 часов — до тех пор, пока нельзя будет обеспечить его наличием оральных лекарственных форм.

Таблица 1. Рекомендуемые антидоты

Название	Применяют при интоксикации	Дозировка	Название препарата, производитель
2-ПАМ	ФОС	10–15 мг/кг в/м или п/к каждые 8–12 часов минимально 36 часов	Протопам, Wyeth-Ayerst
4-Метилпиразол, фомепизол	Этиленгликоль	Собакам: 20 мг/кг в/в начальная доза, 15 мг/кг в/в — 2 дозы каждые 12 часов, 5 мг/кг в/в в течение 36 часов	Антизол-Бет, Orphan Medical, Inc.
Ацетилцистеин	Ацетаминофен и другие окислители	5%-ный раствор (50 мг/мл), 140 мг/кг вначале, затем 70 мг/кг в/в каждые 4 часа в течение 12–24 часов	Мукомист, Mead-Johnson
Атропин	ФОС	От 0,2 до 0,5 мг/кг, четверть дозы в/в, в/м или п/к	Атропин, USP
Кальцитонин	Холекальциферол	4–6 МЕ/кг п/к до тех пор, пока уровень кальция в сыворотке не восстановится до нормы	Сандоз, Rhone-Poulenc
Кальций ЭДТА	Свинец или цинк	25 мг/кг п/к каждые 6 часов на протяжении 2–5 дней, растворенные в 5%-ной декстрозе, чтобы уменьшить местное раздражение	Кальция динатрия версенат, 3M Pharmaceuticals
D-Пеницилламин	Свинец или тяжелые металлы	50–100 мг/кг в день п/о на протяжении минимум 1 недели, дозу можно разделить на несколько приемов, чтобы уменьшить тошноту	D-Панамин
Дефероксамин	Железо	10 мг/кг в/м или в/в каждые 8 часов на протяжении суток	Десферал, Ciba-Geigy
Этанол	Этиленгликоль	Собакам: 5%-ный этанол, 22 мл/кг в/в каждые 4 часа в течение суток, затем каждые 6 часов в течение следующих суток; или капельно в дозе 5,5 мл/кг/час. Кошкам: 5%-ный этанол капельно в дозе 5 мл/кг/час	Abbott, McGaw
Витамин K ₁	Родентициды с антикоагулянтным эффектом	2,5–5,0 мг/кг на протяжении 2–3 недель (в зависимости от вида антикоагулянтов)	Beta-K ₁

ФОС — фосфорорганические соединения, в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно, п/к — подкожно, п/о — перорально

Таблица 2. Редкие энтидоты

Название	Токсин
Физостигмин	Кураре
Эдрофон	Кураре
Нитрит натрия	Цианид
Тиосульфат натрия	Цианид
Бороглюконат кальция	Фторид
Дифенилтиокарбазон	Таллий
Прусская синька	Таллий

К счастью, современные средства сообщения уменьшили изоляцию от внешнего мира, от которой страдали многие ветеринарные врачи, и тем самым значительно сократили список препаратов, которые необходимо всегда иметь под рукой. Как правило, одних суток сейчас вполне достаточно, чтобы получить требуемый препарат. Однако врачи, проживающие в отдаленной местности, по-прежнему вынуждены хранить большой запас труднодоступных антидотов. Такие запасы необходимы в экстренных случаях, когда счет идет на часы (например, в выходные дни) и нет возможности получить необходимые антидоты. Практика подтверждает, что в подавляющем большинстве случаев список антидотов, необходимых в экстренных случаях, значительно больше, чем список средств, применяемых при обычном лечении.

Критерии необходимости наличия антидота

Данные критерии могут оказаться полезными, когда необходимо определить, какие именно антидоты необходимо иметь под рукой:

- Какому количеству пациентов каждый год требуется данный препарат?
- Как часто он использовался на протяжении последнего года?
- На протяжении какого времени препарат должен применяться: менее 12 часов; от 12 до 24 часов; несколько дней?
- Насколько доступен препарат и как быстро он может быть доставлен?
- Входит ли он в обычный ассортимент местной аптеки или поликлиники?

Введение, применение и запас

Родентициды с антикоагулянтным эффектом

Витамин К₁

Применение. Витамин К₁ является антидотом против данного вида токсинов. Он помогает печени дезактивировать вредные вещества. Однако раз принятый витамин К₁ затем превращается в пассивную форму, а потому должен применяться до тех пор, пока антикоагулянт присутствует в организме. Эффективность данного лечения лучше всего оценивать по времени образования протромбина — то есть через 2–5 дней после окончания введения данного препарата.

Инъекции витамина К₁ можно применять только с целью предотвратить анафилаксию. Оральное применение витамина К₁ наиболее эффективно, когда его дают вместе с кусочками жирной пищи — например, в чайной ложке консервов для собак. Доза и продолжительность данного вида терапии различаются в зависимости от ви-

Таблица 3. Общепринятые терапевтические средства, эффективные при лечении отравлений

Препарат	Применение
Ацепромазин	Седативный эффект
Атропин	Брадикардия
Аммония хлорид	Подкисление мочи
Бета-блокаторы	Тахикардия
Бупренорфин или Буторфанол	Дисфункция желудочно-кишечного тракта
Бикарбонат натрия	Коррекция метаболического ацидоза
Глицерил гуайаколат	Слабый седативный эффект
Глюконат кальция	Гипокальциемия
Дексаметазон	Противовоспалительное
Диазепам	Седативный/противосудорожный эффект
Доксапрам	Стимулятор дыхания
Допамин	Поддержание почечной перфузии
Маннитол	При отеке головного мозга
Молоко магнезии	Желудочно-кишечная защита
Налоксон	Отмена эффекта опиоидных агонистов
Пентобарбитал	Долговременная анестезия/сильный седативный/противосудорожный эффект
Преднизолон	Неспецифический противовоспалительный эффект, умеренный диурез
Раствор декстрозы	Лечение гипогликемии
Сукралфат	Желудочно-кишечная защита
Фуросемид	Диурез
Хлорид калия	Лечение гипокалиемии

да проглоченных антикоагулянтов. Противопоказания к применению К₁ приводятся в следующей статье.

Рекомендуемый запас. Каждый ветеринарный врач должен иметь под рукой витамин К₁ в виде инъекций. Его легко приобрести в форме капсул или таблеток.

Этиленгликоль

Этанол

Применение. Этанол — это единственный антидот, рекомендуемый при отравлениях этиленгликолем у кошек и, в большинстве случаев, у собак. Прием этанола основан на принципе предотвращения образования токсичных метаболитов в печени благодаря замещению основного фермента — алкогольной дегидрогеназы — конкурирующим субстратом. Хотя этанол также может вызывать признаки алкогольной интоксикации, включая депрессию центральной нервной системы и увеличение осмолярности сыворотки, он остается наиболее распространенным средством ввиду своей легкодоступности.

Рекомендуемый запас. Препятствование образованию токсичных метаболитов является кратковременным процессом. Даже несколько часов могут существенно изменить состояние пациента. Поэтому у каждого врача на экстренный случай должен храниться 20%-ый этанол.

4-Метилпиразол (4-МП)

Применение. 4-МП эффективен в случае отравления этиленгликолем собак, однако до недавнего времени его использование было затруднено отсутствием препаратов в свободной продаже. Как и этанол, 4-МП является веществом, препятствующим образованию алкогольной дегидрогеназы, однако он не вызывает депрессию центральной нервной системы или гиперосмолярность. 4-МП не рекомендуется использовать при лечении кошек.

Рекомендуемый запас. Поскольку теперь 4-МП можно легко приобрести, любой ветеринарный врач должен иметь его под рукой, впрочем, как и этанол.

Свинец, цинк, железо и медь**Кальций ЭДТА**

Применение. Кальций ЭДТА является антидотом при отравлениях свинцом и цинком. Он связывает эти металлы в соединения, которые легко растворяются в воде, а потом выводятся из организма вместе с мочой. Если случаи свинцового отравления заметно сократились, то в результате широкого применения цинка в гайках, болтах и монетах данный вид отравления входит в число 25 наиболее часто встречающихся отравлений у собак. Для лечения цинкового отравления кальций ЭДТА ныне рекомендуется в тех же дозах, которые прежде рекомендовались в случаях отравления свинцом. Главный недостаток кальция ЭДТА состоит в том, что его выпускают только в инъекционной форме (см. ниже D-пеницилламин).

Рекомендуемый запас. Кальций ЭДТА применяется при лечении острых и хронических отравлений свинцом и цинком. Хотя подобные инциденты случаются не так уж часто, проведение поддерживающего курса лечения может потерпеть полную неудачу. Отравление цинком встречается гораздо чаще, чем отравление свинцом, и требует немедленного лечения. Кальций ЭДТА должен быть доступен в течение 12 часов после установления диагноза, а потому его следует всегда иметь под рукой.

Дефероксамин

Применение. Дефероксамин используется при отравлениях железом, поскольку эффективно связывает данный металл. Количество случаев отравления железом заметно возросло, поскольку оно является необходимым компонентом диетических или мультивитаминовых добавок, которые представляют собой вкусные таблетки, а потому могут быть поглощены животным в больших количествах.

Рекомендуемый запас. Дефероксамин должен быть принят как можно скорее — как минимум в течение 12 часов после отравления. В то время как отравление железом по сравнению с другими металлическими отравлениями встречается не так уж часто, в данном случае антидот может спасти жизнь животного, а обычные средства — оказаться бессильны. Поэтому дефероксамин должен быть доступен в течение 12 часов после отравления.

D-пеницилламин

Применение. D-пеницилламин представляет собой еще одно связывающее вещество, широко применяемое при лечении металлических отравлений. Он рекомендован при отравлениях свинцом, медью, золотом и ртутью и в первую очередь используется как оральное связывающее вещество для длительного амбулаторного лечения.

Рекомендуемый запас. Поскольку в некоторых случаях лечение D-пеницилламином может начаться, когда ветеринар еще не знает уровня концентрации в крови свинца, постольку его нельзя считать лекарством для оказания первой помощи. Но ветеринар должен иметь возможность воспользоваться D-пеницилламином в течение 48 часов после постановки диагноза.

Ингибиторы холинэстеразы**Пралидоксина хлорид (2-ПАМ)**

Применение. 2-ПАМ широко рекомендуется для лечения никотиновых симптомов, вызванных острым

отравлением фосфоорганическими соединениями, например, мышечной фасцикуляции. 2-ПАМ облегчает мускариновые симптомы (саливацию, бронхоспазм), однако для этих целей более подходит атропин (см. таблицу 1). Кроме того, 2-ПАМ применяется для лечения кошек при отравлении ФОСами. Лечение основано на реактивации фермента холинэстеразы (ФХ), которая происходит благодаря разрыву стабильной ФХ-фосфатной связи. 2-ПАМ не годится при карбаматных отравлениях, поскольку он неспособен разрывать ФХ-карбаматовую связь, а вместо этого начинает повсюду связывать любой незадействованный фермент холинэстеразы, что может ухудшить состояние пациента.

Рекомендуемый запас. 2-ПАМ наиболее эффективен, когда применяется в течение суток после отравления, прежде чем ФХ-фосфатная связь «состарится» и приобретет прочность. На практике некоторые токсины ФОСов требуют применения более сильных седативных средств, а в случае опасности — атропина. Более того, 2-ПАМ не окажет решающего воздействия, когда вопрос идет о жизни и смерти. Поэтому нет надобности делать запас, хотя при наличии этого препарата его можно применить в течение 12 часов после постановки диагноза.

Антивенины (антитоксические иммунные сыворотки)

Стоит или нет создавать запасы таких препаратов — это личное дело каждого ветеринара. Подобное решение следует принимать исходя из частоты появления отравленных пациентов, сезонной частоты отравлений и доступности данного вида лекарств. Как правило, жители отдаленных районов имеют под рукой один пузырек инъекций, имея в виду, что в случае необходимости они смогут в течение 12 часов пополнить свои запасы.

Ацетаминофен**N-Ацетилцистеин**

Применение. Отравление ацетаминофеном все еще входит в число 25 наиболее часто встречающихся отравлений среди кошек.

Рекомендуемый запас. При подобном отравлении надо действовать как можно быстрее, поэтому ацетилцистеин необходимо всегда иметь под рукой.

ПЕРЕЧЕНЬ АНТИДОТОВ

Список необходимых, эффективных и легкодоступных антидотов удивительно короток. По мере того как различные яды встречаются все реже, отпадает и необходимость в соответствующих антидотах — например таких, как таллий или цианид.

В таблице 1 приводится список антидотов, которые обсуждались в данном разделе и которые наиболее часто применяются в ветеринарной медицине.

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Многие из препаратов, необходимых для поддерживающей терапии, применяются и в обычной ветеринарной практике. Они приводятся в таблице 3. Доза приводится в приложении к этой книге или в статьях, описывающих применение таких препаратов.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ СРЕДСТВА

Каждый врач должен иметь под рукой вещества, необходимые для обеззараживания желудочно-кишечного тракта. Все они подпадают под одну из трех категорий: рвотное, абсорбенты и слабительное. Рвотное, вызывающее неприятные проблемы, благодаря появлению апоморфина (от 0,02 до 0,04 мг/кг в/в или в/м) фактически исчезло с рынка ветеринарии. Другие альтернативы — это ксилазин, сироп из корня ипеакауны (от 2 до 6 мл п/о или от 1–2 мл/кг п/о до максимум 15 мл на собаку) и перекись водорода (5 мл 3%-ного раствора п/о). Каждый ветеринар должен иметь под рукой активированный уголь, причем порошки или жидкие формы намного эффективнее таблеток. Активированный уголь (Акта-Чар, от 1 до 4 г/кг растворенный в воде; или Чаркодот, от 6 до 12 мл/кг) выпускается некоторыми компаниями расфасованным вместе с сорбитолом. В гуманной медицине применение слабительного вытеснило метод промывания желудка, поскольку последнее было связано с проблемами аспирационной пневмонии, неполного опорожнения желудка и вопросом интубирования пациента. Подобные проблемы существуют и в ветеринарии. Стоит принять во внимание увеличение использования слабительного. К слабительным относятся вазелиновое масло (от 2 до 10 мл для кошек и от 5 до 30 мл для собак) и сульфат натрия (1 мг/кг).

Литература

- Atkins CE: Hypertonic sodium phosphate enema intoxication. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy IX. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 212.
- Bahri LE: 4-Methylpyrazole: An antidote for ethylene glycol intoxication in dogs. *Compend Cont Educ* 13:1123, 1991.
- Bailey EM, Szabunciewicz M: The use of glyceryl guaiacolate ether in the treatment of strychnine poisoning in the dog. *Vet Med Small Anim Clin* 70:170, 1995.
- Bratton GR, Kowalczyk DF: Lead poisoning. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 152-159.
- Buck WB: Top 25 generic agents involving dogs and cats managed by the National Animal Poisons Control Center in 1992. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 210.
- Dial SM, Thrall MA, Hamar DW: 4-Methylpyrazole as treatment for naturally acquired ethylene glycol intoxication in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 195:73, 1989.
- Dorman DC: Emergency treatment of toxicoses. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 211.
- Felice LJ, Murphy MJ: CVT update: Anticoagulant rodenticides. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 228.
- Firth AM: Poisonings. In: Bistner SI, Ford RB, eds: Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 169.
- Greentree WF, Hall JO: Iron toxicosis. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 240.
- Hansen SR: Management of organophosphate and carbamate insecticide toxicosis. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 245.
- Ilkiw JE, Ratcliffe RC: Paracetamol toxicity in a cat. *Aust Vet J* 64:245, 1987.
- Meurs KM, Breitschwerdt EB: CVT update: Zinc toxicity. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 238.
- Oehme FW: Aspirin and acetaminophen. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy IX. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 188.
- Thrall MA, Grauer GF, Dial SM: Antifreeze poisoning. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 232.

Отравления родентицидами

МАЙКЛ Д. МЕРФИ

Домашние животные чаще всего страдают от антикоагулянтных родентицидов, холекальциферола, стрихнина, фосфата цинка и брометалина. Наиболее часто происходят отравления антикоагулянтами. Холекальциферол обсуждается в статье, посвященной нефротоксинам, которая содержится в данном разделе. Ниже следует краткая характеристика антикоагулянтов, стрихнина и брометалина, а также фосфата цинка, которым часто заменяют стрихнин.

АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ РОДЕНТИЦИДЫ

Антикоагулянтные родентициды препятствуют образованию витамина K₁, что приводит к сокращению циркуляционной активности факторов II, VII, IX и X. Активность одного или нескольких факторов измеряется по активированному времени коагуляции (АВК), времени одноступенчатого протромбина (ВОСП) или частично ак-

тивированному времени тромбопластина (ЧАВТ). Продолжительность всех этих отрезков времени указывает на коагулопатию. Именно благодаря этим тестам можно выявить отравление антикоагулянтами.

При отсутствии каких-либо выраженных признаков интоксикации антикоагулянтными родентицидами, предположить подобное отравление можно, основываясь на присутствии у собаки или кошки одышки или нетолерантности нагрузок. Дело в том, что у животных с отравлением возникает внутрилегочное кровотечение или кровотечение внутри грудной клетки. Другими, легко определяемыми признаками коагулопатии являются: продолжительное кровотечение из области прокола вен, гематомы, кровавая рвота, кишечное кровотечение (мелена), кровохаркание и гематурия.

Коагулопатию, возникающую в результате отравления антикоагулянтами против грызунов, можно отли-

чить от других видов коагулопатии благодаря специальному тестированию или восприимчивости к лечению витамином K_1 . Все вышеперечисленные симптомы коагулопатии можно значительно облегчить в течение 24 часов после начала приема витамина K_1 , если причиной данного отравления были именно средства против грызунов. Специальный метод диагностирования данного вида коагулопатии — это выявление антикоагулянтов в сыворотке пострадавшего животного. Такое тестирование сейчас проводится во многих американских ветеринарных лабораториях.

Животные с сильным кровотечением или осложненной анемией, а также те, у которых гематокрит составляет менее 15 единиц, нуждаются в срочном переливании крови. При лечении животных с умеренной коагулопатией можно ограничиться введением витамина K_1 . Увеличение свертываемости крови может начаться уже через 12 часов после начала введения препарата и прийти в норму в течение 36 часов. Усвояемость витамина K_1 гораздо выше при пероральном введении, поэтому если у животных отсутствует рвота, лучше всего давать его именно таким путем. Кроме того, витамин K_1 можно вводить подкожно, но только не в/м или в/в, поскольку в этом случае возникает риск обильного внутримышечного кровотечения и, соответственно, анафилаксии. Ежедневная доза должна составлять 2,5–5 мг/кг. Лечение может продолжаться от 2 до 4 недель, если животное отравилось такими антикоагулянтами, как *бродифакум*, *хлорофацин* или *дифацин*.

Стрихнин

Стрихнин препятствует постсинаптическому «амортизирующему» воздействию глицина на сенсорную стимуляцию мотонейронов и интернейронов. Поэтому у животных наблюдается возбуждение, напряжение и появление гипертонуса всех мышц в течение нескольких минут или часов после отравления. Подобные симптомы могут превратиться в подергивание мышц-экстензоров, особенно после стимуляции светом, звуком или прикосновением. Зачастую в результате паралича дыхательных мышц у животных развивается опистотонус.

Чтобы подтвердить отравление стрихнином, надо провести анализ мочи или содержимого желудка уже погибшего животного. Проглоченные приманки, содержащие стрихнин, или вышеописанные клинические симптомы также могут подтвердить наличие подобного отравления.

В первую очередь нужно успокоить животное, чтобы предотвратить судороги, возникающие в результате метаболизма стрихнина. В качестве успокоительного обычно используется пентобарбитал. Для мышечной релаксации можно применить метокарбамол. Доза составляет от 55 до 220 мг/кг в/в, причем для достижения большего эффекта одну половину дозы надо ввести быстро, а оставшуюся постепенно. Ежедневная доза не должна пре-

вышать 330 мг/кг. Хотя для предотвращения судорог может применяться диазепам, его эффективность при отравлениях стрихнином вариabельна. Если судорог удалось избежать, то для предотвращения дальнейшей абсорбции стрихнина следует воспользоваться активированным углем.

Фосфид цинка

В течение нескольких минут или часов после отравления фосфидом цинка у животных наблюдаются следующие признаки: анорексия, сонливость, одышка, рвота (иногда с кровью), атаксия, слабость, неподвижность и гибель.

Подтверждением диагноза являются повышение концентрации цинка в сыворотке крови или выявление фосфида цинка в рвотных массах животного, однако в подобных случаях нет времени на анализы, поскольку требуется срочно назначить лечение. В содержимом желудка мертвого животного *может* содержаться фосфид цинка, хотя летучесть этого химического соединения может помешать постановке диагноза. Кроме того, при вскрытии можно наблюдать гистологические повреждения печени, легких и желудочно-кишечного тракта.

Специальных антидотов не существует. Лечение заключается в устранении фосфида цинка из желудка путем назначения рвотных препаратов и уменьшение выделения фосгена путем промывания желудка 5%-ным раствором бикарбоната натрия (чтобы предотвратить метеоризм), проведения инфузионной и гепатопротективной терапии.

Брометалин

Брометалин действует путем нарушения процесса окислительного фосфорилирования, что приводит к гипервозбудимости в острой фазе и угнетению в хронической. Гипервозбудимость, мышечный тремор, судороги, гиперрефлексия задних конечностей, угнетение и гибель могут наступить примерно через 10 часов после поступления брометалина в дозе 5 мг/кг и больше. Тремор, депрессия, атаксия и неподвижность могут наблюдаться в течение 1–3 дней после проглатывания вещества в дозе 2,5 мг/кг и меньше, однако симптомы могут продолжаться еще в течение 12 дней.

Анализ отравленной приманки, содержимого желудка или рвоты может подтвердить наличие брометалина при жизни животного. Анализы тканей, включая жировую ткань, используют для постановки посмертного диагноза.

Специальных антидотов не существует. Активное введение активированного угля направлено на уменьшение абсорбции брометалина и, возможно, его циркуляцию в печени. Маннитол и глюкокортикоиды можно использовать для уменьшения давления цереброспинальной жидкости, однако они могут и не способствовать облегчению клинических симптомов.

Нефротоксины

Вильсон К. Румбейя

При отравлении часто страдают почки. Хотя у большинства млекопитающих почки составляют менее 1% от общего веса тела, они получают примерно 25% поступающей от сердца крови. Столь обильным кровоснабжением объясняется высокая восприимчивость почек к ксенобиотикам. Эти химические вещества могут достигать относительно высокой концентрации в ультрафильтратном омывании клеток эпителия. Почки являются совершенным механизмом для метаболизма препаратов и других химикатов. Хотя метаболизм подобных веществ главным образом ведет к интоксикации организма, биоактивность некоторых химикатов вызывает нефротоксикоз.

Вызванная токсинами острая почечная недостаточность является одной из главных проблем, угрожающих домашним животным, причем чаще всего страдают самые молодые. У собак нефротоксикоз наиболее часто вызывается отравлением этиленгликолем (проглоченным или принятым в виде нестероидальных противовоспалительных препаратов), съеденными приманками, содержащими холекальциферол, или принятыми по настоянию ветеринарного врача антибиотиками, содержащими аминогликозиды. Этиленгликоль и холекальциферол чаще всего вызывают нефротоксикозы у кошек, хотя в последнее время возросло количество случаев отравления длинноцветковой лилией (*Lilium longiflorum*).

В этой статье обсуждаются лишь самые распространенные случаи нефротоксикозов. По поводу других (см. таблицу 1) следует обращаться к специалистам. Важно понять, что определенные факторы делают животных предрасположенными или увеличивают их восприимчивость к нефротоксичным последствиям ксенобиотиков. Вообще говоря, наиболее восприимчивы к подобным последствиям молодые и старые животные — первые потому, что еще не развили в себе всех способностей организма к детоксикации, а старые потому, что у них такие способности уже заметно ослаблены. Плохое питание, обезвоживание, предрасположенность почек и многочисленные нефротоксины — вот лишь некоторые из тех факторов, которые увеличивают риск возникновения нефротоксикоза.

ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ И ДИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ

Этиленгликоль (ЭГ) — это сладкая на вкус и бесцветная жидкость, широко используемая в бытовой химии как растворитель, в том числе антифриза, красок и полирующих веществ. Диэтиленгликоль (ДЭГ) — это не менее широко используемый органический растворитель. Наиболее часто домашние животные рискуют отравиться антифризом, который содержит 95%-ный ЭГ.

Токсикозы, вызванные этиленгликолем, встречаются круглый год, но наиболее часто — в период с поздней осени до ранней весны. Чаще всего животные выпивают эту жидкость. ЭГ быстро усваивается, поэтому пик его концентрации в плазме наступает через 2–3 часа после отравления. Период полувыведения из организма животных составляет около 3 часов. Этиленгликоль глав-

ным образом проникает в печень, где происходит следующая реакция: ЭГ превращается в гликоальдегид, затем в гликолат и, наконец, в гликоксалат. Гликоксалат в свою очередь превращается в несколько окончательных метаболитов, включая оксалат, глицин и соль муравьиной кислоты. Превращение ЭГ в гликоальдегид катализируется алкоголь-дегидрогеназой, а превращение гликоальдегида в гликолат катализируется альдегидной дегидрогеназой. Данные превращения требуют НАД в качестве сопутствующего фактора. Молочная дегидрогеназа и гликолико-кислотная оксидаза катализируют превращение гликолата в глиоксидат. Превращение ЭГ в гликоальдегид и гликолата в глиоксидат являются ог-

Таблица 1. Некоторые причины, способные вызвать острую и хроническую почечную недостаточность у кошек и собак

Домашние продукты и пестициды

Холекальциферол (см. в тексте)
Фторид натрия, суперфосфат (удобрение)
Родентициды (фосфор, таллий)
Гербициды (паракват)

Промышленные соединения

Этиленгликоль (см. в тексте)
Хлорированные углеводороды (тетрахлорид углерода, хлороформ, гексахлоробутадиев)

Тяжелые металлы

Ртуть, кадмий, свинец, мышьяк, хром

Фармацевтические средства, используемые для диагностики и анестезии

Аминогликозидные антибиотики (см. в тексте)
Цефалоспорины (цефалоридин, цефазолин, цефалотин)
Полимиксины
Сульфонамиды (сульфапиридин, сульфатиазол, сульфадиазин)
Амфотерицин В
Нестероидные противовоспалительные препараты (см. в тексте)
Литий
Фосфоросодержащие подкислители мочи
Циклоспорин
Антинеопластические (метотрексат, цисплатин)
Метоксифлуран
Хелирующие вещества (D-пеницилламин, ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота)
Рентгенологические контрастные вещества
Соли золота
Диуретики (тиазиды, фуросемид)
Аналоги витамина D₃ (препараты против псориаза)

Натуральные токсины

Длинноцветковая лилия (*Lilium longiflorum*, см. в тексте)
Микотоксины (в т.ч. ократоксин А, цитринин)
Змеиный яд
Грибы (в т.ч. аматоксины)

Ишемическое поражение почек

Выраженное падение объема циркулирующей крови
Гемолитические вещества (отравление цинком, отравление кошек ацетаминофеном)
Тромбозомболия почечных артерий у кошек

Инфекционные заболевания

Острый нефрит (лептоспироз) или пиелонефрит
Хронический канальцево-интерстициальный нефрит

Первичные почечные заболевания

Хроническое поражение почек (идиопатическое)
Амилоидоз
Наследственные заболевания почек

Обструктивная уретопатия

Разрыв мочевого пузыря

раниченными во времени стадиям его метаболизма. Сам по себе этиленгликоль является умеренно токсичным, однако продукты его метаболизма, особенно гликоальдегид, гликолат и оксалат могут привести к летальному исходу.

Токсичность и симптомы

Кошки более чувствительны к отравлению ЭГ, чем собаки. Минимальная смертельная доза неразбавленного ЭГ составляет 1,4 мл/кг у кошек и 4,4 мл/кг у собак. Клиническую картину ЭГ-токсикозов у кошек и собак можно разделить на три фазы. Первая фаза начинается через 30 минут после отравления и продолжается примерно 8 часов. Основные клинические симптомы в этот период таковы: тошнота, угнетение и атаксия. Эти симптомы вызваны непосредственно ЭГ и гликоальдегидом. Последний достигает пика концентрации в плазме через 6–12 часов после отравления ЭГ. Вторая стадия начинается примерно через 8 часов после отравления и длится около суток. Угнетение, анорексия, тахикардия и застой в легких — основные симптомы этой фазы. Если животное переживает первые две фазы, то через 24–72 часа после отравления наступает третья. Главные симптомы отражают обострение почечной недостаточности и проявляются в виде тошноты, анурии или олигурии и уремии. Ацидоз (возрастание дефицита анионов), гиперосмолярность, повышенное содержание азота мочевины крови и креатинина, гипокальцемия, полидипсия и изостенурия — все это верные признаки ЭГ-токсикоза. При этом гликолиновая и молочная кислоты являются основными причинами ацидоза. Образование молочной кислоты способствует увеличению пропорционального соотношения NADH и НАД, которое управляет реакцией молочной дегидрогеназы. Ацидоз может быть выявлен через 3–4 часа после ЭГ-отравления. Острая почечная недостаточность является следствием прямого токсического воздействия ЭГ-метаболитов на клетки почечного эпителия, а также образования кристаллов оксалата кальция.

Диагноз

Диагноз ставится на основе истории отравления и имеющихся клинических симптомов, включая желудочно-кишечные нарушения, угнетение центральной нервной системы, сердечно-легочные проблемы и острую почечную недостаточность. Можно взять анализ крови для выявления ЭГ и определения дефицита анионов, азота мочевины крови, креатинина и общей концентрации кальция. Также можно диагностировать ЭГ-отравление и по анализу мочи. Микроскопическое исследование осадка мочи позволяет выявить кристаллы оксалата кальция, хотя такие кристаллы можно наблюдать и в моче здоровых животных. У животных с анурией моча может быть взята катетером непосредственно из мочевого пузыря. Почку умерших животных можно исследовать на ЭГ и общий уровень кальция, а также провести гистологию на предмет обнаружения кристаллов оксалата кальция. В почках собак и кошек, умерших от ЭГ-отравления, концентрация кальция, как правило, превышает 1000 долей на миллион (днм), хотя она может составлять и всего 600 днм (норма — менее 350 днм). Высокая почечная концентрация кальция не является патогномоничной при ЭГ-

отравлениях, поскольку и при других состояниях — например, отравлении холекальциферолом или злокачественной гиперкальциемии — может возникать подобное явление. При ультразвуковом исследовании почек выявляется повышенная эхогенность коры, хотя этот факт и не является патогномоничным.

Лечение

Лечение ЭГ-токсикозов должно проводиться быстро, поскольку наибольший успех достигается в течение 12 часов после отравления. Очищение желудка с помощью рвотного средства и последующего введения активированного угля должно быть проведено, если с момента отравления прошло от 4 до 6 часов. До официального утверждения 4-метилпиразола, главным препаратом выбора при ЭГ-отравлении, был этанол. Он является наиболее предпочтительным заместителем алкоголь-дегидрогеназы и используется для того, чтобы воспрепятствовать ЭГ-метаболизму. Если же с момента отравления прошло свыше 12 часов, то польза от этанола минимальна. 20%-ный этанол вводится внутривенно в дозе 5,5 мл/кг каждые 4 часа на протяжении суток, или проводится инфузионное введение препарата, обеспечивающее 1,4 мл/кг в час для собак и 1,25 мл/кг в час для кошек. Для максимально эффективного выведения из организма ЭГ необходимо поддерживать в крови терапевтический уровень этанола. В настоящее время польза от лечения этанолом, особенно в критических или коматозных ситуациях, поставлена под вопрос.

4-метилпиразол (4-МП) — это еще одно вещество, препятствующее образованию алкоголь-дегидрогеназы, и сейчас оно рекомендуется для лечения собак. Для начала необходимо использовать 5%-ный раствор в дозе 20 мг/кг в/в. Через 12–24 часа после введения первой дозы, можно ввести вторую, которая должна составить 15 мг/кг. В случае необходимости через 36 часов после введения первой можно ввести и третью дозу, которая обычно составляет 5 мг/кг. Дозы 4-МП, применяемые при лечении собак, не подходят для кошек. Гемодиализ является более дорогим и менее распространенным лечением, однако при большой дозе ЭГ надо применять именно его. Гемодиализ достаточно эффективен, даже когда с момента отравления прошли уже сутки, но лучше всего применять его спустя 3–4 часа. Чтобы выяснить, действительно ли гемодиализ удаляет наиболее токсичные метаболиты ЭГ, в каких временных рамках его лучше всего применять и может ли он использоваться совместно с 4-МП, необходимы дополнительные исследования. Поскольку большинство животных поступают в уже прогрессирующем состоянии, летальность от ЭГ-отравлений превышает 70%. Прочие методы лечения представлены в таблице 2.

Диэтиленгликоль (ДЭГ) усваивается не менее быстро, а пик его концентрации в плазме наступает спустя 1–2 часа. Он проникает в печень, где превращается в 2-гидроксизетоксиацетатную кислоту, которая является его единственным метаболитом. (Оксалат не является метаболитом чистого ДЭГ.) ДЭГ выводится из организма вместе с мочой, причем как в неизменном виде, так и в виде метаболитов. ДЭГ-токсикоз характеризуется почечной недостаточностью, ацидозом и сердечными сбоями. Диагностировать подобное отравление достаточно

Таблица 2. Общая и поддерживающая терапия острой почечной недостаточности, вызванной токсикозами

Сохранить жизнь животного

Если прошло менее 6 часов после отравления

Рвотный препарат

Апоморфин гидрохлорид, 0,02–0,04 мг/кг в/в или в/м

Корень ипеакауны, 2–6 мл ПО; или

3% перекись водорода, 5 мл на собаку или кошку

Активированный уголь

Акта-Чар, 1–4 г/кг; или

Чаркодот, 6–12 мл/кг

Слабительный препарат

Вазелиновое масло, 10–50 мл на собаку, 10–25 мл на кошку каждые 12 часов п/о; или

Сульфат натрия, 1 г/кг

Поддерживающая терапия**Гиперкалиемия и ацидоз**

Натрия бикарбонат, 10 мг/кг каждые 6–12 часов п/о, половина дозы дается постепенно на протяжении 15–30 минут

Инфузионная терапия

Идеальный раствор, способный усилить выведение токсинов вместе с мочой, восстановить кислотно-щелочной баланс, устранить умеренный ацидоз и растворить метаболиты, которые обычно выводятся из организма почками, — это 0,9%-ный солевой раствор или 2,5%-ная декстроза в 0,45%-ном солевом растворе

Мочегонные препараты, усиливающие выведение из организма токсинов и метаболитов

Фуросемид (не применять при нефротоксикозе, вызванном гентамицином), 2–4 мг/кг в/в, в/м, п/к

Маннитол, 1 г/кг 5–25%-го раствора в/в (не применять при отеке легких)

Противорвотные препараты или H₂-блокаторы для коррекции рвоты, вызванной уреимией

Метоклопрамид, 0,2–0,5 мг/кг в/в, в/м, каждые 6–8 часов; или

Циметидин, 2,5–5,0 мг/кг в/в каждые 8–12 часов

Обеспечивайте необходимое кормление: с добавлением глюкозы, а также высококачественных белков в небольшом количестве

Перитонеальный диализ или гемодиализ — если, несмотря на инфузионную терапию, азотемия прогрессирует

Проведите токсикологические анализы, чтобы выявить и устранить причины отравления

Откажитесь от вызвавших отравление препаратов; выявите источники отравления (в том числе пищевые); если отравление вызвано тяжелыми металлами, проведите хелатную терапию

сложно, поэтому уверенность дает только непосредственное обнаружение ДЭГ или его метаболитов в крови или моче. Этиленгликолевый бутиловый эфир, входящий в состав стеклоочистителей, также может вызывать почечную недостаточность, спровоцированную оксала-тами.

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Среди препаратов, применяемых в ветеринарной практике, аминогликозиды являются наиболее частой причиной нефротоксикозов у кошек и собак. Гентамицин, тобрамицин, амикацин, канамицин и нетилимицин используются для лечения грамотрицательных инфекций, однако они обладают узким терапевтическим индексом. При лечении животных их следует применять с осторожностью, поскольку высок риск вызвать нефротоксикоз (в т.ч. сопровождаемый дегидратацией). Аминогликозиды не метаболизируются *in vivo*, а благодаря своей низкой молекулярной массе и высокой растворимости в воде выводятся главным образом с мочой. *In vivo* эти антибиотики легко ионизируются в катионные комплексы, которые вступают в связь с анионами, расположенными на эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек. После связывания препараты проникают внутрь клеток путем пиноцитоза. Концентрация аминогликозидов в коре почек может превышать их концентрацию в плазме крови в 10 раз. Токсичность аминогликозидов, содержащихся в антибиотиках, напрямую зависит от количества ионизированных групп молекул, попавших в организм вместе с препаратом. Например, неомицин, у которого шесть ионизированных групп, является чрезвычайно нефротоксичным препаратом, поэтому используется достаточно редко. Гентамицин, тобрамицин, амикацин, канамицин и нетилимицин имеют по пять ионизированных групп, поэтому при системном их назначении велик риск нефротоксикоза. Аминогликозидные антибиотики самы-

ми разными механизмами могут вызвать острый канальцевый некроз. Спровоцированная ими почечная недостаточность является главным образом ятрогенной.

В процессе лечения у животных периодически берут анализы мочи, определяют азот мочевины крови и креатинин, поэтому показатели смертности от почечной недостаточности достаточно низкие. Клинически у животных наблюдаются полиурия, протеинурия, азотемия и высокая мочевая активность N-ацетил-β-D-глюкозамидазы. Животные, получавшие аминогликозидные антибиотики, особенно те, которые предрасположены к заболеваниям почек (с дегидратацией, получавшие фуросемид), должны быть исследованы на предмет выявления ранних симптомов нефротоксикоза и, если это возможно, на концентрацию аминогликозидов в сыворотке крови. Нефротоксикоз можно предотвратить увеличением интервала между введением препаратов, поскольку именно от этого зависит концентрация аминогликозидов в сыворотке. Например, если эта концентрация составляет 3 мг/дкл, то интервал между дозами следует увеличить до 3 × 8 часов = 24 часа (обычно рекомендуемый промежуток составляет 8 часов). Лечение данного вида токсикозов состоит в отмене применения вызвавших его препаратов и других неспецифических процедурах, как это показано в таблице 2 и изложено в статье, посвященной заболеваниям мочевыводящей системы.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП)

Хотя все НПВП оказывают сходный терапевтический эффект, они имеют различную химическую структуру. В самом общем виде их можно разделить на две группы: карбоксильные и эноловые кислоты. Аспирин, индометацин, толметин, сулинда, напроксен, ибупрофен и флуниксин меглумин принадлежат к первой группе; фенилбутазон и пироксикам — ко второй. НПВП продаются

без рецептов, а потому есть почти в каждом доме. Именно поэтому из-за них чаще всего развивается случайное отравление у животных, причем у собак гораздо чаще, чем у кошек. Время от времени встречается ятрогенный НПВП-токсикоз, что можно объяснить более высокой чувствительностью некоторых животных к подобным препаратам.

Как правило, НПВП хорошо абсорбируются после перорального поступления, метаболизируются главным образом в печени. Особенно чувствительны к отравлениям НПВП кошки, поскольку их организм наименее всего способен образовывать глюкурон-конъюгаты. Нефротоксикоз — это лишь одно из самых токсичных последствий, вызванных НПВП. Другие такие последствия — это раздражение и изъязвление желудочно-кишечного тракта, повышение тенденции к кровотечениям и развитие метгемоглобинемии. Они обсуждаются далее, в статье «Отравления препаратами, отпускаемыми без рецепта».

Механизм действия

Противовоспалительный и нефротоксичный эффект НПВП основан на способности этих препаратов подавлять выработку простагландинов. Все они ингибируют циклооксигеназу — фермент, отвечающий за превращение арахидоновой кислоты в эндопероксиды, которые являются промежуточным звеном в синтезе простагландинов. Ибупрофен, мефенамовая кислота и индометацин обратимо ингибируют циклооксигеназу. Аспирин, фенилбутазон и другие ингибируют этот ферменту необратимо. Предполагается, что некоторые НПВП могут оказывать свой терапевтический и токсический эффект за счет блокады простагландиновых рецепторов. Однократное поступление большой дозы НПВП вызывает острую почечную недостаточность, характеризующую олигурией и повышением концентрации азота мочевины крови и креатинина. Постоянное поступление токсичных доз НПВП вызывает почечную недостаточность, характеризующуюся полиурией, которая является следствием почечно-папиллярных некрозов. Животные с дегидратацией, находящиеся в состоянии шока и те, у которых уже были нарушения функции почек, наиболее чувствительны к НПВП-вызванной нефропатии.

Диагноз

Диагноз хронической НПВП-нефропатии поставить просто, поскольку подобные симптомы, как правило, возникают в течение ближайших двух недель. Диагноз острой нефропатии, вызванной однократным поступлением токсичной дозы НПВП, более сложен. Обычно ему препятствует наличие других симптомов, сопровождающих острый НПВП-токсикоз, таких как желудочно-кишечное кровотечение или появление язв, а также ацидоз, умеренное увеличение почечных ферментов в крови и высокий уровень подозреваемых препаратов или их метаболитов в крови и моче.

Лечение

Лечение острого НПВП-токсикоза включает проведение деконтаминации желудочно-кишечного тракта с помощью рвотных веществ и активированного угля, назначение внутривенной инфузионной терапии с целью устранения ацидоза и нормализации диуреза, а также назначения

других поддерживающих средств (см. таблицу 2). При хронических токсикозах следует отменить спровоцировавших их препаратов. С точки зрения восстановления нормального функционирования прогноз достаточно благоприятен даже при острых почечных поражениях, однако прогноз становится осторожным или неблагоприятным в случае присутствия хронических заболеваний в анамнезе, при которых возникает почечно-папиллярный некроз.

ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ

Холекальциферол (ХКЛ, витамин D₃) входит в состав родентицидов и оказывает токсические эффекты вследствие нарушения кальциевого гомеостаза. При возникновении острой почечной недостаточности всегда следует принимать во внимание ХКЛ-токсикоз. Самые распространенные приманки для крыс, содержащие ХКЛ, — это «Квинтокс», «Рэмпейдж» и «Муритан». Домашние животные могут случайно проглотить такую приманку и отравиться. Хотя средней летальной дозой ХКЛ у собак принято считать от 43 до 88 мг/кг, собственные исследования автора показали, что для смертельного исхода собаке достаточно проглотить всего 10 мг/кг. Заболевание развивается у собак, проглотивших от 4 до 6 мг/кг ХКЛ. У здоровой собаки, проглотившей единичную дозу ХКЛ в 2 мг/кг развивается гиперкальциемия (> 12,5 мг/дкл). Начиная с 1997 года участились случаи отравления собак препаратами от псориаса, содержащими аналоги витамина D₃ (кальцитриол и кальцитриен), — «Давионексом», «Довонексом» или «Псоркутаном».

Механизм действия

После проглатывания ХКЛ быстро абсорбируется и поступает в печень, где накапливается и медленно метаболизируется в 25-гидроксивитамин D₃. Последний поступает в почки, где преобразуется в кальцитриол (1,25-дигидроксивитамин D₃), являющийся активным метаболитом ХКЛ. Кальцитриол стимулирует усвоение организмом кальция из кишечника. В соединении с паракальциевым гормоном кальцитриол мобилизует кальций из костной ткани и сохраняет его путем усиленной реабсорбции из периферических сосудов. Известно, что высокая сывороточная концентрация 25(ОН)D₃ стимулирует рецепторы 1,25(ОН)D₃ и вызывает подобные последствия. В результате развивается гиперкальциемия и гиперфосфатемия. Кальцификация мягких тканей, особенно почек, происходит в том случае, когда продукты реакций кальция и фосфора превышают 60 мг/дкл. Кальцификация почек — это предполагаемая причина острого некроза канальцев почек, а также почечной недостаточности с олигурией или без нее. Гиперкальциемия начинается спустя 12–18 часов после отравления, однако достигает своего пика спустя 48–72 часа, совпадая с повышением содержания в азота мочевины крови и креатинина. ХКЛ-некрозу сопутствуют анорексия, рвота, мелена и угнетение.

Диагноз

Диагностика токсикоза основана на данных о контакте с ХКЛ, наличии темно-кровяных фекалий, азотемии, повышенного содержания 25-гидроксивитамина D₃, олигурии или полиурии, протеинурии и глюкозурии. Почечную недостаточность, вызванную ХКЛ-отравлениями, легко от-

личить от отравлений, вызванных этиленгликолем или растворимыми оксалатами, поскольку последние обычно вызывают умеренную гипокальциемию, в то время как первую отличают гиперкальциемия и гиперфосфатемия.

Лечение

Лечение ХКЛ-токсикозов может быть подвергнуто сомнению. Смертность при этих отравлениях высока, поскольку животные зачастую поступают к ветеринарному врачу слишком поздно, когда почки уже подверглись существенному поражению. Нелекарственное обеззараживание желудочно-кишечного тракта имеет смысл только в том случае, если с момента отравления прошло 6–8 часов (см. предыдущую главу). Лекарственная терапия проводится с использованием кальцитонина лосося для нормализации содержания в крови кальция, составляющего 8–11 мг/дкл. Рекомендуемые дозы — 4–6 МЕ п/к каждые 4–6 часов до стабилизации уровня кальция (как минимум 3 недели). Для стимуляции диуреза, выведения кальция из организма и предотвращения дегидратации рекомендуется инфузионная терапия, проводимая с помощью солевого раствора. Предварительные данные исследования, проводимого автором, на собакам с использованием памидроната двуназиевой соли в дозе 1,2 мг/кг, вводимой инфузионно на водно-солевом растворе в течение 2 часов, показали обнадеживающие результаты. Два внутривенных введения памидроната, производимые отдельно в течение 8 дней, привели к изменению уровня гиперкальциемии с 16 мг/дкл до нормы за 28 дней. Нелекарственные методы, которые зачастую используются вместе с терапией кальцитонином, — это применение фуросемида (2,5–6 мг/кг каждые 8–16 часов) и преднизона (2–6 мг/кг в/в, в/м, п/о каждые 24 часа) до тех пор, пока уровень содержания кальция в крови не восстановится до нормы. Эти и подобные терапевтические средства приведены в таблице 2.

ОТРАВЛЕНИЯ ДЕКОРАТИВНЫМИ РАСТЕНИЯМИ

Поедание листьев и/или цветов длинноцветковой лилии (*Lilium longiflorum*) приводит к нефротоксикозу у кошек. Об этом факте впервые стало известно в 1992 го-

ду, после чего он был проверен экспериментально. Вскоре после поедания листьев или цветков у кошек наблюдались симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта (рвота и диарея), а затем и угнетение. Острая почечная недостаточность, характеризующаяся полиурией, дегидратацией, протеинурией и глюкозурией, обычно развивается через 48–96 часов после отравления. Механизмы токсичности этого явления пока не изучены. Рекомендуемые нелекарственные средства — это деконтаминация желудочно-кишечного тракта с помощью рвотных средств, активированного угля и сульфата натрия, а также инфузионная терапия, чтобы предотвратить развитие дегидратации. Однако это лечение окажется эффективным только в том случае, если будет назначено в течение первых 6 часов после отравления.

Литература

- Adams WH, Toal RL, Breider MA: Ultrasonographic findings in dogs and cats with oxalate nephrosis attributed to ethylene glycol intoxication: 15 cases (1984-1988). *J Am Vet Med Assoc* 199;492, 1991.
- Austwick PK: Fungal nephrotoxins. *Vet Res Commun* 7:145, 1983.
- Bach PH, Bonner FW, Bridges JW, et al., eds: Nephrotoxicity: Assessment and Pathogenesis. Somerset, NJ: John Wiley & Sons, 1982. *A review of the nephrotoxic effects of several xenobiotics in humans and several other species.*
- Brown SA, Engelhardt JA: Drug-related nephropathies: Part I. Mechanisms, diagnosis, and management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9:148, 1987.
- Chew DJ, DiBartola S: Renal failure. In: Fenner WJ, ed: *Quick Reference to Veterinary Medicine*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991, p 216.
- Cronin RE, Bulger RE, Southern P, et al: Natural history of aminoglycoside nephrotoxicity in the dog. *J Lab Clin Med* 95:463, 1980.
- Dial SM, Thrall MA, Hamar DW: Efficacy of 4-methylpyrazole for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs. *Am J Vet Res* 55:1762, 1994.
- Gunther R, Felice LJ, Nelson RK, et al: Toxicity of vitamin D₃ rodenticide to dogs. *J Am Vet Med Assoc* 193:211, 1988.
- Hall JO: Nephrotoxicity of Easter lily (*Lilium longiflorum*) when ingested by the cat. *J Vet Intern Med* 6:121, 1992.
- Kore AM: Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am* 20:419, 1990.
- Werner M, Costa MJ: Nephrotoxicity of xenobiotics. *Clin Chim Acta* 237:107, 1995.

Гепатотоксины

СТИВЕН Б. ХУЗЕР

Печень участвует во многих функциях организма, включая метаболизм, детоксикацию и выведение инородных субстанций. Поэтому отравление может нанести прямой ущерб клеткам печени. Например, печень играет главную роль при токсикозах, вызванных отравлениями антифризом (этиленгликоль) и антикоагулянтными родентицидами (в т.ч. варфарином и бродифакумом), хотя в первую очередь поражаются другие органы и ткани. Если составить список из метаболизма лекарственных

средств, химикатов, ядовитых растений, этиленгликоля и антикоагулянтных родентицидов, то примерно 25% всех отравлений этим веществами окажет неблагоприятное воздействие на печень. Но поскольку такие вещества, как этиленгликоль и антикоагулянтные родентициды, не являются первопричиной поражения печени, действительное количество клинических отравлений, сопровождающихся подобным эффектом, заметно ниже. Хотя многие токсины и химикаты при экспериментальном исследова-

Таблица 1. Гепатотоксические вещества для домашних животных

Токсины	Животное	Токсичная доза, обстоятельства отравления
Препараты		
<i>Более распространенные</i>		
Примидон	Собака	165 мг/кг 7,5 мес., 15 мг/кг 7 лет
Фенитоин	Собака	200 мг/кг два раза в день 4 мес. (с фенобарбиталом)
Фенобарбитал	Собака	3–27 мг/кг 5–82 мес.
Диазепам	Кошка	1–2,5 мг/кг 5–11 дней
Диэтилкарбамазин-оксипендазол	Собака	2–4 нед. начальная ежедневная доза
Триметоприм-сульфадiazин	Собака	30 мг/кг два раза в день 14 дней
Тиацетарсамид	Собака и кошка	2,2 мг/кг в/в два раза в день (токсикоз начинается после 1–2 доз)
<i>Менее распространенные</i>		
Мебендазол	Собака	22 мг/кг 5 дней
Метоксифлюран	Собака	Повторное отравление
Галотан	Собака	Повторное отравление
Метотрексат	Собака	5 мг/кг п/о от 4 дня/нед. до 12 нед. (с доксорубицином и циклофосфамидом)
Клозантель	Собака	10 мг/кг 3 дня
Металлы		
Цинк	Собака	Прибл. 135 г ZnO
Железо	Собака	> 20 мг/кг п/о
Селен	Собака	2,5–5 мг селена свыше 4 мес. в качестве витамина Е
Фосфор	Собака	Вторично съеденная приманка для опоссума, содержащая 1% фосфора
Биотоксины		
Афлатоксин	Собака	Заплесневелая еда
Аманита	Собака	2 гриба (40 г)
Микроцистин	Собака	Вода, содержащая сине-зеленые водоросли
Масло болотной мяты	Собака	Прибл. 60 мл на кожу
Сосновое масло	Кошка	В составе домашнего дезинфицирующего средства
Ландыш майский (<i>Convallaria majalis</i>)	Собака	Съедены листья

нии наносили вред печени, в этой статье обсуждаются только те вещества, которые, как это официально задокументировано, вызывали отравления у животных в домашних условиях.

МЕХАНИЗМ ГЕПАТОТОКСИКОЗА

Уникальная анатомия и физиологические функции печени делают ее особенно уязвимой для токсинов. Эта уязвимость только повышается, если отравление происходит самым распространенным оральным путем. В обычных условиях печень получает 100% крови из воротной вены, которая движется из желудка и кишечника. Таким образом, любой яд, усвоенный желудочно-кишечным трактом, в первую очередь достигает печени. После усвоения поступившего вещества и транспортировки его в печень все ее клетки посредством капиллярных синусоид вступают в контакт с содержимым крови. Некоторые яды, например, микроцистин (получаемый из сине-зеленых водорослей) или некоторые токсины из грибов аманита, в результате их выборочного усвоения клетками печени могут причинить ей очень специфический вред. Другие яды, например, фосфор, оказывают токсичное воздействие на все клетки печени без исключения. Их вредное воздействие вызвано тем, что именно клетки печени первыми сталкиваются с веществами, поступившими в организм из кишечника. Наконец, некоторые токсины, например, ацетаминорфен, не причиняют вреда печени до тех пор, пока не преобразуются в более активные формы. Кроме того, существует разница в метаболизме некоторых химикатов в организмах мужчин и женщин, а также среди различных видов животных. Хорошо известно, что кошки намного более восприимчивы к отравлению ацетаминорфеном, поскольку испытывают относительный недостаток печеночной глюкуроноилной трансферазы, что выражается в сокращении способности к очищению организма от активных метаболитов, образующихся в клетках печени. Степень поражения животного

любым ядом зависит от дозы, вида приема (орально, через кожу, вдыханием или внутривенно), продолжительности (единично или многократно), а также психологического состояния пациента.

ОТДЕЛЬНЫЕ ГЕПАТОКСИНЫ

Хотя метаболизм печени играет важную роль при отравлениях антифризом или антикоагулянтами, некоторые гепатотоксикозы встречаются в ветеринарии достаточно редко. При изучении 1800 случаев заболевания печени у собак выяснилось, что приблизительно 2,5% были спровоцированы лекарствами. Причем половина этих случаев была вызвана долговременным приемом противосудорожных препаратов — примидона, фенитоина, фенобарбитала и диазепамов. Другими достаточно распространенными препаратами, которые также вызывали гепатотоксикоз, были тиацетарсамид (Капарсолат), диэтилкарбамазин-оксипендазол и триметоприм-сульфадiazин. Хотя лечение собак кортикостероидами приводит к различным степеням гепатомегалии, возрастанию в сыворотке активности щелочной фосфатазы и, в меньшей степени, аланин-трансаминазы, это не считается клиническими заболеваниями. В ветеринарной литературе описываются случаи поражения печени цинком (например, при заглатывании монет или мазей, содержащих оксид цинка) у собак, а также последствия принятия сверхдоз ацетаминорфена у собак и кошек. В то время как самым распространенным является отравление ацетаминорфеном, его клинический синдром проявляется главным образом в образовании метемоглобина и гемолизе, а не в некрозе, который наступает в результате поглощения слишком больших доз. Поражение печени возникает и в результате выпивания кошками бытовых моющих средств, содержащих сосновое масло. Собаки предпочитают железосодержащие минеральные добавки. Кстати, они более чувствительны к гепатотоксичному воздействию афлатоксинов, хотя в США еще редко встречается правильная диагностика афлаток-

сикоза. Остальные гепатотоксины, приведенные в таблице 1, встречаются в единичных случаях.

Противосудорожные препараты

Долговременное (от 6 месяцев до 7 лет) применение примидона, фенитоина и/или фенobarбитала приводит к поражению печени у собак. Примидон — как сам по себе, так и в комбинации с двумя другими препаратами — оказывает на печень наиболее вредное воздействие. В относительно редких случаях все эти противосудорожные препараты могут причинить печени очень сильный вред и даже вызвать цирроз. У кошек назначение диазепама в течение 5–11 дней (для лечения мечения или агрессии) вызывает идиосинкразию, а у некоторых даже способен вызвать сильный некроз печени.

Тиацетарсамид (Капарсолат)

Установлено, что у 10–20% собак, которым пытались применять тиацетарсамид для устранения взрослых форм диروفиларий, был установлен острый токсикоз сразу после получения первой или второй дозы. К сожалению, трудно предсказать, у какой именно собаки начнется сильный гепатотоксикоз. У некоторых кошек, которых лечили тиацетарсамидом, иногда возникал некроз печени или сильный отек легких. По мере распространения меларсопрола подобные токсикозы должны стать все более редкими.

Диэтилкарбамазин-оксибендазол

Об идиосинкразическом поражении печени собак сообщается в тех случаях, когда животным давали этот препарат, чтобы вылечить от анкилостом, диروفиларий и других видов гельминтов. Для таких собак были возможны два варианта. В первом из них, который развивался спустя 2–4 недели после начала лечения, наблюдались иктерус, высокая активность сывороточной аланинтрансаминазы и поражение печени. Во втором возникала хроническая форма заболевания, которая развивалась через 2–10 месяцев после начала лечения. Она характеризовалась сонливостью и умеренным возрастанием в сыворотке активности ферментов печени. Как правило, поражение печени устранялось после отмены применения данного препарата. Существует предположение, что идиосинкразическое поражение печени может быть вызвано оксибендазолом, поскольку точно такой же гепатотоксикоз возникал в результате применения родственного оксибендазолу соединения — мебендазола, но без диэтилкарбамазина.

Триметоприм-сульфадiazин

Согласно некоторым сообщениям, эта комбинация антибиотиков вызывает идиосинкразический, от умеренного до обширного, некроз печени у собак. В менее серьезных случаях для восстановления печени достаточно было отказать от применения этих препаратов.

Ацетаминофен

Токсикозы, вызванные этим препаратом, одинаковы у кошек и собак. Наиболее опасные клинические симптомы связывают с тем, что это препарат имеет отношение к образованию метгемоглобина и гемолизу. Иногда наблюдается даже некроз печени, однако он, как правило, представляет меньшую часть клинического синдрома.

Таблица 2. Важнейшие причины гепатотоксикозов

Гепатотоксикозы у собак и кошек возникают сравнительно редко
Наиболее частые их причины:
Противосудорожные препараты (примидон, фенитоин, фенobarбитал, диазепам)
Диэтилкарбамазин-оксибендазол
Триметоприм-сульфадiazин
Клинические симптомы, как правило, неспецифичны
Диагноз ставится на основе анамнеза, симптомов, увеличения сывороточной активности ферментов печени и гистологии
Лечение имеет своей целью удалить источник отравления, а затем оказать оздоровительный эффект
Многие животные, у которых гепатотоксикоз был вызван препаратами, выздоровели после их отмены

СИМПТОМЫ

Хотя гепатотоксикоз может быть вызван множеством субстанций, печень в частности и организм в целом реагируют на приносимый им вред очень ограниченным количеством способов. Поэтому клинические симптомы поражения печени сходны при любом виде гепатотоксикоза. Поначалу они не являются специфическими и могут состоять из анорексии, угнетения, слабости, рвоты и диареи. При более серьезных случаях или по истечении длительного периода времени начинаются иктерус, асцит, кровотечения (вследствие уменьшения образования свертывающих белков), гипераммониемия, судороги (печеночная энцефалопатия) и может наступить гибель.

ДИАГНОЗ

Диагноз «гепатотоксикоз» можно поставить на основании следующих критериев:

- Анамнез отравления и идентификация гепатотоксина.
- Клинические симптомы, сообразные с поражением печени.
- Увеличение сывороточной активности аланинтрансаминазы и щелочной фосфатазы.
- Пониженное содержание в сыворотке альбуминов (не связанное с другими случаями) и повышенное содержание желчной кислоты (до и после кормления).
- Прекращение лечения и/или отравления гепатотоксинами устраняет неблагоприятные клинические симптомы, а сывороточная активность ферментов печени восстанавливается до нормы.

К дополнительным критериям можно отнести следующие:

- Гистологическое исследование биопсии или некропсии печени, совместимое с гепатотоксикозом.
- Возвращение к применению токсичных препаратов снова вызывает прежний клинический синдром (как правило, это не оправдано клинически до тех пор, пока не найдена замена препарату).

ЛЕЧЕНИЕ

Против гепатотоксинов, перечисленных в этой статье (за исключением ацетаминофена и железа), не существует специальных антидотов. К счастью, печень обладает замечательной способностью к восстановлению, поэтому лечение гепатотоксикозов должно состоять в следующем (таблица 2):

- Удаление источника отравления путем отмены перорального введения препарата или нанесения его на

кожу во время мытья. Если отравление произошло только что, следует назначить рвотный препарат (если отмечен рвотный рефлекс) или сделать промывание желудка с последующим введением активированного угля (1–4 гм/кг растворить в 50–200 мл воды п/о) и солевого слабительного.

- Поддерживающая терапия, включающая внутривенное введение и надлежащее питание.
- Корм должно обеспечивать животное необходимым количеством калорий и белков, без возможного обострения гипераммонемии. Самая простая диета для собаки весом примерно в 5,4 кг состоит из 1 чашки вареного риса, полчашки прессованного творога с низким содержанием жиров, растительного масла и витаминных добавок.
- Кроме того, при отравлениях ацетаминофеном и железом можно воспользоваться специальными антидотами. При отравлении ацетаминофеном используйте N-ацетилцистеин (Мукомист), 280 мг/кг п/о или в/в в 5%-ной декстрозе (для не слишком опасных случаев начните с половинной дозы). Если есть возможность прибегнуть к внутривенному введению, препарат рекомендуется вводить медленно в течение 15–20 минут. После начальной дозы введите еще 6 доз 70 мг/кг п/о в течение трех дней. При отравлении железом используйте дефероксамина мезилат (Десферал), который связывает железо, образуя растворимый в воде комплекс, который выводится из организма почками. Изначально введите 10–20 мг/кг дефероксамина в/м или в/в, разделив на две дозы, которые надо ввести отдельно животному в течение 2 часов. Если отравление было сильным, следует назначить 10 мг/кг дефероксамина каждые 8 часов в течение суток. Однако

общая доза при этом не должна превышать 80 мг/кг за 24 часа.

Литература

- Beasley VR, Dorman DC: Management of toxicoses. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:307, 1990. *Details of a wide variety of toxicoses and dosages for treatment.*
- Bunch SE: Hepatotoxicity associated with pharmacologic agents in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 23:659, 1993. *Review of drug-induced hepatotoxicity.*
- Bunch SE, Baldwin BH, Hornbuckle WE, et al: Compromised hepatic function in dogs treated with anticonvulsant drugs. J Am Vet Med Assoc 184:444, 1984. *Experimental testing of primidone and phenytoin in dogs.*
- Center SA, Elstrom TH, Rowland PH, et al: Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. J Am Vet Med Assoc 209:618, 1996. *Case reports of severe hepatotoxicity in cats due to diazepam.*
- Dayrell-Hart B, Steinberg SA, Van Winkle TJ, et al: Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). J Am Vet Med Assoc 199:1060, 1991. *Retrospective study of hepatotoxicity associated with long-term phenobarbital administration.*
- Hardy RM, O'Brien T, Adams LG, et al: Periportal hepatitis associated with the use of a heartworm preventive (diethylcarbamazine-oxibendazole) in 13 dogs. J Am Anim Hosp Assoc 25:419, 1989. *Case reports of dogs with idiosyncratic liver damage related to administration of diethylcarbamazine-oxibendazole.*
- Marks SL, Rogers QR, Strombeck DR: Nutritional support in hepatic disease. Part II. Dietary management of common liver disorders in dogs and cats. Compend Cont Educ 16:1287, 1994. *Thorough review of the diet to use for animals with liver disorders.*
- Papich MG: Toxicoses from over-the-counter human drugs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:431, 1990. *Includes iron toxicosis and treatment.*
- Thornburg LP: A study of canine hepatobiliary diseases. Part 5: Drug-induced hepatopathies. Comp Anim Pract 2:17, 1988. *Review of drug-induced hepatopathies in dogs.*

Ядовитые и неядовитые растения

А. КАТРИН БАПП

Животные, предоставленные самим себе, иногда жуют попадающиеся им растения. Большинство видов травы нетоксично, поэтому некоторые домашние животные охотно ее поедают, как, впрочем, и другие растения. После этого иногда начинается рвота, хотя и нельзя однозначно утверждать, что второе явилось следствием первого. Следует знать, что некоторые декоративные растения в определенный период времени являются токсичными. Целенаправленный генетический отбор иногда делает их источником раздражения, но как правило, от этого они не становятся смертельно опасными. Многие декоративные растения уже подтвердили свою полную безопасность — их список приводится в таблице 1 на следующей странице.

Использование тех широко распространенных растений, которые могут причинить физические повреждения (например, розы), должно производиться

на основе здравого смысла. При пользовании таблицей 1 надо иметь в виду, что идиопатические и аллергические реакции значительно различаются в зависимости от конкретных особенностей того или иного животного.

Литература

- Agricola on SilverPlatter. Beltsville: United States National Agricultural Library. Licensed to Evans Library, Texas A&M University, updated September 1996.
- Bianchini F, Pantano AC: In: Perry F, ed: Simon & Schuster's Guide to Plants and Flowers. New York: Simon & Schuster, 1974.
- Cheek PR, Shull LR: Natural Toxicants and Poisonous Plants. Westport: Avi Publishing Company, 1985.
- Chuisoli A, Boriani ML: In: Schuler S, ed: Simon & Schuster's Guide to House Plants. New York: Simon & Schuster, 1986.
- Clarke ECG, Clarke ML: Veterinary Toxicology. London: Balliere, Tindall, & Cassell Ltd, 1967.

Таблица 1. Нетоксичные растения

Латинское название	Общепринятое название	Латинское название	Общепринятое название
<i>Acanthus spinosus</i>	Акантус колючий	<i>Forsythia</i> <i>hyb.</i>	Форзиция
<i>Achimenes hybrids (hyb.)</i>	Ахименес	<i>Fortunella japonica</i>	Кинкан (кумкват) японский
<i>Aeschynanthus species (sp.)</i>	Эсхинантус	<i>Fraxinus ornus</i>	Ясень маньчжурский (цветочный)
<i>Aphelandra</i> <i>hyb.</i>	Афеландра	<i>Fuchsia</i> <i>hyb.</i>	Фуксия
<i>Araucaria heterophylla</i>	Араукария разнолистная	<i>Gaillardia aristata</i>	Гайлардия остистая
<i>Aster</i> <i>sp.</i>	Астры	<i>Gardenia jasminoides</i>	Гардения жасминовидная
<i>Beloperone guttata</i>	Белопероне капельная	<i>Gazania</i> <i>sp.</i>	Газания (гацания)
<i>Bletia</i> <i>hyb.</i>	Орхидея блетия	<i>Gerbera jamesoni</i>	Герберга Джеймсона
<i>Bougainvillea glabra</i> <i>hyb.</i>	Бугенвиллея голая	<i>Hypoestes phyllostachya</i>	Гипоэстес листокососый
<i>Bouvardia</i> <i>hyb.</i>	Бувардия	<i>Impatiens</i> <i>sp.</i>	Бальзамин (огонек)
<i>Brassia</i> <i>hyb.</i>	Брассия	<i>Justicia carnea</i>	Юстиция телесная (якобиния)
<i>Buddleia davidii</i>	Буддлея Давида	<i>Lagerstroemia indica</i>	Лагерстроения индийская
<i>Cactaceae</i> <i>fam</i>	Кактусы	<i>Leontopodium alpinum</i>	Альпийский эдельвейс
<i>Calathea</i> <i>sp.</i>	Калатея	<i>Liatris spicata</i>	Лиятрис колосковый
<i>Callisia elegans</i>	Каллисия изящная	<i>Magnolia</i> <i>sp.</i>	Магнолии
<i>Callistephus chinensis</i>	Астра однолетняя (каллистефус китайский)	<i>Nandina domestica</i>	Нандина домашняя
<i>Camelia</i> <i>sp.</i>	Камелия	<i>Nephrolepis exaltata</i> ; <i>N. cordifolia</i>	Нефролепис высокий; н. сердцелистный
<i>Canna indica</i>	Канна индийская	<i>Odontoglossum</i> <i>hyb.</i>	Орхидея Одонтоглоссум
<i>Catalpa speciosa</i>	Катальпа прекрасная	<i>Oenothera</i> <i>sp.</i>	Энотера
<i>Citrofortunella mitis</i> <i>hyb.</i> (<i>Citrus mitis</i>)	Цитрус нежный (каламандин)	<i>Oncidium</i> <i>hyb.</i>	Орхидея Онцидиум
<i>Citrus limon "Meyer"</i>	Лимон Мейера	<i>Palmae</i> <i>fam.</i>	Пальмы
<i>Clarkia</i>	Кларкия	<i>Pelargonium</i> <i>sp. и hyb.</i>	Пеларгония, герань
<i>Godetia grandiflora</i>	Годетия крупноцветковая	<i>Peperomia</i> <i>sp.</i>	Пеперомия
<i>Coreopsis grandiflora</i>	Кореопсис крупноцветковый	<i>Phalenopsis</i> <i>hyb.</i>	Орхидея фаленопсис
<i>Cornus</i> <i>sp.</i>	Дерен	<i>Philadelphus coronarius</i>	Чубушник венечный
<i>Cosmos bipinnatus</i>	Космея дваждыперистая	<i>Phlox</i> <i>sp.</i>	Флокс
<i>Crassula</i> <i>sp.</i>	Крассула	<i>Photinia</i> <i>sp.</i>	Фотиния
<i>Crossandra infundibuliformis</i>	Кроссандра воронковидная	<i>Phyllitis scolopendrium</i>	Листовик (филлитис) сколопендровый
<i>Cymbidium</i> <i>hyb.</i>	Цимбидиум	<i>Portulaca</i> <i>sp.</i>	Портулака
<i>Cyperus</i> <i>sp.</i>	Циперус	<i>Potentilla</i> <i>sp.</i>	Лапчатка
<i>Cyrtomium falcatum</i>	Циртомиум серповидный	<i>Rosa</i> <i>sp. и hyb.</i>	Розы
<i>Dahlia pinnata</i> <i>hyb.</i>	Георгина перистая	<i>Saintpaulia ionantha</i> <i>hyb.</i>	Сенполия фиалкоцветная (узамбарская фиалка)
<i>Dendrobium</i> <i>hyb.</i>	Орхидея	<i>Sedum</i> <i>sp.</i>	Седум (очиток)
<i>Deutzia scabra</i>	Дейция шершавая	<i>Sempervivum</i> <i>sp.</i>	Семпервивум (молодило)
<i>Dianthus</i> <i>sp.</i>	Гвоздика	<i>Setcreasea pallida</i> <i>var. purpurea</i>	Сеткреазия (традесканция) бледная; с. пурпурная
<i>Echeveria</i> <i>sp.</i>	Эхеверия	<i>Sinningia speciosa</i> <i>hyb.</i>	Синнингия прекрасная (глоксиния)
<i>Erica</i> <i>sp.</i>	Вереск	<i>Tradescantia</i> <i>sp.</i>	Традесканция
<i>Exacum affine</i>	Экзакум родственный (персидская фиалка, горлюха)	<i>Zinnia elegans</i>	Цинния изящная
<i>Fittonia verschaffeltii</i>	Фиттония Вершафельта		

Foster S, Duke JA: Peterson Field Guide to Eastern/Central Medicinal Plants. New York: Houghton Mifflin, 1990.
 Fowler ME: Plant Poisoning in Small Companion Animals. St. Louis, MO: Ralston Purina Company, 1981.
 Kingsbury JM: Poisonous Plants of the United States and Canada. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1964.

Murphy MJ: A Field Guide to Common Animal Poisons. Ames: Iowa State University Press, 1996.
 Norton S: Toxic effects of plants. In: Klaasen CD, ed: Cassarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. New York: McGraw-Hill, 1996, pp 841-854.

Средства по уходу за газонами

РОДЖЕР А. ЙЕРИ

Наиболее распространенные средства по уходу за газонами состоят из удобрений, гербицидов, инсектицидов и фунгицидов, как это показано в таблице 1. При использовании их возле дома порядок применения таков: удобрения > гербициды > инсектициды > фунгициды. Высокотоксичные вещества не применяются, поэтому самый большой риск для домашних животных представляет высокая концентрация этих веществ, возникающая при неадекватном применении или хранении.

ОТРАВЛЕНИЯ ПЕСТИЦИДАМИ

Пестициды применяются в форме растворов. Готовые к использованию, они содержат сравнительно низкую концентрацию активных ингредиентов.

Остатки пестицидов на газоне ничтожны и составляют от 30 до 300 долей на миллион (днм) или от 0,003 до 0,03%. Полная чашка свежескошенной травы весит около 10 г. Таким образом, она содержит около 150 днм остатков пестицидов, то есть 1,5 мг входящих в них активных ингредиентов.

В таблице 1 представлено количество съеденной травы, которое не окажет практически никаких последствий на здоровье вашего животного.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КОЖНЫЙ ПОКРОВ

Зачастую газон гораздо более чувствителен к химикатам, чем кожа животных. Поэтому фитотоксикоз наступает лишь тогда, когда удобрения или пестициды применяют

Таблица 1. Средства по уходу за газонами и количество травы, которую может съесть собака без ущерба для здоровья

Общее название	Торговое название	днм*	мг/кг
ГЕРБИЦИДЫ			
Атразин	Аатрекс	150	
Бенефин	Балан	5,000	
2,4-D	(Много)		1,0
ДСРА	Дактал	10,000	
Дикамба	Банвел		50,0
Глифосфат	Раунд-ап	2,000	
МСРА			0,2
Пендиметалин	Пре-М		12,5
Продиамин	Баррикада	200	
Триклопир	Турфлон		10,0
ИНСЕКТИЦИДЫ			
Карбарил	Севин	400	
Цифлутрин	Темпо	160	
Диазинон	Диазинон, Спектрацид		4,3**
Имидаклоприд		500	
Изофенфос	Офтанол	2,0	
Трихлорфон	Дилокс	1,000**	
ФУНГИЦИДЫ			
Флутолонил	Простар		50,0
Ипродион	Чипко 26019	100	
Пропиконазол	Баннер	50	
Тиофанатметил	Клиари 3336Ф		50,0

* Максимальная безвредная концентрация

** Субклиническое развитие ингибирования холинэстеразы

ся в чрезмерно больших дозах (в 2–4 раза больше, чем нужно). В отсутствии фитотоксикоза очень маловероятно возникновение дерматита или других видов раздражения кожи после игр на лужайке.

Чрезкожная абсорбция сохранившихся на газоне остатков крайне маловероятна. Менее 10% оставшихся на газоне веществ исчезают сразу после высыхания и менее 1% — через сутки.

НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НЕДОРАЗУМЕНИЯ

Острая почечная недостаточность. Ни одно из веществ, используемых для ухода за лужайками, не в состоянии вызвать это заболевание. Хотя феноловые гербициды (2,4-D, МСРА) могут вызвать повышение содержания азота мочевины крови, не существует никаких доказательств того, что это может создать серьезные нарушения функции почек.

Судороги. Хотя фосфоорганические инсектициды и фенольные гербициды могут вызывать неврологические симптомы, они не в состоянии вызвать судороги.

Рвота и диарея. Сильная концентрация большинства средств по уходу за лужайками оказывает раздражающее воздействие, а потому может вызвать рвоту и гастроэнтерит. Однако ограниченное использование водных растворов (содержащих менее 1% активных ингредиентов) не сможет послужить раздражителем. Впрочем, любая трава — как та, за которой ухаживали с помощью химикатов, так и неухоженная, — способна вызвать у кошек и собак рвоту.

Заболевание печени. Некоторые вещества (пендиметалин, дикамба, имидаклоприд) могут повышать количество ферментов печени, если долговременно применяются в дозах, превышающих указанные в таблице 1. Однако они не способны вызвать желтуху или другие симптомы печеночной недостаточности.

Канцерогенность. Сообщение о том, что риск возникновения у собак злокачественной лимфомы увеличивается вдвое после 4-летнего, а то и более применения 2,4-D, встретило решительное опровержение, и споры по этому поводу продолжаются.

Дополнительную информацию по поводу проблемы, изложенной в данной главе, можно получить в Интернете на сайте <http://ace.orst.edu/info/extoxnet>.

Литература

- Carlo GL, Cole P, Miller AB, et al: Review of a study reporting an association between 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and canine malignant lymphoma: Report of an expert panel. *Regul Toxicol Pharmacol* 16:245, 1992.
- Charles JM, Dalgard DW, Cunney HC, et al: Comparative subchronic and chronic dietary toxicity studies on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, amine, and ester in the dog. *Fundam Appl Toxicol* 29:78, 1996.
- Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, et al: Case control study of canine malignant lymphoma: Positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid herbicides. *J Natl Cancer Inst* 83:1226, 1991.

Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP: On the association between canine malignant lymphoma and opportunity for exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Environ Res* 70:119, 1995.

Hurto KA, Prinster MG: Dissipation of turfgrass foliar dislodgeable

residues of chlorpyrifos, DCPA, diazinon, isofenphos, and pendimethalin. In: Racke KD, Leslie AR, eds: *Pesticides in Urban Environments: Fate and Significance*. Washington, DC: American Chemical Society, 1993, p 86.

Вредные вещества в средствах бытовой химии

ДЭВИД К. ДОРМАН
ДЖЕЙН ОУЭНС КЛАРК

Поскольку вредные химические вещества можно найти практически в каждом доме, вероятность отравления ими детей или домашних животных очень велика. В обоих случаях несчастье случается в результате неправильного хранения или использования этих веществ. Это говорит о необходимости хранить опасные химикаты в труднодоступных для детей и животных местах. Многие домашние химикаты представляют собой сложные химические соединения. Поэтому ветеринар должен уметь определять самый опасный ингредиент или ингредиенты каждого такого вещества. Во многих случаях трудно воссоздать точную картину отравления, поскольку об этом свидетельствуют лишь косвенные признаки вроде изжеванной упаковки. Здесь приходится ставить диагноз на основе того, какие именно химикаты недавно использовались в доме и какие клинические симптомы наблюдаются у животного (так, печеночная недостаточность развивается в результате отравления фенолом).

В силу вышеизложенного, при визите к ветеринару рекомендуется брать с собой упаковку или флакон того вещества, которое вы подозреваете в качестве источника отравления своего любимца. Как правило, на этикетках содержится предупреждение о токсичности того или иного вещества. О средней летальной дозе (ЛД₅₀), поступившей оральным путем и составляющей свыше 5 г/кг, предупреждать нецелесообразно: такие слова, как **Осторожно**, **Предостережение** или **Опасно: яд**, означают среднюю летальную дозу от 0,5 до 5 г/кг, от 50 до 500 мг/кг и 50 мг/кг соответственно. Акт федеральной комиссии по предотвращению отравлений от 1970 года требует, чтобы едкие разъедающие вещества, содержащие более чем 10%-ную концентрацию активных ингредиентов (или 2% от веса чистого химиката), продавались в упаковке, делающей их недоступными для детей. У большинства этих веществ на этикетках содержится предостережение об их едкости. За получением дополнительной информации следует обращаться в близлежащие центры отравлений.

МЫЛО, ШАМПУНИ И МОЮЩИЕ СРЕДСТВА

Мыло представляет собой соли жирных кислот и продается в твердом или жидком виде. Кроме того, есть еще мыльная стружка для мытья посуды и рук. Шампуни содержат неионные и анионные поверхностно-активные ве-

щества (сурфактанты). Большинство содержащихся в них добавок (селен, салициловая кислота, консерванты, ароматизаторы, резорцинол в шампунях от перхоти, красители) представлены в концентрациях, не способных вызвать хроническое отравление. Однако есть одно исключение — пиридинетион цинка, который вызывает отслойку сетчатки, экссудативный хориотинит и слепоту у кошек и собак после перорального его поступления. Чистящие вещества для ковров и покрывал более токсичны, чем шампуни. Многие средства личной гигиены (в том числе шампуни для волос) содержат метанол, изопропанол и другие алкогольные вещества.

Большинство чистящих веществ (детергентов), применяемых при генеральной уборке дома, содержат фосфатные, силикатные или карбонатные сурфактанты, которые крайне редко приводят к хроническому токсикозу. Многие абразивные детергенты содержат пемзу, кремнезем (то есть метасиликат натрия) или буру. Общая классификация детергентов зависит от химической структуры: неионные, анионные или катионные. На их токсичность влияет как химическая форма активного ингредиента (или ингредиентов), так и его относительная концентрация. Большинство сортов мыла, а также анионных или неионных детергентов при попадании в организм через рот имеют низкую токсичность, а потому соматические симптомы могут возникнуть лишь после отравления большой дозой. Токсичность большинства анионных и неионных чистящих веществ при соприкосновении с неповрежденным кожным покровом ограничена, однако существует риск того, что они могут попасть в организм через открытые раны. Детергенты, содержащие большую концентрацию щелочи, являются самыми токсичными и могут вызывать разъедающие повреждения желудочно-кишечного тракта или ожоги роговой оболочки глаза. Катионные детергенты (соединения четвертичного аммония) могут считаться высоко- и даже максимально токсичными. Концентрированные катионные растворы (10–15%) являются очень едкими, и даже разбавленными (до 0,1–0,5%) могут привести к раздражению слизистой оболочки и поражению желудочно-кишечного тракта. Соединения четвертичного аммония усваиваются организмом из желудочно-кишечного тракта, а присутствующий в этих веществах спирт будет только способствовать этому усвоению.

Симптомы

Сильное отравление нещелочным мылом и анионными или неионными детергентами может вызвать тошноту, рвоту, диарею и абдоминальные боли. Несмотря на низкую токсичность, после п/о поступления анионных детергентов наблюдался внутрисосудистый гемолиз. Смерть собак наступает после поглощения 0,5–2,5 г/кг метасиликатного детергента для посудомоечной машины. Клинические симптомы отравления четвертичным аммонием — это обильное слюнотечение, рвота, мышечная слабость или непроизвольное сокращение отдельных групп мышц, угнетение центральной нервной системы (ЦНС) и судороги. Системные признаки чрезмерного попадания четвертичного аммония могут возникнуть только в том случае, если в организм через раны или порезы попало значительное количество этого вещества.

При попадании отравляющего вещества на кожный покров или на конъюнктиву глаза рекомендуется обильное их промывание. Для лечения орального отравления мылом или детергентами рекомендуется использовать раствор молока, воды или яичного белка. Рвоту следует вызывать только в том случае, если животное проглотило дозу более 20 г/кг нещелочного (неедкого) мыла и с момента этого инцидента прошло от 0,5 до 2 часов. При сильном отравлении катионными детергентами может потребоваться не только рвотные препараты, но и промывание желудка. Однако они противопоказаны, если концентрация катионного детергента в проглоченном веществе превышает 7,5% или если животное чувствует себя подавленным. В этом случае следует заменить их активированным углем и соляным раствором слабительного. Если у отравленного животного возникли затруднения дыхания и глотания, а также продолжительное слюнотечение, то его следует осмотреть на предмет повреждения пищевода. Общая поддерживающая терапия, включая предотвращение судорог, может быть назначена после наблюдения клинических симптомов. Если токсины вызывают неукротимую рвоту, то может возникнуть необходимость в инфузионной и электролитной терапии.

ОЧИСТИТЕЛИ ОБЩЕГО ПРЕДНАЗНАЧЕНИЯ (СОСНОВОЕ МАСЛО, ТУРПЕНТИН И ФЕНОЛЫ)

Жидкие домашние очистители содержат более токсичные составляющие (например кислоты, эфиры гликоля, дистилляты нефти, фенолы и сосновое масло), чем большинство синтетических детергентов. Комбинация из очистителя, соснового масла и фенола наиболее токсична. Сосновое масло представляет собой смесь терпеновых спиртов, полученных путем дистилляции из сосновой древесины. Турпентин — это родственная гидрокарбонам смесь терпенов, полученных из соснового масла (откуда их получать предпочтительнее, чем из сырой нефти), которые могут использоваться в качестве разбавителя красок. Прямой контакт кожи или слизистой оболочки с сосновым маслом или турпентином может вызвать местное раздражение, боль и эритему. Проглатывание этих веществ вызывает рвоту и гиперсаливацию. Средняя летальная доза при оральном приеме (ЛД₅₀) соснового масла составляет 1–2,5 мл/кг. Сосновое масло и турпентин быстро попадают в кровь из желудочно-кишечного тракта и преобразуются печенью благодаря процессу глюкоронидации. Стоит отметить, что, как и в случае с фенола-

ми, кошки очень чувствительны к отравлениям сосновым маслом. Подобные отравления зачастую ведут к потере аппетита, слабости, угнетению центральной нервной и дыхательной систем, гипотензии, миоглобинурии, почечной недостаточности, шоку и смерти. Легочный токсикоз может приводить к аспирационной пневмонии или химическим пневмонитам. Отравление сосновым маслом у кошек имеет непосредственное отношение к некрозам печени и коры почек. После отравления этими веществами от шерстного покрова животного или при его дыхании может ощущаться запах соснового масла или турпентина.

Фенольные соединения

Фенольные соединения повсеместно используются в качестве дезинфицирующих, чистящих, бактерицидных средств (гермициды), антисептиков и консервантов. В некоторых формулах растворитель оказывается более токсичен, чем гермицид. Например, лизол содержит 79% этанола, который более токсичен, чем небольшая концентрация (0,1%) *o*-фенилфенола. При токсикозах, вызванных фенольными соединениями, требуется срочная помощь. ЛД₅₀ у собак при отравлениях фенолом составляет 0,5 г/кг. Кошки гораздо более уязвимы, поскольку их глюкоронидная трансфераза обладает ограниченной активностью. Попадание на кожу некоторых фенольных соединений (например фенола, крезола) может вызвать в этих местах коагулятивный некроз и появление чешуек белого цвета, сопровождаемое сильной болью; попадание в глаза — привести к значительному повреждению роговицы; а попадание внутрь организма — к сильному изъязвлению желудочно-кишечного тракта. Кроме того, в зависимости от своей химической формулы фенольные соединения могут обладать гепатотоксичностью, нефротоксичностью и нейротоксичностью. Клинические симптомы токсикозов включают анорексию, слабость, тремор, кому, судороги, метгемоглобинемию и дыхательный алкалоз, вызванный дыхательной стимуляцией. Спустя 12–24 часа после отравления могут наступать поражения печени и почек. Экскреция фенольных соединений может изменить цвет мочи на зеленый или черный.

Лечение

Большинство отравлений бытовыми чистящими веществами требуют только разбавления их молоком, яичным белком или водой, после чего следует ввести активированный уголь и солевой или осмотический раствор слабительного препарата. Если животное проглотило значительное количество соснового масла, турпентина или фенола, то от применения рвотных средств или промывания желудка следует отказаться. Глаза и кожа должны быть быстро обеззаражены, чтобы фенольные вещества не успели абсорбироваться. Дополнительное лечение при фенольных токсикозах состоит из введения N-ацетилцистеина (140 мг/кг п/о или в/в в/м; затем 17 доз по 50 мг/кг каждые 4 часа), чтобы предотвратить печеночную и почечную недостаточность. Метгемоглобинемию устраняют медленным внутривенным введением метиленовой синьки (собакам — 4 мг/кг, кошкам — 1,5 мг/кг) или оральным введением аскорбиновой кислоты (20 мг/кг). Впрочем, при сильной метгемоглобинемии аскорбиновая кислота может оказаться неэффективной. В любом случае необходимо следить за кислотно-щелоч-

ным балансом, состоянием сердечно-сосудистой системы, функционированием почек и печени, по мере необходимости прибегая к соответствующей терапии.

ОТБЕЛИВАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

Большинство бытовых отбеливателей (например, хлор) содержат 3–6% гипохлорита натрия. Жидкий хлорный удалитель плесени содержит до 5% гипохлорита кальция, который вдвое токсичнее остальных бытовых отбеливателей. Некоторые промышленные отбеливатели и средства для плавательных бассейнов могут содержать 50% гипохлорита. Не содержащие хлор отбеливатели могут состоять из перекиси натрия, пербората натрия или ферментных детергентов. Хлорные отбеливатели, смешанные с сильной кислотой или растворами аммиака, выделяют хлорный или хлораминовый газ, который может вызвать сильное раздражение глаз или дыхательных путей. Большая концентрация содержащих и не содержащих хлор отбеливателей может иметь сильный разъедающий эффект. Отравление гранулированными отбеливателями продлевает их контакт со слизистой оболочкой и может вызвать ее поражение. Клинические симптомы редко указывают на соматические расстройства и главным образом имеют отношение к орофарингеальному (ороглоточному) и желудочно-кишечному раздражениям. Лечение требует быстрого разжижения с помощью молока или воды и, по мере необходимости, поддерживающей терапии (например инфузионной или диетотерапии).

ЕДКИЕ ВЕЩЕСТВА

Несмотря на изменившуюся упаковку продуктов, случаи отравления едкими веществами (каустиками) населения Соединенных Штатов ежегодно увеличиваются на 25 000. Едкие вещества можно найти на кухне, в ванной, в гараже. Соляная, фосфорная, фторная, борная и другие кислоты могут содержаться в удалителях ржавчины, паяльных флюсах, металлоочистителях и некоторых канализационных очистителях. Сульфат квасцов калия, содержащийся в кровоостанавливающих карандашах, высвобождает серную кислоту в процессе гидролиза соли. Основные бытовые химикаты (щелочи) содержат едкий натр, едкий поташ, гидрохлориды натрия и калия, карбонаты, оксиды и пероксиды. Щелочи широко используются в качестве чистящих агентов, а потому содержатся во многих стиральных порошках, а также некоторых зубных пастах и металлоочистителях. Гранулированный или жидкий канализационный очиститель обычно содержит гидроксид натрия или, что встречается менее часто, гидроксид натрия. Нашатырный спирт содержит 3–10% гидроксида аммиака, поэтому его слабый 3%-ный раствор способен вызвать только раздражение. Однако отравление высокой концентрацией аммиака может вызвать значительный разъедающий эффект. Другие источники едких химикатов — это таблетки «Клинистест» (гидроксид натрия), используемые для определения содержания глюкозы в моче, очистители унитазов (гидроксид натрия), стиральные порошки и средства для мытья посуды (триполифосфат натрия, силикаты и карбонаты), а также батарейки (40–45% гидроксида калия). Кстати, если ребенок проглотит батарейку размером свыше 18 мм, то это может привести к прободению желудка.

Симптомы

Отравление едкими веществами наносит серьезные повреждения внутренним органам, причем степень поражения зависит от концентрации, pH, вязкости, количества, экзотермической реакции и продолжительности химического контакта со слизистой оболочкой. При этом едкие жидкие вещества вызывают более обширные и опасные последствия, чем таблетки, а щелочи обладают большим проникающим эффектом, чем кислоты. Кожное и оральное отравления приводят к химическим ожогам, вызывающим некроз тканей. Эритему слизистой желудка и пищевода, отеки и язвы можно наблюдать в течение первых 24–48 часов после отравления. Через 3–4 недели возникает сужение желудочных сосудов, а уже это по прошествии еще 1–2 недель вызывает желудочно-зернистые отложения тканей. Непосредственное исследование пищевода с помощью эндоскопии — самый надежный метод определения степени начального поражения, поскольку даже при отсутствии повреждений слизистой оболочки рта в желудке могут возникать серьезные ожоги. Некоторые травмы желудка проявляются в виде язв, белых бляшек и периферического образования струпилов на слизистой оболочке, вызванного сильнейшим сужением желудочных сосудов. Первоначальное исследование желудка может быть безопасно проведено с помощью гибкого эндоскопа в течение 24–48 часов после отравления. Дисфагия, чгиперсаливация, гастроэнтерит вместе с кровавой рвотой, отказ от питья, боль и шок — все это говорит о серьезных разъедающих травмах желудка. Отравление едкими веществами требует быстрого разбавления их молоком или водой, вместе с введением успокоительных средств и препаратов для защиты желудочно-кишечного тракта (например сукралфата). Использование желудочного зонда следует избегать. Также следует отказаться от стероидов, поскольку их клиническое использование при лечении детей с аналогичными травмами желудка показало практически полное отсутствие лечебного эффекта. Противопоказаны попытки удалить проглоченное вещество с помощью рвотных препаратов или промывания желудка, абсорбировать его активированным углем или нейтрализовать введением слабой кислоты или щелочи.

Большинство проглоченных батареек выходит из организма самопроизвольно, но в любом случае надо позаботиться о скорейшем их удалении из желудка, желательно с помощью эндоскопии. Не проявляющие симптомов животные могут оставаться дома, однако хозяевам следует следить за их стулом, чтобы определить момент выхода батареек. Хотя обычные ртутные батарейки содержат 15–50% оксида ртути, их заглатывание не способно вызвать отравление ртутью.

ДИСТИЛЛЯТЫ НЕФТИ

Дистилляты нефти — это сложные химические смеси, в состав которых могут входить алифатические углеводороды (алканы, алкены и ацетилены), циклоалканы (например циклогексан) и ароматические углеводороды (например бензол). Дистилляты нефти содержатся в бензине, горючем, растворителях, красках и их разбавителях, чистящих веществах и пестицидах. Самый сильный клинический эффект дистиллятов связан с аспира-

тивной пневмонией. Достаточно попадания в легкие 0,5 мл/кг — и это количество может оказаться смертельным. Вещества с низкой вязкостью — такие как эфир нефти, минеральные спирты и минеральные изолирующие масла — благодаря их низкому поверхностному натяжению вызывают сильные легочные токсикозы. Более вязкие вещества — такие как смола и смазочное вещество — имеют минимальную возможность вызвать аспирационную пневмонию. Кроме того, продукты перегонки нефти способны вызывать раздражение слизистой оболочки глаз и кожи. Попадание на кожный покров может привести к серьезному дерматиту и некрозу — за счет растворения липидов и повреждения клеточных мембран. После отравления или кожного контакта могут возникнуть соматические симптомы токсикозов. Клинические симптомы аспирационной пневмонии, состоящие из кашля, лихорадки, затрудненного дыхания, цианоза, угнетения ЦНС и отека легких, могут возникнуть достаточно быстро. У животных, которые спустя 6–12 часов после отравления не проявили никаких симптомов, скорее всего, не возникнет никакого токсикоза.

Лечение

О том, как лечить животных с аспирационной пневмонией в результате отравления углеводородами до сих пор идут споры. Однако все согласны с тем, что использование рвотных препаратов и масел противопоказано. Промывание желудка и введение активированного угля можно использовать при сильном отравлении или когда в организме животного присутствуют и другие токсиканты (например, пестициды). Кроме того, рекомендуется кислородная терапия и содержание в вольере. Большинство ветеринарных врачей отвергают профилактическое введение антибиотиков. Глаза и кожу животного следует промыть водой. Если вещество обладает повышенной вязкостью, то могут пригодиться детергенты или обезжиривающие вещества. Использование других растворителей или углеводов не рекомендуется.

ВЕЩЕСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ СПИРТЫ

Самыми известными спиртами являются этанол, метанол и изопропанол. Отравления этанолом происходят в результате выпивания этанолсодержащих жидкостей или поглощения сырой закваски, содержащей дрожжи. Есть случаи поражения кожи при попадании на нее шампуня, содержащего этанол. Отравления метанолом (известным также как древесный спирт) возникают после поглощения антифриза и других аналогичных средств. В организме этанол и метанол с помощью алкоголь-дегидрогеназы преобразуются в ацетальдегид и формальдегид соответственно. Затем с помощью альдегидных дегидрогеназ эти альдегиды превращаются в уксусную или муравьиную кислоты. Для собак летальная доза этанола или метанола составляет приблизительно 4–8 г/кг.

Симптомы

Интоксикация веществами, содержащими алкоголь, приводит к угнетению ЦНС, изменениям поведения (например, к возбудимости, вокализации), атаксии, гипотермии и остановке дыхания или сердца. Клинические симптомы возникают через час после отравления и в ран-

ней стадии напоминают картину отравления этиленгликолем. В литературе сообщается о случаях спровоцированного этанолом метаболического ацидоза, отчасти возникающего в результате накопления ацетата. При отравлениях метанолом людей муравьиная кислота считается его токсичным метаболитом, поскольку накопление солей муравьиной кислоты приводит к развитию метаболического ацидоза и слепоте. Однако ничего похожего не наблюдается у собак. Подтвердить данный вид отравления способен анализ на содержание в крови алкоголя.

Лечение

Для лечения животных с отравлением алкоголем специальных средств не существует. Больше всего они нуждаются в заботе и уходе, в том числе проветривании помещения и инфузионной терапии. Тем, кто проглотил потенциально опасное количество алкоголя, следует как можно скорее дать рвотный препарат. Активированный уголь (2 г/кг п/о) не эффективен для абсорбции химических веществ с низким молекулярным весом — то есть таких, как этанол или метанол. Бикарбонат натрия (1–3 мЭкв/кг) дают 1–3 часа в лактатном растворе Рингера или солевом растворе. Это необходимо для того, чтобы предотвратить метаболический ацидоз при больших количествах алкоголя.

ПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ

Пропиленгликоль входит в состав основных типов автомобильных антифризов. Летальная доза (ЛД₅₀) пропиленгликоля для собак составляет приблизительно 9 мл/кг (для сравнения — ЛД₅₀ этиленгликоля составляет 3,6 мл/кг). Токсичный синдром, вызванный пропиленгликолем, аналогичен острому отравлению этиленгликолем (то есть атаксия и угнетение ЦНС). Лечение подобного отравления основано на оказании необходимой помощи. Если животное проглотило потенциально токсичную дозу пропиленгликоля, то надо как можно скорее прибегнуть к рвотным средствам и активированному углю (2 г/кг п/о). Применения этанола или 4-метилпиразола в качестве ингибитора алкоголь-дегидрогеназы не требуется. Пропиленгликоль вызывает перекрестную реакцию с определенными колориметрическими тестами, используемыми при выявлении этиленгликоля.

НЕТОКСИЧНЫЕ БЫТОВЫЕ ХИМИКАТЫ

При поглощении подобных субстанций детьми или животными ничего страшного не происходит. Однако проглатывание упаковочных материалов может привести к механической непроходимости желудочно-кишечного тракта. При этом никакого токсикоза не возникает, даже если среди проглоченного оказался лечебный цианоакрилатный клей (нелечебный клей может вызвать спайку тканей), обычная ртуть (например, термометры), клей Элмера, 3%-ная перекись водорода, мастика, нефтяное желе, прусская синька, пакеты из силиконового геля и туалетная вода. Нетоксичная косметика — это масло для ванн, кондиционеры для тела, каламиновый лосьон или примочка, губная помада, нефтяное желе и дезодоранты. Детские игрушки и школьные принадлежности, а также мелки, газеты, акриловая краска, маркеры, акварели и графитовые карандаши тоже считаются нетоксичными.

• Литература

- Coppock RW, Mostrom MS, Lillie LE: Toxicology of detergents, bleaches, antiseptics, and disinfectants. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 162. *Review of the clinical toxicology of common household chemicals.*
- Dorman DC: Petroleum distillates and turpentine. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:505, 1990. *Review article that examines the clinical toxicology, including management of hydrocarbon chemical toxicoses.*
- Kore AM, Kiesche-Nesselrodt A: Toxicology of household cleaning products and disinfectants. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:525, 1990. *This article reviews the clinical toxicology of common household cleaning products, including caustic agents, soaps and detergents, disinfectants, and bleach.*
- Kuhns DW, Dire DJ: Button battery ingestions. Ann Emerg Med 18:293, 1989. *Assessment of the toxicity of button batteries, including a useful discussion of clinical management.*
- Mofenson HC, Greensher J: The non-toxic ingestion. Pediatr Clin North Am 17:583, 1970. *Discussion of household products that are generally considered to be nontoxic in pediatric patients.*
- Rumbeiha WK, Oehme FW: Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia. Vet Hum Toxicol 34:120, 1992. *Research article that examines the use of methylene blue for the treatment of methemoglobinemia in cats, a species previously thought excessively sensitive to this drug.*
- Valentine WM: Short chain alcohols. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:515, 1990. *A useful review of the toxicity and clinical effects of ethanol, methanol, isopropanol, and other alcohols in dogs and cats.*

Отравления препаратами, отпускаемыми без рецепта

ДЖЕЙН ОУЭНС КЛАРК

ДЭВИД К. ДОРМАН

В 1996 году на фармацевтическом рынке присутствовало приблизительно 300 000 препаратов, продаваемых без рецепта, в состав которых входили сотни активных ингредиентов. 6 из 10 покупаемых в США лекарств не требуют рецепта. Количество подобных лекарств продолжает расти, подкрепляясь ростом числа потребителей, желающих самостоятельно заботиться о своем здоровье, относительной дешевизной лекарств без рецепта и рядом других факторов. К самым продаваемым категориям относятся анальгетики, капли против простуды, насморка и кашля, витамины, антациды и слабительные. Относительно новые поступления на рынок свободно продаваемых лекарств — это ранитидин, низатидин, циметидин, фамотидин, клемастин, фумарат, клотримазол, нитрат миконазола, кетопрофен и напроксен натрия.

Согласно отчетам американских центров отравления за 1990 год, на лекарства без рецептов приходится примерно треть всех фатальных случаев отравления домашних животных. Это может происходить как в результате несчастных случаев, так и в результате «самолечения» — когда владельцы животных начинают самостоятельно их лечить вместо того, чтобы обратиться к ветеринару. Именно он должен определить — или на животное было оказано относительно безвредное фармакологическое воздействие, или ему всерьез угрожает токсикоз. В данной статье обсуждаются некоторые из новейших лекарств, широкое распространение которых, скорее всего, приведет к увеличению числа отравлений.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (НПВП)

Препараты

Множество аспириноподобных НПВП, включая ибупрофен, напроксен и кетопрофен, можно купить без рецепта. К другим НПВП относятся дифлунисал, индометацин,

пироксикам и сулиндак. Все НПВП можно разделить на четыре химических категории: уксусные кислоты, фенаминоукислоты, оксикамы и пропионовые кислоты. У всех этих категорий общий механизм действия, а именно: они препятствуют синтезу простагландина, что является побочным эффектом от препятствования синтезу циклооксигеназы (ЦОГ). Аспирин необратимо препятствует ЦОГ, в то время как самые распространенные НПВП (например, ибупрофен или напроксен) препятствуют этому обратимо. Простагландины опосредуют множество естественных физиологических функций, включая регуляцию почками кровяного тока.

Некоторые простагландины также оказывают на желудочно-кишечный тракт вазодилатирующий и цитопротективный эффект.

Механизм

Подавление НПВП активности циклооксигеназы объясняется не только их противовоспалительными свойствами, но и тромбоцитными и желудочно-кишечными последствиями, а также неблагоприятным воздействием на почки. Например, пироксикам и индометацин имеют высокую желудочно-кишечную токсичность, а свою высшую активность проявляют против определенной формы циклооксигеназы (ЦОГ-I). Препараты, обладающие наивысшей потенциальной активностью, направленной против индуцированной формы циклооксигеназы (ЦОГ-II); являются эффективными противовоспалительными средствами, как правило, не оказывают разрушающего действия на почки и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

Фармакокинетика НПВП зависит от вида живых существ, употребивших препарат. Например, период полу-

выведения из плазмы флурбипрофена составляет 35–40 часов у собак, 3–6 часов у крыс и 1,5–3 часа у обезьян.

Считается, что кошки чувствительнее собак к некоторым токсичным эффектам НПВП ввиду продолжительности времени полувыведения препаратов, которые подвергаются в их организме глюкоронидации. Рециркуляция НПВП после глюкоронидации в печени у собак значительно больше.

Симптомы

Отравления НПВП у кошек и собак встречаются чаще всего. Наиболее частые клинические признаки НПВП-токсикозов — это тошнота, угнетение, анорексия, диарея и атаксия. Хорошо известно, что у собак зачастую образуются язвы желудка. Гастроуденопатия, вызванная поступлением НПВП, может быть связана с высокой дозой одновременно принятых препаратов, в то время как длительное лечение требует низких доз.

Одновременное использование глюкокортикоидов может вызвать дополнительный риск образования язв. После поступления НПВП неблагоприятные последствия для желудочно-кишечного тракта могут наступить очень быстро. Нарушение наступает в течение 2–6 часов после отравления, а спустя от 12 часов до 4 суток может начаться желудочно-кишечное кровотечение. При этом сильные желудочные проблемы способны возникать при наличии самых минимальных симптомов. К подобным проблемам можно отнести прободение желудка, эрозию, язвы, кровотечения в верхней части (желудок и двенадцатиперстная кишка) и, в некоторых случаях, в нижней части (толстая кишка) желудочно-кишечного тракта. Все это может быть обнаружено с помощью эндоскопии. Неинвазивным методом оценки состояния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта является пероральное введение сукралаты с последующим определением ее экскреции почками.

Сильное отравление НПВП способно вызвать почечную недостаточность с сопутствующими ей олигурией и азотемией с последующей олигурией или анурией.

Обычно почечная недостаточность начинается в течение первых 12 часов после отравления, однако может начаться и спустя 3–5 дней. Кроме того, вполне вероятны судороги.

Лечение

При сильном отравлении могут потребоваться искусственная вентиляция легких и кислород. Судороги устанывают обычными противосудорожными средствами — например, диазепамом (2,5–5 мг/кг в/в). Чтобы поддерживать кислотно-щелочной баланс и нормальное функционирование почек, избежать кровоточащих язв, а также проконтролировать гипотензию и кровотечения, следует использовать 0,45%-ный солевой раствор и 2,5%-ный раствор декстрозы в/в, цельную кровь, электролиты и инотропные факторы — например, допамин (1–2 мкг/кг в минуту). Если началась олигурия или анурия почечная недостаточность, то может возникнуть необходимость в проведении перитонеального диализа. Следует помнить, что связанный НПВП-протеин с высоким молекулярным весом не подвержен усиленному выделению путем диуреза.

Через час после отравления применение рвотного в большинстве случаев оказывается неэффективным.

Предпочтительнее активированный уголь вместе с соевым или осмотическим раствором слабительного. При сильном отравлении (например, если количество проглоченного ибупрофена превышает 250 мг/кг) вслед за этим следует прибегнуть к промыванию желудка.

Некоторые НПВП (например индометацин, сулиндак, пироксикам) подвергаются в печени обширной рециркуляции, поэтому необходимо повторное введение активированного угля. В некоторых случаях таблетки или капсулы НПВП могут образовывать в желудочно-кишечном тракте скопления, поэтому даже спустя несколько часов после отравления есть смысл прибегнуть к помощи абсорбентов, слабительных средств и промыванию желудка.

Сукралат и антагонисты H_2 -рецепторов — циметидин, ранитидин и омепразол — обладают фармакологическими свойствами, которые, теоретически, могут противодействовать неблагоприятному воздействию НПВП на желудок. Сукралат (0,5–1 г собакам и 0,25 г кошкам каждые 8–12 часов п/о), циметидин (10 мг/кг каждые 8 часов в/м, в/в или п/о), ранитидин (2 мг/кг каждые 8 часов в/в или п/о собакам, и 2,5 мг/кг каждые 12 часов в/в или 3,5 мг/кг каждый 12 часов п/о кошкам) и омепразол (0,7 мг/кг каждые 24 часа п/о собакам) продемонстрировали свою эффективность в деле предотвращения язвы желудка. Мизопростол (3 мкг/кг п/о каждые 8 часов), представляющий собой искусственный аналог простагландина E_1 , оказался эффективным при предотвращении образования у собак язвы желудка, которая вызывается аспирином, однако он не рекомендуется в том случае, если язва уже образовалась. Кроме того, мизопростол может иметь различные побочные эффекты — например, вызывать брюшные боли, тошноту и диарею.

Эффективность мизопростола и ему подобных препаратов в случае поступления больших доз НПВП остается под вопросом. Для устранения тошноты рекомендуется метоклопрамид (0,2–0,4 мг/кг каждые 6–8 часов п/о или п/к).

Умеренное желудочно-кишечное раздражение можно лечить неабсорбируемыми антацидами — такими как гидроксид магния или алюминия. Однако такой антацид, как висмута субсалицилат, противопоказан.

Примеры

Ибупрофен. Самыми распространенными формами ибупрофена, отпускаемыми без рецептов, являются таблетки (200 мг) и применяемые в педиатрии жидкие препараты, имеющие ряд коммерческих названий (Адвил, Аедилен, Мидол, Мотрин IB, Нуприн, Памприн IB). Капсулы ибупрофена (от 200 до 800 мг), капсулы пролонгированного действия (100 и 200 мг), а также свечи (100 мг) продаются по рецептам. У собак, проглотившие ибупрофен в дозе, не превышающей 100 мг/кг, и у кошек, проглотивших препарат в дозе вдвое меньше, каких-либо симптомов не наблюдается. Повторные дозы ибупрофена в обоих случаях увеличивают вероятность появления клинических симптомов.

Ибупрофен в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов используется для того, чтобы уменьшить боль и воспалительные процессы у собак, однако даже такая доза может привести к желудочно-кишечному раздражению и кровотечению. Однократная п/о доза ибупрофена, превышающая 125 мг/кг, вызывает образование язв в желудке и эрозию слизистой оболочки желудка и пилоруса. Наиболее об-

щие клинические признаки желудочно-кишечного отравления ибупрофеном — это продолжительная тошнота, потеря аппетита, умеренное угнетение, кровавая рвота и кишечное кровотечение.

Однократные дозы, превышающие 300 мг/кг, помимо всего вышеперечисленного могут вызвать у кошек и собак острую почечную недостаточность.

Напроксен. Напроксен продается без рецепта в 200-мг таблетках. Оральная суспензия, 250-, 375- и 500-мг капсулы, 375- и 500-мг таблетки пролонгированного действия и 500-мг свечи продаются по рецептам (Анапрокс, Напрозин, Напрелан). Напроксен примерно в 10 раз сильнее аспирина с точки зрения нарушения синтеза ЦОГ. У собак период полувыведения этого препарата составляет 74 часа, но при этом, вероятно, подвергается в печени обширной рециркуляции. Токсикозы собак, вызванные дозой в 5,6 мг/кг, применяемой на протяжении 7 дней, приводили к анемии, кишечному кровотечению, а также нарушениям функции печени и почек.

Кетопрофен. Кетопрофен (Орудис, Актрон) продается без рецепта в виде 12,5-мг таблеток. Капсулы (25–100 мг), капсулы длительного действия (100 и 200 мг) и 100-мг свечи продаются по рецептам. Данные о вызванных им интоксикациях очень ограничены. У собак средняя летальная доза кетопрофена составляет 2000 мг/кг.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Препараты

Такие антигистаминные препараты (H_1 -антагонисты), как дифенгидрамин, хлорфенирамин, дименгидринат и циклизин, являются необходимыми ингредиентами препаратов, используемых при лечении кашля и простуды. Дифенгидрамин также используется в качестве снотворного. Клемастина фумарат (Тавист-Д), иначе известный как мекластина или меклопродина фумарат, представляет собой этаноламиновый антигистаминный препарат, который недавно появился на фармакологическом рынке в качестве средства устранения гистамин-опосредованных аллергических реакций. Каждая таблетка Тависта-Д содержит 1,34 мг клемастина фумарата немедленного действия и 75 мг фенилпропаноламина гидрохлорида пролонгированного действия. Попадая в рецепторы, H_1 -антагонисты конкурируют с гистамином и таким образом препятствуют его действию, но при этом не блокируют его высвобождение.

Симптомы

Клинические симптомы антигистаминовой интоксикации ограничиваются угнетением, атаксией, тошнотой и диареей, однако в некоторых случаях может наблюдаться возбуждение центральной нервной системы и даже судороги. У собак средняя летальная доза клемастина составляет 175 мг/кг. Кроме того, антихолинергический эффект H_1 -антагонистов может привести к таким клиническим симптомам, как сухость слизистых оболочек, тахикардия, задержка мочеиспускания и гипертермия.

Лечение

Поддерживающая терапия должна ограничить абсорбцию, для чего следует воспользоваться рвотными средствами и активированным углем. Важно поддерживать гидратационный статус организма, поскольку ответствен-

ные за это вещества усиленно выделяются вместе с мочой. Выраженные антихолинергические нарушения можно купировать физостигмином (0,02 мг/кг в/в) и диазепамом, которые дают в случае развития судорог каждые 12 часов.

H_2 -БЛОКАТОРЫ

Препараты

К недавно появившимся на рынке H_2 -блокаторам, которые препятствуют секреции желудочной кислоты, относятся фамотидин, ранитидин, низатидин и циметидин. Случаи неблагоприятной реакции на эти вещества у людей весьма редки и объясняются ограниченным функционированием H_2 -рецепторов в других внутренних органах помимо желудка, а также слабой проницаемостью нервной системы. У собак, подвергнутых анестезии с помощью закиси азота и галотана, внутривенная доза циметидина, превышавшая 3 мг/кг, привела к замедлению сердечбиения, понижению кровяного давления и давления в левом желудочке, в то время как на сердечную производительность и коронарный кровоток повлияла лишь доза в 30 мг/кг. При исследованиях на лабораторных животных выяснилось, что высокие дозы циметидина приводили к тахикардии и респираторной недостаточности.

Циметидин является единственным из H_2 -блокаторов, который препятствует активности цитохрома P-450, благодаря чему замедляется метаболизм тех препаратов, которые являются основаниями для цитохрома P-450. Циметидин продлевает период полувыведения и тем самым повышает уровень содержания в сыворотке фенитоина, теофиллина, диазепама, лидокаина, прокаинамида, фенobarбитала, пропранолола и варфарина. Доза этих препаратов должна быть строго выверена, а животное во время их введения нуждается в усиленном наблюдении. Кроме того, сокращается поток крови через печень, а потому уменьшается ее очищение от содержащихся лекарств — таких как пропранолол и лидокаин. Кроме того, имеются сообщения о случаях лейкопении и тромбоцитопении.

Ранитидин. В отличие от циметидина, ранитидин, по видимому, оказывает минимальное воздействие на печеночный метаболизм. В лабораторных условиях дозы, превышающие 200 мг/кг в день, вызывали мышечный тремор, тошноту и учащенное дыхание.

Фамотидин. Для собак фамотидин безопаснее циметидина, хотя он и может вызывать отрицательный инотропный эффект или усиленную сердечную аритмию. Организм человека усваивает 40–45% дозы. Сильное оральное отравление фамотидином (> 2 г/кг) может вызвать тошноту, беспокойство и гиперемию. Кроме того, высокие дозы могут оказать негативное влияние на сердечно-сосудистую систему.

Низатидин. При оральном введении низатидин хорошо усваивается (> 90%) организмом человека. Чрезмерные дозы вызывают у людей холинергические симптомы, включая слезотечение, слюнотечение, рвоту, миоз и диарею. Средняя летальная доза для собак составляет 2600 мг/кг.

Лечение

При поступлении чрезмерных доз H_2 -антагонистов следует ограничить их усвоение организмом, для чего надо

провести соответствующую терапию. Если после введения циметидина возникли тахикардия и респираторная недостаточность, то следует применить бета-адреноблокаторы и искусственную вентиляцию легких. Вызванные низатидином холинергические симптомы купируют атропином и поддерживающей терапией.

НИКОТИН

Препараты

Для лечения никотиновой зависимости в США продается 2- или 4-мг полакрилексная жевательная резинка (Никоретте) и пластыри (Никотрол, Никодерм, Габитрол). Никотиновый полакрилекс представляет собой смоляной комплекс из никотина и полакрилина. Полакрилин, в свою очередь, является катионо-замещенной смолой, приготовленной из метакриловой кислоты и дивинилбензола. Кроме того, жевательная резинка содержит сорбитол в качестве подсластителя и различные амортизирующие факторы, которые должны усилить усвоение никотина в полости рта. Скорость высвобождения никотина из смоляного комплекса, содержащегося в жевательной резинке, различна и зависит от ее жесткости и продолжительности жевания. Никотиновые пластыри содержат от 8,3 до 114 мг свободного алкалоида. На всех пластырях остается много никотина (от 2 до 83 мг) даже после применения их в течение суток. Пластырь Никодерм состоит из лекарственного резервуара, содержащего никотин в этиленвинилово-ацетатной сополимерной матрице, которая выделяет лекарство через полнэтиленовую мембрану, контролирующую скорость выделения. Другие источники никотина — это бездымный табак, сигареты (содержащие примерно 15–25 мг никотина) и сигары.

Токсичность и симптомы

Никотин является холинергическим (никотиновым) рецепторным агонистом, который в низких дозах стимулирует, а в высоких — подавляет активность центральной и периферийной нервной системы. Воздействие никотина на сердечно-сосудистую систему тоже зависит от дозы. Никотин может увеличивать уровень обращения в крови кортизола и катехоламинов. Он является одним из самых токсичных ядов (минимальная летальная п/о доза составляет у кошек и собак примерно 10 мг/кг), причем отравление наступает вскоре после его поступления. Вызванные им клинические последствия — это тремор, гипертензия, тахикардия, тахипноэ, рвота, гиперсаливация, подавление или возбуждение центральной нервной системы, мидриаз, атаксия, слабость, судороги и гибель в результате дыхательного паралича. Интересно отметить, что у собак, проглотивших один–два никотиновых пластыря, несмотря на почти полное усвоение содержащегося в нем никотина, была отмечена только рвота.

Лечение

Лечение при поступлении чрезмерных доз никотина состоит из обеззараживания желудка и поддерживающей терапии. Если после отравления не наступила рвота, то желудок следует немедленно опорожнить путем промывания или введения рвотного препарата.

Затем надо немедленно дать животному активированный уголь и солевой раствор слабительного. При про-

глатывании пластыря активированный уголь следует применять каждые 6–8 часов, поскольку поступление никотина в организм в этом случае замедляется. Если возникает гипотензия или нарушения функции сердечно-сосудистой системы, то необходима активная инфузионная терапия и некоторые дополнительные меры. Судороги купируют диазепамом. При брадикардии, сильном спазме бронхов или диарее назначают атропин, а при дыхательном параличе следует прибегнуть к искусственной вентиляции легких.

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ КРЕМЫ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Продающиеся без рецепта имидазол, клотримазол и миконазол обладают противогрибковым механизмом, действующим за счет нарушения синтеза эргостерола, который приводит к разрыву клеточных мембран. Эти вещества препятствуют образованию грибковой Р-450-зависимой ланостерольной С14-деметилазы, благодаря чему сокращается синтез эргостерола. Своей избирательной токсичностью имидазол обязан относительной специфичности грибковой 3-450. У млекопитающих побочные явления возникают в результате препятствования синтезу Р-450, которая отвечает за превращение ланостерола в холестерин, а также благодаря сокращению синтеза кортизола и репродуктивных стероидов. Таким образом, некоторые из этих факторов у млекопитающих могут сокращать биосинтез холестерина, кортизола, андрогена и тестостерона, зато стимулировать печень к синтезу Р-450.

Клотримазол и миконазол считаются кремами местного применения, поэтому, как и все аналогичные препараты, плохо усваиваются оральным путем. Одним из самых продаваемых препаратов является крем Монистат (Орто, миконазол).

Летальная доза таких препаратов для мышей составляет 872 мг/кг. Летальная доза для собак клотримазола, входящего в состав Мицелекса 7, Лотримина и Джин-Лотримина, составляет более 2 г/кг.

Другая разновидность имидазола — фемстат-3 — применяется против дрожжевой инфекции и содержит 2%-ный нитрат бутконазола. У животных увеличение количества ферментов печени и повреждение ее клеток (холангиогепатит) возникают лишь при отравлениях продаваемого по рецептам имидазола кетоназола. При этом печень кошек более восприимчива к этим токсикозам, чем печень собак. Впрочем, имидазол плохо усваивается в результате орального поступления, а потому практически не способен вызвать хронический токсикоз.

В любом случае при попадании в организм чрезмерной дозы имидазола следует прибегнуть к промыванию желудка и назначению активированного угля.

МИНОКСИДИЛ

Раствор Рогейн для местного применения содержит 2% миноксидила, продается без рецепта и используется в качестве средства, препятствующего выпадению волос. В результате орального или местного применения миноксидил при некоторых формах облысения способен стимулировать возобновление роста волос на голове. Таблетки содержат от 2,5 до 10 мг миноксидила (Лонитен) и тоже продаются без рецепта. Механизм возобновления

роста волос не поддается полному описанию, однако ясно, что применяемые лекарства действуют на уровне волосяных фолликулов, возможно, путем стимулирования роста волосяного эпителия, в котором и находятся эти луковицы. Сосудорасширяющий эффект, оказываемый на кожу головы, не может быть постоянно связан с возобновлением роста волос. Миноксидил также применяется при лечении гипертензии у людей, поскольку он расширяет периферические кровеносные сосуды и понижает кровяное давление.

В организме человека миноксидил быстро всасывается в кровь при приеме внутрь, однако очень плохо усваивается при нанесении на неповрежденную кожу. Из нанесенной дозы в организм попадает всего 0,3–4,5% миноксидила, после чего он распространяется по всем тканям. Механизм метаболизма миноксидила еще не до конца ясен, однако известно, что у людей большие дозы этого препарата, принятые оральным путем, связываются глюкуроновой кислотой. Поскольку организм кошек синтезирует недостаточное количество глюкоронидов, период полувыведения миноксидила у них может быть весьма продолжительным. Чрезмерная доза (> 70 мг/кг), принятая человеком оральным путем, приводит к перикардиальному выпоту, тампонаде, ангине, гипотензии, генерализованному отеку, вызванному задержкой натрия, рефлекторной тахикардией, головной боли и эритеме кожи. Спиртовая основа способна вызвать раздражение слизистой оболочки. У собак кратковременное поступление миноксидила может вызвать кровоточащее и некротическое поражение сердца. Длительное применение, опробованное на лабораторных животных, выявило гипертрофию сердца и другие сердечные заболевания. Летальная доза миноксидила для крыс составляет 1,321 мг/кг.

Лечение при остром отравлении миноксидилом должно состоять из опорожнения желудка и поддерживающей терапии.

Для уменьшения раздражения слизистые оболочки следует обильно промывать холодной водой. Тахикардия можно уменьшить назначением бета-адреноблокаторов, например пропранолола. Задержка натрия и отек купируются с помощью диуретиков.

Литература

- Hornfeldt CS, Murphy MJ: 1990 Report of the American Association of Poison Control Centers: Poisonings in animals. *J Am Vet Med Assoc* 200:1077, 1992. *A review of animal poisoning cases reported to human poison control centers.*
- Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, et al: The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *J Vet Intern Med* 9:32, 1995. *An experimental study that demonstrated reduced gastrointestinal toxicity in dogs following subchronic (30-day) simultaneous misoprostol and aspirin administration.*
- Matsushima D, Prevo ME, Gorsline J: Absorption and adverse effects following topical and oral administration of three transdermal nicotine products to dogs. *J Pharm Sci* 84:365, 1995. *An experimental study indicating that nicotine toxicity in dogs from the ingestion of transdermal patches is less severe than what would have been anticipated on the basis of nicotine content alone.*
- Miyata K, Kamato T, Fujihara A, et al: Cardiovascular and bronchial actions of famotidine in anesthetized dogs. *Arzneimittelforschung* 40:1234, 1990. *An experimental study comparing the cardiovascular and pulmonary effects of H₂-blockers.*
- Papich MG: Toxicoses from over-the-counter human drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:431, 1990. *A review article describing the toxicity of many commonly used OTC drugs in small animals.*
- Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs, 17th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, 1996. *An annual publication containing human drug package insert information with some toxicity information is included. This reference also includes a product identification section that is very helpful in determining the active ingredient in many OTC and prescription products.*
- Plumb DC: *Veterinary Drug Handbook*, 2nd ed. Ames: Iowa State University Press, 1995. *A comprehensive veterinary formulary including drug indications, adverse effects, and dosages for approved and nonapproved drugs.*

Токсичность средств против блох и клещей

ПАТРИЦИЯ ТАЛКОТТ

ФОСФООРГАНИЧЕСКИЕ И КАРБАМАТНЫЕ ИНСЕКТИЦИДЫ

Фосфоорганические (ФОС) и карбаматные инсектициды все еще относятся к числу наиболее распространенных средств против паразитов. Как правило, эти средства используются вместе с пиретринами, пиретроидами или регуляторами роста насекомых.

Существуют сотни химических формул таких веществ, что приводит к многообразию токсикозов. ФОСы и карбаматные инсектициды препятствуют образованию фермента ацетилхолинэстеразы, а потому клинические симптомы в результате потребления чрезмерных доз зачастую являются смесью различных симптомов. Они возникают благодаря повышенной стимуляции никоти-

новых рецепторов соматической нервной системы (скелетных мышц), симпатических и парасимпатических преганглиальных узлов, всех парасимпатических постганглиальных узлов (и некоторых симпатических постганглиальных узлов), а также некоторых нейронов центральной нервной системы.

Клинические симптомы могут возникать как через несколько минут, так и через несколько часов, что зависит от дозы и вида отравления — кожное, оральное, дыхательное. Наиболее общие клинические симптомы — это анорексия, рвота, диарея, гиперсаливация, миоз или мидриаз, одышка, учащенное мочеиспускание, брадикардия и тахикардия. К ним можно добавить атаксию, слабость и подергивание мышц. При сильном оральном отравлении

Таблица 1. Наиболее распространенные активные ингредиенты, содержащиеся в средствах против блох и клещей

Химикаты	Вид товара	Применение
Ингибиторы холинэстеразы		
<i>Фосфоорганические соединения</i>		
Хлорпирифос	Ошейник, раствор, спрей, шампунь, присыпка	Собака, кошка, помещение
Дихлофос	Ошейник	Собака, кошка, помещение
Цитиоат (пробан)	Таблетки, жидкость орального применения	Собака
Фентион (про-спот)	Жидкость местного применения	Собака
Малатион	Раствор	Собака, помещение
Диазинон	Ошейник	Собака, кошка
Тетрахлорвинфос	Ошейник, спрей	Собака, кошка, помещение
Фосмет	Раствор, присыпка	Собака
<i>Карbamаты</i>		
Карбарил (севин)	Присыпка, спрей, шампунь, порошок	Собака, кошка, помещение
Пропоксур	Спрей, ошейник, пена	Собака, кошка
Метомил	Ошейник	Собака, кошка
Пиретроиды		
Перметрин, ресметрин, D-транс-аллетрин, тетраметрин, цифлутрин, S-биоаллетрин, суметрин, фенвалерат, циперметрин, флувалинат, тралометрин	Раствор, спрей, шампунь, пена для полоскания, жидкость местного применения, ошейник, присыпка	Собака, кошка, помещение
Средства из растительного сырья		
Пиретрин	Спрей, шампунь, пена, гель, раствор, мусс, присыпка	Собака, кошка, кролик, помещение
Ротенон	Присыпка, спрей, шампунь	Собака, кошка
d-лимонен	Раствор, спрей, шампунь	Собака, кошка, помещение
Линалул	Шампунь, спрей	Собака, кошка, помещение
Смеси		
Метопрен	Ошейник, спрей, раствор, концентрат жидкости	Собака, кошка, помещение
Луфенопрен	Оральная суспензия и таблетки	Собака, кошка
Имидаклоприд	Раствор местного применения	Собака, кошка
Фипронил	Спрей	Собака, кошка
Амитразин	Ошейник	Собака
Метоксиклор	Порошок	Собака, кошка
Ортоборная кислота	Порошок	Помещение
Линдан	Раствор, спрей	Собака
N,N-диэтил-m-толуамид (ДЭТ)	Спрей	Собака, кошка

через 10–20 минут могут начаться судороги, а затем паралич дыхательных путей, гипоксия тканей и смерть. Кошки, по-видимому, более чувствительны к хлорпирифосу, после отравления которым у них возникает анорексия, мышечная слабость, атаксия и угнетение.

Диагноз отравлений ФОСами и карбаматами должен опираться на наблюдение совместимых клинических симптомов и анамнез предполагаемого отравления. Подавление уровня холинэстеразы крови, плазмы, сыворотки, сетчатки или головного мозга (минимум 25–50% от нормы) при наличии соответствующих клинических признаков позволяют поставить предварительный диагноз отравления.

Определение уровня холинэстеразы может быть проведено вскоре после введения атропина, а также спустя несколько дней после отравления. При отсутствии такого подавления весьма вероятно отравление карбаматными веществами ввиду обратимости их связей с ацетилхолинэстеразой. Кроме того, из-за неспособности некоторых веществ преодолеть гематоэнцефалический барьер активность холинэстеразы головного мозга даже при остром отравлении может сохраняться на обычном уровне до самой гибели. Для подтверждения правильности поставленного диагноза после вскрытия можно провести

исследование тканей на наличие ФОСов и карбаматных инсектицидов. Содержимое желудка и кишечника, а также печень, почки и кожа (при кожном отравлении) должны быть собраны, упакованы по отдельности, заморожены и доставлены в лабораторию.

Лечение подобных отравлений заключается в предотвращении дальнейшего усвоения токсинов благодаря активному обеззараживанию и контролю за мускарinovыми и никотиновыми симптомами. Если орально отравившееся животное не проявляет пока никаких симптомов, то после скармливания небольшого количества пищи следует воспользоваться рвотными препаратами в виде 3%-ной перекиси водорода (1 мл/452 г веса, но не больше 10 мл для кошек и 50 мл для собак) или апоморфином. Если стимуляция рвоты противопоказана, то после предварительной анестезии барбитуратом кратковременного действия можно произвести промывание желудка с помощью эндотрахеальной трубки. Вслед за стимуляцией рвоты или промыванием желудка необходимо ввести активированный уголь и/или слабительный препарат.

При кожном отравлении животное следует вымыть любым моющим средством. У некоторых животных, особенно кошек, отравление может быть как дермальным,

так и оральным. В таких случаях следует провести дезинтоксикационную обработку кожного покрова и ротовой полости.

Сульфат атропина в дозе 0,2–0,5 мг/кг (1/4 в/в, остальное п/к или в/м) используется для уменьшения мускариновых симптомов (миоз, саливация, диарея, брадикардия, спазмы бронхов, угнетение дыхания). Доза должна привести к достаточной атропинизации организма, поэтому при повторном появлении симптомов можно прибегнуть к половинной дозе атропина.

Кислородная терапия, дополненная в случае необходимости искусственной вентиляцией легких, может потребоваться в том случае, если животное не может дышать самостоятельно.

Судороги, мышечный тремор или возбуждение можно купировать внутривенным введением диазепама или фенobarбитала. Пралидоксима хлорид (2-ПАМ, 10–20 мг/кг в/м или п/к два-три раза в день) может уменьшить мышечный тремор, вызванный стимуляцией никотиновых рецепторов ФОСом. Положительные клинические симптомы можно наблюдать в течение первых дней, однако лечение должно быть продолжено до заметного улучшения общего состояния. Пралидоксин окажет наилучший эффект, если будет введен в течение 24 часов с момента отравления ФОСами, однако он способен принести определенную пользу (особенно при сильном отравлении) даже если будет введен в течение 36–48 часов. Быстрое внутривенное введение может вызвать тахикардию, ригидность мышц, временную нейромышечную блокаду и ларингоспазм. Использование дифенгидрамина при лечении отравлений ФОСами и карбаматами нередко остается предметом споров. Подтвержденная наблюдениями эффективная доза этого вещества составляет у собак 2–4 мг/кг п/о каждые 6–8 часов. Однако имеются сообщения о случаях чрезмерного угнетения или, наоборот, возбуждения, а также развития анорексии.

При сильных отравлениях не следует забывать о тщательной заботе и поддерживающей терапии, включая внутривенную инфузионную терапию, диетотерапию, поддержание нормальной температуры тела и кислотно-щелочного баланса. Отравление кошек хлорпирифосом требует особого внимания, поскольку животные могут проявлять анорексию, атаксию, угнетение и мышечный тремор в течение нескольких дней, а то и недель после отравления.

ПИРЕТРИНЫ И ПИРЕТРОИДЫ

Пиретрины — это органические эфиры, выделенные с помощью растворителей жиров из цветочной головки ромашки или ромашника. Пиретроидами являются их искусственные аналоги. Они весьма различаются по своему химическому составу и возможностям.

Существуют сотни пиретрин- и пиретроидсодержащих веществ, которые зачастую комбинируются с ФОСами и карбаматами, регуляторами роста насекомых, средствами, их отпугивающими (репеллентами), и синергетиками. Бутоксид пайперонила является наиболее распространенной добавкой к пиретриновым веществам. Он обладает ограниченной инсектицидной активностью, зато способен стимулировать синергетическую деятельность пиретрина, усиливая его поражающую силу. Механизм этой синергетической деятельности пока неизвестен, однако су-

ществует гипотеза, согласно которой бутоксид пайперонила может: во-первых, продлевать активность пиретрина благодаря предотвращению быстрого окисления; во-вторых, вступать в соединения с пиретрином, приводящие к повышению инсектицидной активности; в-третьих, замедлять пиретриновую детоксификацию ферментами, содержащимися в тканях насекомых. N-Октил бициклопентен дикарбоксимид, ди-п-пропил изоцинкомеронат и бутосиполипропиленгликоль являются средствами, отпугивающими насекомых (репеллентами), которые зачастую представлены в пиретрин- и пиретроидсодержащих веществах в концентрациях от 0,34 до 15%.

Токсичность этих смесей можно отнести на счет пиретринов или пиретроидов, однако она может быть обусловлена комбинированным эффектом инсектицидов плюс добавки, синергетики и растворители.

Пиретрины работают за счет стимуляции центральной нервной системы насекомых. Это приводит к мышечному возбуждению, судорогам и параличу. Растворенные в жидких маслах, пиретрины легко проникают сквозь прочное хитиновое покрытие насекомых и быстро оказывают инсектицидный эффект. Пиретрины и пиретроиды воздействуют и на нервные ткани млекопитающих путем обратимого удлинения проводимости натрия. Это увеличивает число деполяризованных постпотенциалов, которые приводят к без конца повторяющимся возбуждениям нейронов. В организме млекопитающих токсичность пиретринов и пиретроидов низка, поэтому если они применяются согласно инструкции, то никакого вреда не приносят. Отравления обычно случаются при проглатывании этих средств или чересчур интенсивном местном нанесении кошкам и небольшим собакам.

Клинические симптомы обычно наблюдаются сразу после отравления и, как правило, состоят из гиперсаливации (стимуляция оральных рецепторов), мышечного тремора, угнетения, атаксии, анорексии и рвоты. Менее распространенные признаки — это слабость, затрудненное дыхание, диарея, гипертермия или гипотермия, гиперестезия (подрывания ушей, дрожание лап, повторяющиеся сокращения поверхностно-кожных мышц) и лежачее положение. Подобные отравления редко приводят к летальному исходу.

Диагноз должен основываться на недавнем использовании и/или доступности данного вида токсичных веществ. Клинические симптомы сходны с симптомами при других отравлениях (например, ФОСами и карбаматами), а животные после отравления, как правило, не демонстрируют никаких клинико-патологических нарушений. Лабораторные методы анализа пиретриновых или пиретроидных остатков труднодоступны. Кроме того, обнаружение таких остатков в тканях, а также крови, моче, печени, могут лишь подтвердить сам факт наличия этих веществ в организме, но отнюдь не токсикоза. Некоторые клинические симптомы зачастую похожи на симптомы отравления ФОСами и карбаматами, поэтому рекомендуется измерение уровня ацетилхолинэстеразы крови и головного мозга. При отравлениях пиретрином или пиретроидом активность холинэстеразы не подавляется, однако именно это случается при отравлениях ФОСами и карбаматами.

Специальных антидотов на случай отравления пиретрином или пиретроидом не существует, а потому необ-

ходимо провести дезинтоксикацию организма животного, чтобы предотвратить дальнейшую абсорбцию токсинов и осуществить поддерживающую терапию. При местном поражении следует искупать животное в теплой мыльной воде, а затем хорошенько вымыть его шерсть. Для длинношерстных собак и кошек может потребоваться неоднократное купание–просушивание–расчесывание, а иногда даже стрижка. Оральное отравление следует лечить рвотными средствами, активированным углем и/или слабительным. При мышечном треморе помогает диазепам (0,5–1,0 мг/кг в/в или по достижении нужного эффекта). Для достижения положительных результатов лечения необходимо не допускать дегидратации, поддерживать нормальную температуру тела и кислотно-щелочной баланс. При гиперсаливации рекомендуются небольшие дозы сульфата атропина (0,01–0,04 мг/кг в/м или п/к).

Подавляющее большинство животных, отравившихся пиретринами или пиретроидами, выздоравливают в течение 1–3 суток.

Амитразин

Амитразин — это формамидиновый пестицид, который содержится в некоторых противоклещевых ошейниках для собак в 9%-ной концентрации. Он предназначен для четырехмесячного ношения и должен избавить животное от клещей. Попадание в глаз этого вещества способно привести к умеренному раздражению.

Интоксикация может возникнуть лишь в том случае, если собака проглотила весь ошейник или большую его часть. Клинические симптомы могут проявляться достаточно сильно, но являются скоротечными и крайне редко приводят к фатальному исходу.

Летальная доза амитразина составляет около 100 мг/кг п/о, в то время как токсичная — 10–20 мг/кг. Весь ошейник весит 27,5 грамма, причем каждый грамм содержит приблизительно 90 мг амитразина. Ошейник является специальным приспособлением, которое облегчает динамичное выделение амитразина на протяжении 90 дней и более. Разумеется, что новый ошейник выделяет амитразин намного активнее старого. Чаще всего к токсикозу приводят случаи, когда молодая или маленькая собака съедает 2 и более грамма ошейника в течение первой недели его использования.

Амитразин хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. В течение часа обычно появляются клинические симптомы интоксикации, хотя иногда они могут начаться и через полчаса. Большинство их связано с альфа₂-адренергическими свойствами амитразина. Эти симптомы состоят из угнетения, атаксии, брадикардии, мидриаза, гипотермии, рвоты, полиурии и атонии ЖКТ или диареи. Могут присутствовать и такие симптомы, как гипертермия, дилатация желудка, гиперсаливация, одышка, анорексия, шок, тахикардия, недержание мочи, дезориентация, тремор и кома. Часто возникает гипергликемия. При интенсивном лечении большинство симптомов при любом виде отравления, как правило, уменьшаются в течение 24–48 часов.

Лечение ставит своей целью обеззараживание организма, чтобы предотвратить дальнейшую абсорбцию препарата и ликвидировать последствия адренергических агонистов. У животных, у которых пока не развилось

никаких симптомов, следует вызвать рвоту с помощью 3%-ной перекиси водорода. Использование активированного угля и слабительного рекомендуется до тех пор, пока не началась диарея. Для очищения толстой кишки спустя 12–18 часов после отравления можно назначить клизму, но лишь в том случае, если до этого слабительное не возымело действия и не вызвало диарею. Если есть подозрения, что в желудочно-кишечном тракте находится кусок ошейника или наступило выраженное и продолжительное угнетение или заторможенность, то необходимо провести рентгенологическое исследование брюшной полости. Выявить ошейник можно с помощью эндоскопии, гастротомии или энтеротомии. Не следует назначать ксилазин и другие альфа₂-агонисты, поскольку эти препараты могут усилить гипотензию. Все хирургические процедуры и даже анестезию следует производить предельно осторожно, поскольку следует принимать во внимание вероятность усиления ранее существовавших проблем (например, дилатации желудка или брадикардии). Впрочем, вероятность прибегания к таким инвазивным методам весьма низка.

Поскольку амитразин не является ингибитором холинэстеразы, атропин и 2-ПАМ при лечении подобного отравления противопоказаны. При лечении животных с умеренным или сильным отравлением, которые никак не могут прийти в сознание, следует назначить такие альфа₂-агонисты, как йохимбин (0,1 мг/кг в/в) или атипамезол (50 мкг/кг в/м). Оба этих препарата должны ликвидировать последствия действия амитразина в течение 20–30 минут. Поскольку йохимбин действует лишь короткое время (период его полувыведения составляет 1,5–2 часа), то его следует применять повторно, до тех пор, пока в состоянии собаки не наступит заметное улучшение. После его введения следует следить за температурой тела, чтобы вовремя предотвратить гипертермию. Животным с брадикардией или дегидратацией рекомендуется инфузионная терапия.

ЭКСТРАКТЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ

Для борьбы с паразитами применяются и ароматизированные летучие растительные масла, самым популярным из которых являются *d*-лимонен и линалул. Они входят в состав шампуней, спреев и растворов для борьбы с блохами и клещами у собак и кошек. Эти вещества считаются относительно нетоксичными, а потому безопасными. Линалун и *d*-лимонен выделены из кожуры цитрусовых и вызывают отравления только если применяются в очень большой концентрации или очень часто.

Впрочем, даже при правильном использовании они способны вызвать временное раздражение слизистой оболочки глаз, носа, горла, дыхательных путей, а также кожи. Вредные последствия наступают после вдыхания или попадания чрезмерно больших доз внутрь или на кожу. Клиническая картина развивается через 15–30 минут после отравления и заключается в гиперсаливации, мышечного тремора, гипотермии, гипотензии, атаксии, дерматита мошонки или промежности, рвоты и мидриаза.

Смерть наступает редко и является следствием сильной гипотензии и гипотермии.

Лечение состоит в обеззараживании и устранении клинических симптомов. Повторное купание в теплой мыльной воде с последующим прополоскиванием шерсти

рекомендуется при местном применении данных средств; промывание желудка, активированный уголь и/или слабительное — при оральном отравлении. Чтобы предотвратить гипотермию и гипотензию, необходимо следить за температурой тела и кровяным давлением. Для устранения от мышечного тремора рекомендуется диазепам, а для предотвращения дегидратации — инфузионная терапия. С помощью этих мер даже после самого сильного отравления состояние животного восстанавливается в течение суток.

Масло из мяты болотной, используемое в качестве репеллента от блох, продается в виде шампуня, порошка и чистого масла. Болотная мята — это травянистое растение двух различных видов — *Mentha pulegium* и *Hedeoma pulegoides*. Масло получают из листьев и цветочных головок. Пулегон примерно на 85% состоит из масла болотной мяты. При попадании в печень он преобразуется в токсичный метаболит.

Интоксикация, наблюдаемая у людей и животных после кожного или орального применения, проявляется в виде нарушения функции желудочно-кишечного тракта и поражения центральной нервной системы. Клинические симптомы состоят из сонливости, рвоты, диареи, кровохарканья, одышки, миоза или мидриаза, судорог и могут закончиться гибелью. У собак также наблюдается обширный некроз печени.

Подобные отравления лечат с помощью промывания желудка и применения активированного угля.

Рвотные средства бесполезны, поскольку масло болотной мяты быстро усваивается, следовательно есть риск возникновения аспираторной пневмонии и угнетения центральной нервной системы. При местном воздействии необходимо повторное купание с помощью мягких детергентов и последующее тщательное прополаскивание шерсти. N-ацетилцистеин применяется в тех случаях, когда велика вероятность риска возникновения интоксикации — начать следует с дозы в 140 мг/кг, а затем назначить вдвое меньшую дозу каждые четыре часа. Лечение N-ацетилцистеином имеет смысл в течение первых нескольких часов после отравления, и его следует продолжать как минимум 24–48 часов. Любая поддерживающая терапия должна основываться на клинических симптомах. В качестве мониторинга функции внутренних органов рекомендуется исследование мочи и крови.

РЕГУЛЯТОРЫ РОСТА НАСЕКОМЫХ И ДРУГИЕ СМЕШАННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Регуляторы роста насекомых — относительно новые средства борьбы против блох и клещей. Все они являются аналогами гормонов роста, благодаря чему им удается прерывать нормальный рост насекомых. Метопрен в первую очередь уничтожает блох и клещей на личиночной стадии путем связывания с рецепторами гормона роста и их активизации. Благодаря этому предотвращается развитие личинки во взрослую особь. Он считается в принципе нетоксичным. Луфенурон, или бензоилфенилмочевина, подавляет синтез, полимеризацию и отложение хитина в яйцах или покровах блох.

Рекомендуемая пероральная доза зависит от веса животного, составляет 30 мг/кг у кошек и 10 мг/кг у собак и применяется раз в месяц. Луфенурон высоко липофилен и легко накапливается в жировых тканях. Он не вызывает

ет синергетического или аддитивного эффекта, когда вступает в комбинации с другими инсектицидами. В рекомендованных дозах он безопасен даже для шестинедельных щенков и котят, так же как и для кормящих кошек и собак. Превышение нормальной дозы в 5–10 раз не нанесло серьезного ущерба здоровью животного в результате применения на протяжении от 1 до 9 месяцев. При превышении нормальной дозы в 18–30 раз сообщается об умеренном снижении аппетита у щенков (от 8 недель до 10 месяцев). Однако большинство исследований не выявило серьезных последствий поступления сверхдоз с точки зрения потери аппетита, веса тела, гематологических показателей, биохимического состава крови и мочи. Отмечалось лишь определенное воздействие на репродуктивные способности. Введение луфенурола взрослым кошкам и собакам в дозах, в 90 раз превышавших пероральные (10 мг/кг), приводило к уменьшению вероятности оплодотворения. У щенков, рожденных от таких собак, наблюдались истечения из носовой полости, застойные явления в легких, диарея, дегидратация и вялость. Очевидно, что концентрация луфенурола в молоке в 60 раз превысила его концентрацию в крови. У кошек, получавших луфенурон в дозе 90 мг/кг перед вязкой, а также в процессе беременности и кормления, родились здоровые котята, развитие которых было в пределах нормы. До настоящего времени в литературе не отмечалось случаев отравления метопреном или луфенопреном, а потому если это все же случилось, лечение следует назначать исходя из наблюдаемых симптомов.

Фипронил является пиретролом, применяемым против взрослых особей блох и клещей. Он продается в виде спрея или жидкости для местного применения и является достаточно безопасным препаратом. Поэтому фипронил может быть использован для лечения щенков и котят старше 8 недель.

Фипронил воздействует на GABA-медиаторные хлоридные каналы беспозвоночных, в результате чего прерывается передача нервных сигналов, что вызывает быструю смерть. Рецепторы млекопитающих, находящиеся внутри хлоридного канала, сформированы иначе, чем у беспозвоночных, а потому фипронил не в состоянии связывать их на достаточно продолжительный срок. После нанесения на кожу фипронил накапливается в сальных железах, не оказывая системного воздействия на организм животного. Имидаклоприд является препаратом местного применения. Он особым образом связывает постсинаптические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы насекомых. Это убивает взрослых особи и оказывает некоторое воздействие на личинки. При прохождении теста на токсичность фипронил и имидаклоприд не выявили никаких неблагоприятных эффектов, даже когда в пять раз превышали максимально допустимую дозу для кошек и собак. После кожного применения сообщалось о некоторых случаях алопеции и эритемы кожи. Системных отравлений, вызванных одним из этих препаратов, не установлено. Теоретически это может произойти при пероральном применении чрезмерных или чрезмерно концентрированных доз. Специальных антидотов не существует, и все лечение основывается исходя из клинических симптомов.

При попадании выше описанных средств на кожу, животное следует тщательно искупать, при пероральном

поступлении — вызвать у него рвоту или провести промывание желудка, после чего назначают активированный уголь и/или слабительное.

Литература

- Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, et al: Pennyroyal toxicity: Measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 124:726, 1996.
- Blagburn BL, Vaughan JL, Lindsay DS, et al: Efficacy dosage titration of lufenuron against developmental stages of fleas (*Ctenocephalides felis felis*) in cats. *Am J Vet Res* 55:98, 1994.
- Blagburn BL, Hendrix CM, Vaughan JL, et al: Efficacy of lufenuron against developmental stages of fleas in dogs housed in simulated home environments. *Am J Vet Res* 56:464, 1995.
- Campbell WR, Lynn RC: Tolerability of lufenuron (CGA-184699) in normal dogs and cats. *J Vet Intern Med* 3:2, 1992.
- Ciba-Geigy Corporation: Program (lufenuron) for control of existing flea infestations. *Adv Pract Vet*, 1996, pp 1-8.
- Ciba-Geigy Corporation: Summary of studies submitted as part of the new animal drug application, #141-035, for lufenuron tablets. Ciba-Geigy Corp., Greensboro, NC, 800-637-0281.
- Duncan KL: Treatment of amitraz toxicosis. *J Am Vet Med Assoc* 208:1115, 1993.
- Fikes JD: Organophosphorus and carbamate insecticides. *Vet Clin North Am* 20:353, 1990.
- Fikes JD: Feline chlorpyrifos toxicosis. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 188-191.
- Grossman MR: Amitraz toxicosis associated with ingestion of an acaricide collar in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 203:55, 1993.
- Hansen SR: Management of adverse reactions to pyrethrin and pyrethroid insecticides. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 242-245.
- Hansen SR: Management of organophosphate and carbamate insecticide toxicoses. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 245-248.
- Hansen SR, Buck WB: Treatment of adverse reactions in cats to flea control products containing pyrethrin/pyrethroid insecticides. *Feline Pract* 20:25, 1992.
- Hink WF, Zakson M, Barnett S: Evaluation of a single oral dose of lufenuron to control flea infestations in dogs. *Am J Vet Res* 55:822, 1995.
- Hooser SB: d-Limonene, linalool, and crude citrus oil extracts. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:383, 1990.
- Hovda LR, McManus AC: Yohimbine for treatment of amitraz poisoning in dogs. *Vet Hum Toxicol* 35:329, 1993.
- Hsu WH, Lu ZX, Hembrough FB: Effect of amitraz on heart rate and aortic blood pressure in conscious dogs: Influence of atropine, prazosin, tolazoline, and yohimbine. *Toxicol Appl Pharmacol* 84:418, 1986.
- Hugnet C, Burenfosse F, Pineau X, et al: Toxicity and kinetics of amitraz in dogs. *Am J Vet Res* 57:1506, 1996.
- Miller TA: Personal communication. Virbac, Inc, 3200 Meacham Blvd, Fort Worth, TX 76137.
- Program (lufenuron): A Radical Breakthrough in Flea Control. Greensboro, NC: Ciba Animal Health, Ciba-Geigy Animal Health, 1995.
- Rosenbaum MR, Kerlin RL: Erythema multiforme major and disseminated intravascular coagulation in a dog following application of a d-limonene-based insecticidal dip. *J Am Vet Med Assoc* 207:1315, 1995.
- Shipstone MA, Mason KV: Review article: The use of insect development inhibitors as an oral medication for the control of the fleas *Ctenocephalides felis*, *Ct. canis* in the dog and cat. *Vet Dermatol* 6:131, 1995.
- Sudekum M, Poppenga RH, Raju N, et al: Pennyroyal oil toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 200:817, 1992.
- Valentine WM: Pyrethrin and pyrethroid insecticides. *Vet Clin North Am* 20:375, 1990.
- Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals, 9th ed. Lenexa, KS: Veterinary Medicine Publishing Co. K. Kanzler K, ed, 1995/1996, pp 841-843.
- Whittem T: Pyrethrin and pyrethroid insecticide intoxication in cats. *Compendium* 17:489, 1995.

Безопасность промышленных кормов для домашних животных

Е. Филипп Миллер

Промышленные корма для домашних животных не являются стерильными, а потому могут содержать микроорганизмы или другие вещества, способные вызвать пищевые отравления. Контаминация может произойти на любой стадии, начиная от поля и заканчивая хранением в доме. Временные интервалы между процессом уборки урожая, фабричным производством, хранением в доме и скармливанием предоставляют популяциям микробов множество возможностей для активного их размножения. В итоге это может привести к порче продукта или увеличению риска отравления. Добавление в промышленный корм сырого мяса или кусков со стола создает возможность вызвать в ней патогенные изменения. Чем раньше в процессе производства продукта наступает контаминация, тем к более многочисленным последствиям может привести отравление им.

Когда у животного развиваются симптомы желудочно-кишечного заболевания, то его хозяин, как правило, обвиняет в этом промышленный корм. В прошлом, когда животные питались объедками со стола, а также падалью и отбросами, подобное заключение было вполне уместным. Но сегодня пищевые заболевания домашних животных весьма редки. В 1990 году из общего числа отравлений (41 854 случаев), на пищевые отравления кошек и собак пришлось всего 1,7%. Подобный результат можно отнести за счет того факта, что в развитых странах большинство домашних животных питаются не свежей пищей или объедками со стола своих хозяев, а промышленными кормами. В настоящее время благодаря применению современных методов производства и высоким требованиям эти корма стали намного безопаснее.

ИНГРЕДИЕНТЫ

Современные продукты для домашних животных состоят из множества ингредиентов, в том числе зерна, мяса, мясoproductов, овощей, яиц, молочных продуктов, рыбы и пищевых добавок. Использование большого количества разнообразных ингредиентов приводит к тому, что любой токсин окажется разбавленным. Фирмы-производители для изготовления сухих продуктов применяют такие технологии, как экструзия, а в процессе приготовления консервов используют высокие температуры, способные разрушить большинство патогенов и самых стойких токсинов. Улучшение качества упаковочного материала и условий хранения позволяет защитить корма от возможной контаминации. Более того, производители сами проводят строгий анализ собственных продуктов на предмет качества и отсутствия контаминации, что привело к следующим результатам — при анализе 35 видов кормов для собак и 17 видов кормов для кошек большинство из них оказалось полностью свободно от токсинов.

Производство кормов для домашних животных регулируется американским Управлением продуктов и лекарств (FDA) согласно Федеральному акту о продуктах, лекарствах и косметике (FFDCA). Согласно 402-му разделу этого акта, все продукты, в том числе и корма для домашних животных, считаются негодными, если они содержат дополнительные субстанции (например, бактерии, микотоксины, препараты, пестициды, металлы), которые могут сделать их употребление опасным для здоровья. Допустимое наличие случайных добавок должно быть строго ограничено и находиться под постоянным контролем специальных комиссий.

ПЕСТИЦИДЫ

Допустимое наличие пестицидов в качестве пищевых ингредиентов является уникальным в том смысле, что оно не регулируется FDA, зато подпадает под юрисдикцию американского Агентства по защите окружающей среды (EPA) и регулируется двумя федеральными актами — вышеупомянутым актом о продуктах, препаратах и косметических средствах (FFDCA) и актом о инсектицидах, фунгицидах и родентицидах (FIFRA), — которые были приняты на основе многочисленных лабораторных исследований. Именно Агентство по защите окружающей среды установило и обнародовало допустимое наличие пестицидов в различных продуктах животного и растительного происхождения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ

Наличие контаминирующих веществ FDA регулирует с помощью обнародования действующих и рекомендованных уровней. Оба считаются максимально допустимыми, однако действующий уровень признан более безопасным. Оба этих уровня содержатся в инструкции FDA, на основании которой данное агентство своей властью решает вопрос о годности продуктов. Однако существуют обстоятельства, которые оправдывают принуждение производителей к понижению этих уровней, или, напротив, отсутствие необходимости к подобному принуждению, пусть даже оба этих уровня оказались превышенными. Для контаминирующих веществ, не превышающих любой из вышеупомянутых уровней (допустимый, действующий и рекомендованный), максимум их содержания теоретически равен нулю. Однако чувствительность

существующих ныне методов анализа позволяет определять наличие самых микроскопических доз. К счастью, когда низкий уровень содержания примесей не считается опасным для здоровья, FDA способно обходиться своими полномочиями.

Продаваемые внутри страны корма для животных менее подвержены федеральному законодательству, поскольку подпадают под юрисдикцию местных органов власти. Многие местные производители сухих кормов подвергают их не прессованию, а гранулированию, что не обеспечивает высокой температуры переработки, достаточной для того, чтобы уничтожить все бактерии и термоустойчивые токсины. В таких продуктах зачастую используется местное сырье, которое может содержать опасные контаминирующие вещества.

БАКТЕРИИ

К числу бактерий, вызывающих основные виды пищевых отравлений у людей, относятся следующие: *Clostridium perfringens*, *C. botulinum*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Salmonella spp.*, *Listeria spp.*, *Yersinia spp.*, *Aeromonas spp.*, *Campylobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Vibrio spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* и *Klebsiella ozae-nae*. Эти же микроорганизмы, хотя и с меньшей вероятностью, могут вызывать заболевания у животных. В зависимости от вида животного, пищевого субстрата, состояния иммунной системы и сопротивляемости нормальной внутрикишечной флоры доза инфекции может сильно варьироваться. Например, собаки, по-видимому, более толерантны к энтеротоксину стафилококка, который является основной причиной пищевых отравлений у людей. Автор статьи заметил, что собаки не проявляют никаких признаков отравления после перорального поступления доз, достигавших 100 мкг/кг. Здоровая взрослая собака или кошка до известной степени обладает большей сопротивляемостью к патогенным эффектам сальмонелл, однако наличие этой бактерии в корме или воде указывает на плохую гигиену или нарушение технологии приготовления.

Известны случаи заражения сальмонеллезом грейхаундов, участвующие в бегах, после скармливания им кормов, содержащих большое количество переработанного сырого мяса со скотобоен. Хотя собаки менее восприимчивы к токсину ботулина (*Clostridium botulinum*), чем люди, нередко случаи развития ботулизма у собак. Токсин *Escherichia coli* вызывает у таких грейхаундов развитие необычного клинического синдрома, получившего в США название «Алабамская гниль».

МИКОТОКСИНЫ

В кормах для домашних животных могут содержаться такие микотоксины, как афлатоксин, дезоксиниваленол, рубратоксин и пениграм А, причем они могут встречаться как в сырье, так и в конечных продуктах. Афлатоксины термоустойчивы и не погибают при кипячении, автоклавировании и других производственных процессах. Из-за этого FDA установило действующий уровень в 20 долей на миллиард (днмлр) для общего содержания афлатоксина в пище. Предотвратить заражение можно с помощью выявления сырья, содержащего повышенный уровень афлатоксина, а также соблюдения правильных условий хранения и анализа конечного продукта.

Вомитоксин, известный в химии как деоксиниваленол (ДОН), является микотоксином, вырабатываемым бактериями рода *Fusarium*. Он может содержаться в любом виде зерна, однако чаще всего поражает пшеницу и ячмень. Как и большинство других микотоксинов, он устойчив к высоким температурам.

Собаки относятся к тем видам животных, которые наиболее восприимчивы к воздействию vomitоксина даже при относительно низкой его концентрации. Клинические симптомы — это анорексия, рвота и диарея. В 1993 году рекомендованный FDA уровень vomитоксина в зерне и зернопродуктах, используемых при изготовлении кормов для домашних животных, составлял 5 долей на миллион (днм), причем давалась дополнительная рекомендация — содержащиеся его ингредиенты не должны превышать 40% общей диеты (то есть 2 долей на миллион во всем продукте). Однако отказ от корма у собак может быть спровоцирован и меньшей дозой, поэтому максимально допустимый уровень vomитоксина не должен превышать 1 днм.

МЕТАЛЛЫ

Корма для животных могут быть загрязнены и металлами, которые уникальны тем, что никогда не исчезают и не возникают, а только перераспределяются в окружающей среде. Они имеют тенденцию накапливаться в растительных и животных тканях до токсического уровня. Кроме того, корма могут быть загрязнены во время промышленного производства или в быту, в результате случайного попадания металлической стружки, смазочных веществ, масел и других химикатов.

Подкисляющие корма могут выщелачивать краску или запаивать места, а также электролитически осаждают вещества, содержащиеся в упаковках, контейнерах или бутылках.

Большинство металлотоксикозов у собак и кошек вызваны свинцом, цинком, кадмием и мышьяком. Эти металлы вызывают различные клинические симптомы, зависящие от возраста животного, а также дозы и длительности отравления.

Для определения количества содержания металлов в кормах для животных было проведено несколько исследований. В одном из них проанализировали 28 разновидностей кормов для собак и 7 видов кормов для кошек, в результате чего было обнаружено, что средний уровень свинца, мышьяка и кадмия составлял 1,26; 0,37; 0,22 днм соответственно. Это подтвердило, что в кормах для животных имеется нетоксичный уровень содержания металлов, однако такое их наличие не должно служить основанием для постановки диагноза отравления. Напротив, диагноз должен основываться на обнаружении повышенного уровня концентрации металлов в корме и, соответственно, в крови, печени или почках.

ДИАГНОСТИКА

Если при пищевом отравлении трудно поставить уверенный диагноз, то следует самым тщательным образом изучить рацион кормления животного. Во-первых, ветеринарный врач должен обсудить все возможные источники питания, как промышленного, так и домашнего приготовления. Далее, следует задаться вопросом о количестве пищи, использовании объедков со стола или сырого мяса и доступности побочных источников (например, отходов).

Желательно предложить владельцу принести корм собаки в клинику для исследования. При этом важно, чтобы владелец принес всю упаковку, а не просто образец по своему выбору. Коллекция образцов всегда должна быть в наличии, поскольку даже если возможность судебной тяжбы с производителем данного продукта кажется весьма отдаленной, обстоятельства могут измениться, и тогда результаты анализа потребуются в суде.

Необходимо знать торговую марку, производителя, код партии и дату выпуска, способ кормления, срок, в течение которого животное питалось продуктом из этой упаковки, и способы хранения — то есть была ли возможность попадания воды. Любое недавнее изменение источника пищи или процесса ее приготовления должно быть подвергнуто дальнейшему исследованию. Количество употребленного корма необходимо сравнить с тем, которое рекомендует производитель для животного подобных размеров. Если количество съеденного заметно меньше, чем расчетное количество, то это может означать, что животному не нравится данная еда, а потому оно начинает искать дополнительные источники еды — например, отбросы. Кроме того, уменьшение количества съеденного может также означать один из симптомов, возникающих при отравлении vomитоксином.

Контаминация большинства кормов обычно вызывает эпизоотические заболевания домашних животных в самых различных регионах земного шара. Если другие животные, содержащиеся в том же домашнем хозяйстве, поели из той же самой упаковки и при этом не проявили никаких симптомов, следует отказаться от данного вида продукта и продолжить расследование причин заболевания. Промышленные корма для животных часто продаются самими ветеринарными врачами, поэтому следует из первых рук узнать о состоянии других животных, употреблявших те же корма. Если с ними все в порядке, то причина отравления, видимо, заключается в чем-то ином. Однако даже если данный вид корма будет реабилитирован, то не стоит прекращать расследование, поскольку сохраняется вероятность того, что эти продукты хранились в ненадлежащем месте, их герметичность была нарушена или они употреблялись неправильно. Ветеринарному врачу следует связаться с производителем, чтобы выяснить, были ли и раньше подобные случаи. Для получения информации о тестировании данного продукта и его ранее неизвестных свойствах можно задействовать технических персонал компаний-производителей.

Отношение между микробными популяциями и качеством кормов может быть установлено лишь весьма приблизительно, однако измерение численности микробной популяции может дать информацию, которая окажется очень полезной при сравнении двух различных проб одного и того же продукта. Например, очень важно знать — произошло ли значительное увеличение количества бактерий за то время, что данный продукт находился в миске животного. Это позволит оценить гигиену и своевременность кормления животного. В общем, наличие каких-либо микроорганизмов в корме животного не позволяет однозначно поставить диагноз, поэтому должно считаться лишь «информацией к размышлению».

Если животное кормят только кормами промышленного производства, храня ее в надлежащем месте и четко следуя указаниям на этикетке, то вероятность пищевых от-

равлений значительно снижается. Как было констатировано ранее, неправильное приготовление пищи, а также нарушение правил гигиены и хранения может значительно увеличить риск пищевых отравлений. Полное лабораторное исследование животного, кормов, упаковки и миски поможет с большой долей достоверности установить источник отравления. А знание окружающей среды поможет выявить другие источники токсинов и микробов. Если животное регулярно выпускают на улицу, то риск случайных пищевых отравлений заметно возрастает.

Выделение микроорганизма или токсина в образце корма не является достаточным основанием для постановки диагноза. Ее следует производить на основе учета целой группы взаимосвязанных факторов, в том числе: клинических симптомов, лабораторных исследований, результатов анализа корма, патологии, наличия микробов, восприимчивости к терапии.

Литература

Barsanti JA, Walser M, Hatheway CL, et al: Type C botulism in American foxhounds. *J Am Vet Med Assoc* 172:809, 1978.

Council for Agricultural Science and Technology: Mycotoxins, economic and health risks. Task Force Report No. 116, Ames, IA, 1989.

Edwards WC, McCoy CP, Coldiron VS: Lead, arsenic and cadmium levels in commercial pet foods. *Vet Med/SAC* 74:1609, 1979.

Fenwick B: Food safety for the canine athlete and their owners. In: *The North American Veterinary Conference 1996 Proceedings*. Orlando, FL, Gainesville, FL: Eastern States Veterinary Association, 1996.

Fenwick B, Hertzke D, Cowan L: Alabama rot: almost the complete story. In: *Proceedings. Eleventh Annual International Canine Sports Medicine Symposium*. Gainesville, FL: Center for Veterinary Sports Medicine, 1995, pp 15-21.

Hornfeldt CS, Murphy MJ: 1990 Report of the American Association of Poison Control Centers: Poisonings in animals. *J Am Vet Med Assoc* 200:1077, 1992.

Mumma RO, Rashid KA, Shane BS, et al: Toxic and protective constituents in pet foods. *Am J Vet Res* 47:1633, 1986.

Price WD, Lovell RA, McChesney DG: Naturally occurring toxins in feedstuffs: Center for Veterinary Medicine perspective. *J Anim Sci* 71:2556, 1993.

Van Houweling CD, Bixler WB, McDowell JR: Role of the Food and Drug Administration concerning chemical contaminants in animal feeds. *J Am Vet Med Assoc* 171:1153, 1977.

Побочные реакции на лекарственные препараты

Уильям К. КЕЛЛЕР

Нил БАТАЛЛЕР

Препараты приносят пользу лишь в том случае, если применяются правильно. Исторически сложилось так, что признанию полезности того или иного препарата сопутствовало понимание того факта, что любой препарат может оказать нежелательное, в том числе токсическое воздействие. Кроме того, достаточно очевидно, что какие-либо дефекты лекарственных веществ или их неправильное применение тоже могут вызвать неблагоприятные для здоровья последствия. Следовательно, помимо предъявления требований к безопасности и эффективности производимых препаратов, необходимо отслеживать последствия их применения. В развитых странах существует отлаженная система подобного контроля, которым занимаются государственные учреждения на основе существующих законов и инструкций. Многие страны, включая США, ЕЭС и Австралию, приняли законы и инструкции, которые позволяют осуществить подобный контроль и за препаратами для животных. Чаще всего это называют «фармакологической бдительностью».

В данной статье будет кратко описана программа «фармакологической бдительности» по отношению к препаратам для животных, которая практикуется в США и обеспечивает всеобъемлющую информацию о побочных эффектах тех или иных препаратов. Кроме того, здесь содержатся ответы на наиболее часто встречающиеся вопросы, задаваемые на эту тему.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ БДИТЕЛЬНОСТЬ

Правительственные агентства, занимающиеся этим видом деятельности, собирают, устанавливают, оценивают и обобщают информацию, касающуюся побочных эффектов применения препаратов для домашних животных. Их деятельность основана не только на испытаниях служебных собак в полевых условиях или клинических исследованиях — напротив, они собирают информацию из всех заслуживающих доверия источников. Американских ветеринарных врачей всячески поощряют сообщать имеющиеся у них сведения. Рекомендации, которые на основе всего этого вырабатывает для фармакологических фирм Управление по продуктам и препаратам (FDA), являются обязательными к исполнению. Созданный при FDA Центр ветеринарной медицины (ЦВМ) ставит перед собой двоякую цель: во-первых, собирать информацию о ранее не известных, но неблагоприятных последствиях или клинических проявлениях тех препаратов, которые уже продаются на рынке и испытаны на большом количестве животных; во-вторых, выявлять небезопасные продукты и лекарственные средства.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Несмотря на высокие требования, предъявляемые к безопасности и эффективности препаратов со стороны FDA перед выдачей разрешения на продажу, о препаратах,

Таблица 1. Побочные эффекты после применения препаратов, наблюдаемые у собак

Препараты для центральной и вегетативной нервной системы	
Ацепромазин (орально)	Коллапс, неэффективность, гибель
Ацепромазин (парентерально)	Замедление процесса выздоровления, гибель
Буторфанол (орально)	Заторможенность, анорексия, атаксия, повышение уровня ферментов печени
Буторфанол (парентерально)	Асфиксия, остановка сердца, цианоз, гибель
Дроперидол, фентанил	Качание головой, агрессия, судороги, нервозность, сонливость, одышка, гибель
Изофлуран	Неэффективность, остановка сердца, опухание морды, шок, асфиксия, диспноэ, гибель
Кетамин	Неэффективность, замедление выздоровления, асфиксия, остановка сердца, судороги, атаксия, гибель
Меклофеновая кислота	Рвота, анорексия, диарея, гибель
Пентобарбитал, фенитоин	Неэффективность, гиперактивность
Тилетамин, золазепам	Лихорадка, беспокойное или замедленное выздоровление, стоны, судороги, одышка, гибель
Ксилазин	Неэффективность, гибель
Йохимбин	Судороги, нервозность, одышка, гибель
Антипаразитарные препараты	
Амитразин	Сонливость, рвота, атаксия, судороги, анорексия, диарея, агрессия, лихорадка, гиперсаливация, гибель
Дихлорофен, толуен	Рвота, атаксия, дрожь, сонливость, судороги, диарея, гиперсаливация, гибель
Диэтилкарбамазин	Рвота, неэффективность, диарея, анорексия, сонливость
Диэтилкарбамазин, оксбендазол	Рвота, неэффективность, диарея, сонливость, увеличение числа ферментов печени, оксбендазольная анорексия, поражение печени, гибель
Эпсипрантел	Неэффективность, рвота
Фенбендазол	Рвота, сонливость, диарея, анорексия, гибель
Фентион	Кожные реакции, рвота, сонливость, дрожь, атаксия, гиперсаливация, облысение, гибель
Ивермектин	Сонливость, рвота, атаксия, диарея, мидриаз, анорексия, судороги, гибель
Ивермектин, пирантел	Сонливость, рвота, диарея, неэффективность, гибель
Лufenулон	Сонливость, рвота, диарея, зуд, анорексия, крапивница
Мебендазол	Рвота, анорексия, повышение уровня ферментов печени, диарея, сонливость, заболевания печени, гибель
Милбемицин	Сонливость, рвота, диарея, анорексия, атаксия, судороги, гибель
Празиквантел	Реакция в местах инъекции, хромота
Пирантел	Рвота, судороги, диарея, неэффективность, гибель
Тиациетарсамид	Рвота, сонливость, анорексия, гибель
Антибактериальные препараты	
Амоксициллин (орально)	Сонливость, рвота, анемия, дерматиты, гибель
Амоксициллин (парентерально)	Боль в области инъекции
Амоксициллин, клавуланат	Рвота, сонливость, анорексия, гематурия, иктерус, гибель
Бетаметазон, клотримазол, гентамицин	Глухота, раздражение кожи в области ушных раковин, неэффективность
Клиндамицин	Судороги, рвота, сонливость, диарея с кровью, анорексия, атаксия, петехии, крайнее волнение
Энрофлоксацин (орально)	Судороги, сонливость
Орметоприм, сульфадиметоксин	Сонливость, лихорадка, тромбоцитопения
Сульфадиазин, триметоприм	Сонливость, анорексия, лихорадка, анемия, рвота
Гормоны	
Триамцинолон	Анафилаксия, рвота, гибель

впервые поступающих на рынок, далеко не все известно. Предпродажные клинические испытания ограничены в размерах и продолжительности, поэтому во время утверждения того или иного препарата FDA в инструкцию по его применению вносятся лишь те побочные эффекты, которые встречаются чаще всего.

Таким образом, информация о тех побочных эффектах, которые встречаются достаточно редко, или которые встречаются часто, но у тех видов животных или популяций, исследования на которых не проводились вовсе, попросту отсутствует. Она появляется лишь после того, как продукт уже продается на рынке и широко используется при лечении различных видов животных. Таблицы 1 и 2 содержат информацию о наблюдаемых у собак и кошек побочных эффектах применения препаратов. Эта информация получена благодаря отчетам Центра ветеринарной медицины. Многие из этих побочных эффектов не были выявлены во время предпродажных клинических испытаний. В ходе дальнейшего изложения будут приведены взятые из ветеринарной практики примеры побочных эффектов, которые оказались достаточно важными и

серьезными для того, чтобы включить их в список противопоказаний, содержащийся в инструкции по применению.

Вот только один такой пример, случившийся с отомаксом. Этот препарат был утвержден в 1993 году для наружного лечения отитов у собак. Отомакс содержал сульфат гентамицина, валерат бетаметазона и клотримазол. Во время клинических испытаний не было выявлено никакой потери слуха, хотя в инструкцию по применению было внесено предупреждение о возможных нарушениях слуха в качестве побочного эффекта. При широком применении отомакса поступили сообщения о некоторых случаях наступления глухоты у собак. Дополнительные исследования подтвердили, что эта глухота, как правило, бывала временной, если после эритемы кожи слухового прохода применение отомакса было приостановлено. В следующем, 1994 году, Центр ветеринарной медицины потребовал от производителя внести в инструкцию предупреждение о возможной глухоте. Это было сделано с целью широкого ознакомления ветеринарных врачей, которые должны были учитывать это обстоятельство при назначении данного препарата.

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ОШИБКИ В ИНСТРУКЦИЯХ

Опасность продукта может проистекать из производственных нарушений или ошибки в инструкции. Производственные нарушения приводят к тому, что готовый продукт не обладает достаточной эффективностью или, напротив, является настолько сильнодействующим, что способен вызывать интоксикацию. Недостаток может быть следствием отсутствия стерильности в препарате, предназначенном для инъекций, или физических особенностей растворов. В качестве примера можно взять проблему с водной суспензией преднизона, которая стала предметом жалоб на сложность набора суспензии в шприц и ее последующего введения. Это затруднение решили наклейкой дополнительной этикетки, в которой сообщались минимальные размеры иглы, позволяющей свободно пользоваться данной суспензией. Ошибки в инструкциях могут быть вызваны элементарными опечатками — например, грамм («г») заменен миллиграммом («мг»), как это было в случае с триметоприм-сульфадиазиним. В этом случае инструкции перепечатываются и рассылаются ветеринарным врачам.

НЕБЕЗОПАСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Небезопасным можно назвать такое применение, когда препарат, предназначенный для одного вида животных, используется для лечения другого — например, ивермектин, предназначенный для применения крупному рогатому скоту, вводится собакам. Подобная практика спровоцировала немало летальных исходов. После этого в инструкцию было помещено предупреждение о том, что данный препарат предназначено только для крупного рогатого скота и в случае применения к другим видам домашних животных способно привести к летальному исходу. Еще один примечательный случай произошел с изофлураном. Анестезиологи, работающие с людьми, сообщили о том, что благодаря редким изменениям карбоната кальция в абсорбционной камере может возникнуть накопление монооксида углерода. Предупреждение об этом было помещено только на препараты, предназначенные для людей. В ответ на протесты ветеринарных врачей Центр ветеринарной медицины потребовал от производителей внести аналогичное предупреждение на препараты, предназначенные для животных, что и было сделано.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ЗАДАВАЕМЫЕ ВОПРОСЫ

Эти вопросы были заданы Центру ветеринарной медицины (ЦВМ) в рамках программы «фармакологической бдительности».

Что понимать под побочными эффектами после применения препаратов?

В самом общем виде под неблагоприятными последствиями понимаются нежелательные побочные эффекты или отсутствие желательных эффектов. ЦВМ определил вредные последствия как «любой побочный эффект, поражение, токсичность или чувствительная реакция (или отсутствие ожидаемой реакции), вызванные использованием лекарства для животных, вне зависимости от того, обусловлено ли это данным видом лекарства».

Что является сферой специфических интересов Центра ветеринарной медицины?

Таблица 2. Побочные эффекты после применения препаратов, наблюдаемые у кошек

Препараты для центральной и вегетативной нервной системы	
Буторфанол (парентерально)	Гибель
Диазепам	Сонливость, рвота, гибель
Кетамин	Неэффективность, апноэ, замедление выздоровления, атаксия, остановка сердца, судороги, гибель
Тилетамин, золазепам	Гибель, замедление выздоровления, диспноэ, атаксия, отек легких
Антипаразитарные препараты	
Дихлорофен, толуен	Рвота, атаксия, сонливость, гиперсаливация, гибель
Эпсипрантел	Неэффективность, атаксия
Луфенурон	Рвота, сонливость, анорексия
n-Бутилхлорид	Рвота
Празиквантел	Гибель, амбулаторные проблемы, анафилаксия, диспноэ, алопеция в области введения
Антибактериальные препараты	
Амоксициллин (орально)	Рвота, алопеция, диарея, гиперемия кожи
Амоксициллин (парентерально)	Боль в области инъекции
Амоксициллина клавуланат	Рвота, анорексия, диарея, гиперсаливация
Бацитрацин, неомидин, полимиксин В	Конъюнктивит, изъязвление роговицы
Цефадроксил	Рвота
Клиндамицин	Петехии, геморрагии на слизистых оболочках ротовой полости или губ, рвота
Гризеофульвин	Лейкопения, диарея, сонливость, лихорадка, анорексия, рвота, гибель
Йод (местно)	Анорексия, сонливость
Гормоны	
Метилпреднизолон	Диспноэ, полидипсия, полиурия, гипергликемия

Первоочередная задача нашего центра — это выявлять проблемы или побочные эффекты тех лекарств для животных, которые уже были утверждены FDA. При этом отсутствие эффективности тоже рассматривается в качестве вредного последствия. Большинство сообщений на эту тему касаются анестезирующих веществ, транквилизаторов и глистогонных средств. Оценить истинность этих сообщений весьма трудно, однако их накопление вызывает необходимость проведения дальнейших исследований. ЦВМ также тщательно рассматривает сообщения о негативных последствиях применения лекарств для животных в процессе лечения людей, а также об инцидентах, приведших к отравлению. Любой неожиданный эффект, оказанный на окружающую среду или дикую природу, будет рассматриваться в качестве негативного последствия.

Интересуют ли ЦВМ сообщения о том, к чему приводит применение препаратов, предназначенных для одного вида животных, к другим?

Согласно акту от 1994 года, ветеринарные врачи стали более свободны в назначении препаратов, предназначенных для одних видов животных, другим. Примерно треть от общего числа сообщений говорит о подобном использовании. Мы также интересуемся, к каким последствиям приводит использование в ветеринарной практике

лекарств, предназначенных для лечения людей, а также тех лекарств, которые не прошли утверждение в FDA.

Кто следит за сообщениями по поводу вредности лекарств, используемых при лечении домашних животных?

Согласно федеральному Акту о продуктах, препаратах и косметических средствах, за сообщениями о развитии неблагоприятных эффектов после применения подобных препаратов, а также медицинского питания или различных устройств, предназначенных для животных, следит ЦВМ. Вакцины для животных (например, против бешенства) контролирует Министерство сельского хозяйства США. Большинство средств местного применения для борьбы с эктопаразитами у животных контролирует Агентство по защите окружающей среды. Фармакопея Соединенных Штатов действует в рамках независимой, неправительственной программы, собирающей сообщения практикующих ветеринарных врачей. Затем, по желанию автора, она пересылает его сообщение по инстанции, в том числе и фирмам-производителям. Эта программа не связана с FDA, однако пользуется поддержкой Американской ветеринарно-медицинской ассоциации.

Существуют ли законы, которые требовали бы сообщать о побочных эффектах тех или иных препаратов?

Сообщения от практикующих ветеринарных врачей — это исключительно добровольное дело. Однако федеральные инструкции требуют, чтобы фармацевтические компании присылали в FDA всю имеющуюся в их распоряжении информацию о побочных эффектах применения препаратов для животных. Что касается сообщений о лекарственных препаратах, контролируемых Агентством по защите окружающей среды или Министерством сельского хозяйства, то к ним предъявляются иные требования. Ежегодно эксперты ЦВМ анализируют около 4400 сообщений. Сюда входят и сообщения о дефектах. Причем приблизительно 95% сообщений предоставлены после соответствующего изучения фармацевтическими компаниями, на адрес которых они приходят. Остальные 5% поступают в ЦВМ непосредственно от ветеринарных врачей или владельцев животных.

Если я решил сообщить о побочных эффектах препарата, то куда мне следует обратиться?

Прежде всего вам следует позвонить в фирму-производитель. Передайте им ваше сообщение и попросите соединить с их собственным ветеринарным врачом из числа технического персонала. Он может задать вам несколько вопросов, заполнить форму FDA 1932 и уже потом послать сообщение в ЦВМ. Мы предлагаем в первую очередь обратиться в фирму-производитель потому, что многие компании сами могут вам что-то посоветовать

или оказать помощь при постановке диагноза, в то время как ЦВМ не оказывает подобные услуги.

Если вы желаете убедиться в том, что ваше сообщение переслали дальше, или по каким-либо причинам не хотите звонить в фирму-производитель, то можете обратиться прямо в ЦВМ и попросить соединить с ветеринарным врачом, отвечающим за программу изучения побочных эффектов от применения препаратов.

Что произойдет после того, как я передам свое сообщение?

Каждое такое сообщение оценивается ветеринарными врачами и поступает в банк данных, где обрабатывается специальной программой. Однако информация о побочных эффектах вводится в банк данных только если эксперт оценил эти последствия как «возможно, вызванные приемом препаратов». На основании этой базы данных ЦВМ публикует свои ежегодные отчеты, с которыми можно ознакомиться через Интернет.

Какие действия предпринимаются в результате сообщений о побочных эффектах приема препаратов?

Несколько похожих сообщений, поступивших за короткий отрезок времени, могут привлечь внимание ЦВМ и фармацевтической компании к поставленной проблеме, что, в свою очередь, вызовет проведение дополнительного исследования. В результате него определенная партия препаратов может быть снята с продажи или в инструкцию по применению будет внесена новая информация. В очень редких случаях препарат может быть даже отозван с рынка. Иногда ЦВМ требует от производителя сообщить ветеринарным врачам, впервые заметившим побочные последствия, о принятых мерах.

Почему практикующим ветеринарным врачам следует сообщать о побочных эффектах применения препаратов?

Когда практикующие ветеринарные врачи принимают решение о целесообразности назначения данного вида препаратов, они зависят от информации, которая сообщается в инструкциях по его применению. Цель вышеизложенной программы в том и состоит, чтобы сделать эту информацию максимально точной и достоверной. Абсолютная безопасность выявляется лишь после того, как препарат поступил в продажу и началось его широкое применение. Только практикующие ветеринарные врачи могут обнаружить и оценить побочные эффекты от назначения того или иного препарата. Программа «фармакологической бдительности» подразумевает деловое партнерство между производителями, ветеринарными врачами, владельцами животных и контролирующими инстанциями, однако ведущую роль здесь играют именно ветеринарные врачи.

Инфекционные заболевания

ЭДВАРД Б. БРЕЙТШВЕРДТ

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Почему возникают инфекционные заболевания?	304
Молекулярная биология инфекционных заболеваний	305
Вакцины и вакцинация: проблема XXI века	310
Вакцинация животных с иммунодефицитом	313
Вакцинация против болезни Лайма	316
Использование дезинфицирующих и антисептических средств при уходе за домашними животными	318
Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам	323
Антибактериальная терапия собак и кошек с нейтропенией	328
Лечение сепсиса	333
Поражения глаз при системных инфекционных заболеваниях	337
Вирус лейкемии кошек	341
Вирус иммунодефицита кошек	346
Поражения нервной системы при ретровирусных инфекциях	350
Диагностика и профилактика инфекционного перитонита кошек	354
Пандемия бешенства	357
Клещи как переносчики инфекций домашних животных	359
Гранулоцитарный эрлихиоз	361
Инфекция <i>Bartonella vinsonii</i> у собак	363
Инфекции, вызванные <i>Bartonella</i> , у домашних кошек	366
Лептоспироз	371
Гепатозооноз собак	374
Кожный питиоз собак	377
Лечение аспергиллёза носовой полости	379

Почему возникают инфекционные заболевания?

ЭДВАРД Б. БРЕЙТШВЕРДТ

СТИВЕН У. ДОУ

При написании введения к данному разделу мы были рады возможности задаться вопросом: почему возникают инфекционные заболевания? В будущем, когда историки проанализируют процесс обретения человечеством знаний об инфекционных заболеваниях в конце XX века, они вероятно сочтут этот период уникальным с точки зрения медицины. Несколько десятилетий назад, когда началось бурное развитие все новых и новых антимикробных средств, интерес к инфекционным заболеваниям значительно упал. Большая часть врачей и ветеринаров, получивших образование в 1970-х годах, имели ошибочное представление о том, что медицине уже все известно об инфекционных заболеваниях. Напротив, недавние выпускники медицинских институтов прекрасно сознают, что имеющихся сейчас знаний о патогенезе, диагностике, лечении и профилактике многих инфекционных заболеваний явно недостаточно. Кроме того, в последние несколько лет, несмотря на идентификацию многочисленных ранее не известных науке патогенных микроорганизмов, стало очевидно, что многие коварные патогены до сих пор остаются неидентифицированными. Возможно, что именно эти все еще неизвестные патогены ответственны за этиопатогенез многочисленных иммунных, воспалительных или дегенеративных заболеваний.

Среди множества факторов, благодаря которым удалось выявить источник инфекционных заболеваний или переоценить значимость уже известных инфекций, можно выделить пять наиважнейших.

1. Быстрое увеличение числа людей, пораженных вирусом иммунодефицита, привело к признанию «новых» инфекций и идентификации причин заболевания, которое ранее не ассоциировалось с уже известными инфекциями.

Интенсивные поиски и новые научные методы, пришедшие на вооружение ретровирусологии, тут же стали применяться в лабораторных исследованиях инфекций, являющихся важными кофакторами в развитии вируса приобретенного иммунодефицита.

2. Быстрая эволюция тончайших молекулярно-биологических технологий позволила добиться высокой точности в идентификации и классификации микробов, а также выработать новый стратегический подход к диагностике, терапии и профилактике многих инфекционных заболеваний.

3. Комплекс социальных, экономических и экологических проблем увеличил риск заболеваемости, вызванной инфекционными микроорганизмами, например такими, как *Escherichia coli* O157 (что происходит в процессе приготовления пищи), криптоспориозом, переносимым через фекалии или воду патогенными микроорганизмами, *Borrelia burgdorferi* и другими инфекциями. Это связано с тем, что человечество усиленно вторгается в естественную среду все новых и новых видов животных.

4. Быстрая эволюция нашего понимания иммунологической реакции организма на попавшую в него инфек-

цию подтвердила важную роль, которую играют инфекции в патогенезе коварных хронических заболеваний, вызванных неизвестными причинами. Возможно, что именно в этой сфере произойдет многократное возрастание нашего понимания заболеваний с неясной этиологией — например таких, как воспаление пищеварительного тракта, хронический эритематоз, ревматоидный артрит, легочный гранулематоз и других.

5. Наконец, возросшее понимание важности инфекционных заболеваний, особенно СПИДа, для здоровья общества, привело к усиленному финансированию научных поисков в этой области. В результате всех этих факторов за последние годы стала намного яснее важность сравнительного изучения микроорганизмов, которые инфицируют как людей, так и животных.

Не так давно была вновь продемонстрирована полезность молекулярных методов исследования для выявления ранее неизвестных инфекций. Превосходный пример этого — использование реакции полимерной цепочки распространения сохраненных эвбактериальных генов, например таких, как ген 16S р-РНК, для идентификации ранее не культивируемых бактерий.

В последнем десятилетии XX века многочисленные ранее не культивируемые аргирофилические бактерии наблюдались при необычном сосудистом эндотелиальном пролиферативном поражении (бациллярный ангиоматоз) у больных СПИДом.

В 1990 году Релман с коллегами сообщили об использовании этого метода для распространения эвбактериальной ДНК, взятой у пациентов, страдавших бациллярным ангиоматозом. После этого стало очевидно, что аргирофилическая бактерия самым тесным образом связана с *Rochalimea* (ныне *Bartonella*) *quintana*, вызывающей траншейную лихорадку. В результате этого наблюдения произошел быстрый рост нашего понимания заболеваний, вызванных бактериями вида *Bartonella*. Роль *B. henselae*, *B. clarridgeiae* и *B. vinsonii* как зоонотических или собачьих патогенов соответственно будет рассмотрена в последующих статьях.

Вероятно, нынешние исследования только начали выяснять важность инфекций в развитии многих заболеваний, ранее считавшихся «неинфекционными». Например, хорошо известно, что хронические заболевания зачастую предшествуют началу ювенильного сахарного диабета. Было экспериментально продемонстрировано, что иммунологическая реакция на протеин (hsp 65), который выделяется, когда бактериальная или животная клетка подвергается нагреванию, вызывает сахарный диабет у мышей. Совместный прием hsp 65 и моноклонального антитела, являющегося его антагонистом, предотвратил развитие сахарного диабета. Подобным же образом попадание в кровеносную систему организма бактерий или бактериальных антигенов становится причиной «иммuno-медиаторного» полиартрита у людей и, по-видимому, ответственно за многие идиопатические полиартриты,

наблюдаемые у кошек и собак. После изучения большого количества современной литературы можно предположить, что активация иммунной системы, вызванная бактериальной ДНК, является причиной хронического эритематоза и вызывает появление антител анти-ДНК (то есть антинуклеиновых антител). В конце XX века *Helicobacter pylori* стала признаваться одной из важнейших причин хронических поверхностных гастритов, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желудочной лимфомы, вызванной реакцией на антибиотики. Продолжается исследование роли различных видов *Helicobacter* в качестве патогенов у животных или кофакторов развития желудочной или печеночной аденокарциномы у людей.

Становится все более очевидно, что на протекание заболевания влияет генетически предрасположенная иммунологическая реакция организма на попавшую в него инфекцию. Изучение протекания заболеваний у различных видов животных — например, реакцию длинношерстных такс на патоген *Pneumocystis carinii* или сиамских кошек и бассет хаундов на *Mycobacterium avium* — может облегчить наше понимание взаимодействия между организмом и попавшим в него патогеном. К сожалению, финансирование исследований инфекционных заболеваний у домашних животных ограничено — и это несмотря на то, что оно может оказаться полезным в качестве моделирования инфекционных заболеваний у людей.

Данный факт отчасти объясняет отсутствие заметного прогресса в изучении новых инфекционных заболеваний, поражающих домашних животных.

Несмотря на ограниченное по сравнению с медицинской финансирование ветеринарии, исследование инфекционных заболеваний достигло впечатляющих успехов, особенно при изучении патогенов, поражающих как людей, так и животных. Например, у некоторых видов животных ретровирусы были обнаружены задолго до человеческих. Подобным же образом *Ehrlichia* была обнаружена у многих видов животных за несколько десятилетий до того, как американские ученые впервые описали поражающий людей вирус моноцитичной (1986 год) и гранулоцитичной (1994 год) *Ehrlichia*. Недавнее признание *Babesia microti* в качестве человеческого патогена

имело долгую предысторию исследования бабезиоза у некоторых видов животных. Эти примеры подчеркивают важность сравнительного изучения инфекционных заболеваний у людей и животных, причем как диких, так и домашних. Усиленное подвергание животных влиянию переносчиков инфекции, а также почвенных и водных патогенов имеет большое значение с точки зрения будущей идентификации неизвестных микроорганизмов, поражающих как животных, так и людей. Кроме того, возможность изучать естественные заболевания, возникающие в стадах, питомниках или на пастбищах, так же как и возможность воспроизводить инфекционные заболевания в лабораторных условиях, имеет большое значение для ветеринарных исследований. В заключение отметим, что будущие ветеринарные исследования инфекционных заболеваний обещают улучшение здоровья не только животных, но и людей.

Литература

- Cohen IR: Autoimmunity to hsp 65 and the immunologic paradigm. *Adv Intern Med* 37:295, 1992. *This article reviews the concept that autoimmunity is primarily a physiologic process, and only when it is aberrant does a pathologic process evolve.*
- Gao SJ, Moore PS: Molecular approaches to the identification of unculturable infectious agents. *Emerg Infect Dis* 2:159, 1996. *This article discusses recent advances in the use of molecular biologic techniques to detect and identify unculturable infectious diseases.*
- Kotb M: Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev* 8:411, 1995. *This review considers the role of microbial proteins produced by bacteria and viruses, known as superantigens, as mediators of acute life-threatening inflammatory diseases as well as chronic debilitating autoimmune diseases.*
- Levins R, Awerbuch T, Brinkman U, et al: The emergence of new diseases. *Am Sci* 82:52, 1994. *This article considers the diverse factors that have contributed to emergence or recognition of new infectious diseases.*
- Lucey DR, Clerici M, Shearer GM: Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 9:532, 1996. *This article provides an excellent review of cytokine dysregulation in the development of infectious, neoplastic, and inflammatory diseases.*
- Pisetsky DS: Immune activation by bacterial DNA: A new genetic code. *Immunity* 5:303, 1997. *This article considers recent evidence for the role of bacterial DNA as a molecular immunogen.*
- Relman OA, Loutit JS, Schmidt TM, et al: The agent of bacillary angiomatosis: An approach to the identification of uncultured pathogens. *N Engl J Med* 323:1573, 1990.

Молекулярная биология инфекционных заболеваний

НИКОЛАС Д. ШАРП

Микроорганизмы невидимы невооруженным глазом, однако за последние 100 лет мы научились наблюдать их самыми различными способами. Сначала их рассматривали под обычным, а затем и под электронным микроскопом. Следующим этапом стало помещение меченых атомов на антитела, выработанные для противодей-

ствия протеинам микроорганизмов. Относительно недавно мы стали использовать бактериальную плазмидную ДНК в качестве генетического отпечатка следов распространения антибиотичной сопротивляемости среди грамотрицательных бацилл. С открытием полимеразной цепной реакции (ПЦР) мы получили возмож-

ность не только более тщательно исследовать генетические отпечатки микроорганизмов, но даже размножать их ДНК, так что теперь их можно увидеть невооруженным глазом как полоски на геле! Феноменальную способность ПЦР размножать ДНК можно сравнить со способностью найти иголки в стоге сена, а затем и создать целый стог этих иголок.

Существует четыре способа применения молекулярных технологий для диагностики инфекционных заболеваний. Они могут быть использованы для демонстрации того, насколько тесно связаны два вида микроорганизмов, для понимания причин ядовитости отдельных видов, для идентификации новых возбудителей прежде неизвестных заболеваний и для облегчения постановки клинического диагноза. Последнее особенно важно для клиницистов, а потому данная статья будет посвящена главным образом именно этому. Перед тем как привести примеры инфекционных заболеваний кошек и собак, мы сделаем краткий обзор молекулярных технологий. В таблице 1 собраны краткие определения наиболее часто используемых терминов. Затем мы очертим круг проблем, решаемых благодаря применению этих тестов, и, наконец, займемся обсуждением тех из них, которые будут иметь значение для постановки диагноза инфекционных заболеваний в ветеринарии.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ

За недостатком места для основательного введения в молекулярную биологию, автор направляет читателей к обзорам, приводимым в соответствующем разделе (*Alleman, 1996; Rosenthal, 1994a, 1994b, 1994c; Rosenthal, 1995*). Информация о наиболее важных молекулярных технологиях суммирована в последующих разделах.

Анализ ДНК методом Саузерна

Один из способов проанализировать ДНК микроорганизма носит имя его изобретателя — Е.М. Саузерна. Выделенную ДНК разделяют на небольшие фрагменты с помощью бактериальных ферментов, называемых рестрикционными эндонуклеазами.

Образовавшиеся фрагменты ДНК затем сортируют по фракциям с помощью гелевого электрофореза и переносят (метод называется блоттингом) на нейлоновую мембрану для удобства использования и хранения. При блоттинге Саузерна обычно происходит гибридизация отдельных блотов с меченым зондом, что позволяет идентифицировать ДНК того или иного микроорганизма.

Зонды и гибридизация

Зонд представляет собой фрагмент ДНК, отвечающий двум основным критериям. Он должен быть комплементарен к контрольной ДНК и благодаря этому связываться с ней максимально прочно. Кроме того, он должен быть мечен таким образом, чтобы создавать легко определяемый сигнал — например, введением радиоактивного фосфата (³²P). Нерadioактивные зонды могут быть менее чувствительны, чем радиоактивные, зато они безопаснее. Для нерadioактивного мечения зонда используется биотин, который способен вызывать изменение цвета при соединении с конъюгатом стрептавидин-щелочной фосфатазы; диоксигенин, вызывающий цветовую или хемилюминесцентную реакцию; или флюоресцентный маркер.

Меченые зонды могут использоваться в блотанализе Саузерна, блоты которого изготовлены из геномной ДНК, плазмидной ДНК или ПЦР-продуктов. Мечение зондов является важнейшим этапом гибридизации *in situ*.

Гибридизация *in situ*

Хотя гибридизация зонда на нейлоновой мембране со смесью молекул ДНК, выделенных из клинического образца, может идентифицировать определенный микроорганизм, это не является неопровержимым доказательством того, что именно он является причиной заболевания. При гибридизации *in situ* вместо нейлоновой мембраны в качестве шаблона используется гистологический срез. Сигнал, полученный при использовании меченого зонда, позволяет выявить ДНК или РНК специфического патогена прямо в гистологическом срезе, благодаря чему предварительный диагноз получает свое подтверждение. Эта методика имеет первостепенное значение в иммуногистохимии для диагностики парвовирусного энтерита.

Полимеразная цепная реакция

ПЦР является мощным средством для амплификации точно определенного фрагмента контрольной ДНК. Чтобы быть амплифицированной, контрольная ДНК должна быть специфицирована к двум праймерам ПЦР. Если эти праймеры располагаются на 500 пар оснований дальше от контрольной ДНК, то в результате реакции ПЦР-продукт станет на 500 пар оснований длиннее. Контрольная ДНК подвергается логарифмическому увеличению и удваивается после каждого из 30–40 циклов ПЦР. Уже после 22 циклов количество контрольной ДНК увеличивается в миллион раз. Эти копии контрольной ДНК называются «ампликонами» или «продуктами ПЦР». Каждая реакция должна быть проведена с положительным и отрицательным контролем за ней. Это необходимо для того, чтобы интерпретировать значение любого полученного продукта (см. далее).

Обнаружение продуктов полимеразной цепной реакции

После электрофореза в агаровом геле ДНК способна флюоресцировать в ультрафиолетовом свете в присутствии этидиума бромиды. Подтверждение того, что продукт ПЦР уже имеется в достаточном количестве, является важнейшей частью всего процесса, однако этого недостаточно для постановки диагноза. Продукт ПЦР может быть получен от одной из многих других миллионов молекул ДНК, содержащихся в том же самом образце, причем некоторые из них могут быть аналогичны контрольной цепочке, выделенной в праймеры для гибридизации. Иногда это случайное обстоятельство может создать продукт ПЦР того же самого объема, что и контрольный фрагмент. Поэтому для подтверждения происхождения продукта ПЦР обычно используются специальные тесты. Идентичность продукта можно определить с помощью блотанализа Саузерна, использующего меченый зонд к-ДНК. Кроме того, продукты ПЦР можно классифицировать с помощью рестрикционной эндонуклеазы, чтобы создать специфические образцы фрагментов ДНК для каждого из них. Если при использовании одной из этих методик требуемый продукт ПЦР так и не обнаружен, то это обычно означает, что в начальном образце

Таблица 1. Словарь терминов

16S РНК — фрагмент гена рибосомной РНК.

Ампликон — см. ПЦР-продукт.

к-ДНК — ДНК, скопированная с цепочки РНК, называется комплементарной ДНК.

Комплементарность — единичная цепочка ДНК состоит из аденина (А), гуанина (Г), цитозина (Ц) и тимина (Т) на сахарной и фосфатной основе. Две комплементарные цепочки соединяются вместе благодаря водородной связи между А и Т или Ц и Г.

Цикл — цикл ПЦР-амплификации состоит из денатурации, в процессе которой цепочки ДНК разделяются; присоединения или «отжига» праймеров, в результате которого получается праймер для гибридизации с контрольной ДНК; и достраивания, в результате которого ДНК-полимераза синтезирует новые ДНК, используя в качестве шаблона контрольную цепочку.

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Электрофорез — разделение нуклеиновых кислот в агаровом геле путем пропускания через него электрического тока. Поскольку ДНК обладает отрицательным зарядом, она мигрирует в сторону анода.

Эвбактериальный праймер — ПЦР-праймеры, которые могут амплифицировать (копировать) ДНК различных бактерий благодаря разделенным цепочкам, содержащимся во фрагментах гена 16S рибосомной РНК.

Гибридизация — процесс смешивания зонда с контрольной ДНК таким образом, чтобы они были способны за счет водородной связи оснований соединяться друг с другом.

Мечение — методика, применяемая для определения наличия зонда.

и-РНК — информационная РНК, содержащая генетический код, необходимый для построения того или иного белка. И-РНК является РНК, скопированной с необходимого участка гена.

Гнездная ПЦР — второй цикл ПЦР, использующий праймеры, которые все еще комплементарны к контрольной ДНК, но уже частично проникли внутрь первого набора праймеров. Это обстоятельство не только принуждает исходную ДНК к новым этапам амплификации, но и усиливает специфичность ПЦР.

ПЦР — полимеразная цепная реакция, применяемая для амплификации специфических фрагментов контрольной ДНК. Фрагменты, которые должны быть подвергнуты амплификации, располагаются двумя праймерами ПЦР.

ПЦР-праймер — короткий отрезок одноцепочечной ДНК, обычно имеющий длину в 18–25 оснований, который является комплементарным к началу или концу цепочки контрольной ДНК.

ПЦР-продукт — результат ПЦР-амплификации, также известный как ампликон.

Зонд — ДНК различной длины, которая является комплементарной к контрольной ДНК или к ее интересующему в данный момент фрагменту и которая также должна быть меченой.

Рестрикционная эндонуклеаза — один из многочисленных бактериальных ферментов, каждый из которых разрезает ДНК на определенные цепочки.

Реверсионная транскриптаза — фермент, выполняющий копирование ДНК по РНК-шаблону.

Геном — вся генетическая информация организма.

РНК — рибонуклеиновая кислота.

РТ-ПЦР — реверсионная транскриптаза ПЦР. С ее помощью при ПЦР шаблон РНК превращается в его к-ДНК до завершения процесса ПЦР.

Блот-анализ Саузерна — методика, в результате применения которой ДНК разделяется в геле с помощью электрофореза, после чего переносится на нейлоновую мембрану.

Контрольная ДНК — та часть ДНК, которая амплифицируется с помощью ПЦР или определяется с помощью меченого зонда.

Универсальный праймер — праймеры, которые способны амплифицировать ДНК, выделенную у широкого спектра бактерий и вирусов.

контрольный фрагмент ДНК отсутствовал. Некоторые варианты ныне используемой стандартной ПЦР будут обсуждаться вместе с теми болезнями, при диагностировании которых они применяются.

ДИАГНОСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Названия микроорганизмов, амплифицированных с использованием ПЦР и вызывающих инфекционные забо-

Таблица 2. Наиболее общие патогены у кошек и собак, для диагностики которых существуют методики ПЦР

Микроорганизм	Тип ПЦР	Образец
<i>Toxoplasma</i> *	1	СМЖ, внутриглазная жидкость, сыворотка, кровь
<i>Neospora</i>	1	Прямо из организма
<i>Haemobartonella</i>	?	Кровь
<i>Ehrlichia</i> *	1	Кровяные макрофаги
<i>Rickettsia</i>	1 или 2	Кровь, моча
<i>Bartonella</i> *	1 или 4	Сердечный клапан, кровь
<i>Borrelia</i>	1 или 2	СМЖ, моча, кровь
<i>Mycobacterium</i>	1	СМЖ, лимфатический узел
<i>Yersinia</i>	?	Не определяется
Широкий спектр бактерий*	4	Суставная жидкость
ВЛК*	1	Кровь, десны, фиксированные ткани
ВИК	1 или 2	СМЖ, сыворотка, костный мозг
Псевдобешенство	1 или 2	Непосредственно из организма**
Герпесвирус кошек	1	Конъюнктив, роговица глаза, мазок из глотки, ганглии, глазные нервы
Герпесвирус собак	1	Миндалевидная железа, пояснично-крестцовые ганглии, печень, слюнная железа
Чума собак	3	Кровь, кости
Бешенство	3 или 2 и 3	СМЖ, слюна
Коронавирус кошек	2 и 3	Сыворотка, различные жидкости организма
Парвовирус*	1	Фекалии, фиксированные ткани

ВЛК — вирус лейкемии кошек, ВИК — вирус иммунодефицита кошек, 1 — единичная ПЦР, 2 — гнездная ПЦР, 3 — РТ-ПЦР, 4 — ПЦР с эвбактериальными праймерами, СМЖ — спинномозговая жидкость.

* Ныне используется для клинической диагностики.

* Описана на примере флоридской пантеры.

левания у кошек и собак, приведены в таблице 2. Большинство методик ПЦР используется не в клинической практике, а в научных исследованиях, однако ситуация постепенно меняется, и количество ветеринарных лабораторий, использующих молекулярную диагностику, постоянно растет.

Применение ПЦР для диагностики инфекционных заболеваний можно разделить на четыре категории. Они включают заболевания, которые лучше всего отслеживаются с использованием: 1) единичного цикла ПЦР, 2) гнездной ПЦР, 3) реверсионной транскриптазы ПЦР или 4) универсальных праймеров.

Амплификация при единичном цикле ПЦР

Наиболее распространенным типом амплификации ПЦР является единичный цикл, который используется в большинстве случаев, представленных в таблице 2. Таким путем обнаруживают *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia rickettsii*, виды *Bartonella*, *Borrelia burgdorferi*, виды *Mycobacterium*, вирус лейкемии кошек (ВЛК), вирус иммунодефицита кошек (ВИК) и парвовирусы. Чаще всего ПЦР применяется в ветеринарии для обнаружения вируса герпеса кошек, являющегося причиной язвенного кератита. Этот тест дает большое количество положительных результатов, что затрудняет его интерпретацию.

То же самое, хотя и в меньшей степени, относится к *T. gondii* во внутриглазной жидкости. 19% процентов

кошек, страдающих от увеита, дают положительные результаты при использовании ПЦР, однако тот же самый результат дают и 9% здоровых кошек. Даже при использовании надлежащих методов контроля важно понимать, что эти микроорганизмы могут присутствовать, но не являться причиной заболеваний.

В случае вируса лейкемии кошек ПЦР используется для идентификации вирусной ДНК в крови и костном мозге кошек, дававших серонегативную реакцию, которые были помещены вместе с кошками, инфицированными ВЛК. При вирусе иммунодефицита кошек диагноз с помощью ПЦР является тем более точным, чем большее количество ферментно-связанных иммуносорбентов испытывается. Ретроспективная ПЦР при исследовании архивных тканей, фиксированных с помощью парафина, выявила ДНК данного вируса в тканях, взятых посмертно у кошек с ВИК-отрицательной реакцией, которые умерли от лимфомы. ПЦР для выявления парвовирусов также применяется на фиксированных тканях, однако для более быстрой и эффективной диагностики парвовирусного энтерита следует использовать образцы фекалий.

ПЦР для выявления *E. canis* является менее чувствительным методом, чем непрямой флюоресцентный анти-телный тест или блот Вэстерна, зато он намного быстрее. Поэтому для выявления таких микроорганизмов, которые растут очень медленно (а к ним относится и вид *Bartonella*), ПЦР имеет несомненное диагностическое преимущество. Единичный цикл ПЦР также может быть использован для обнаружения *B. burgdorferi*, однако для некоторых образцов — например, спинномозговой жидкости (СМЖ) — чувствительность теста намного выше при использовании метода гнездовой ПЦР.

Амплификация ДНК с помощью гнездовой ПЦР

Стандартная ПЦР использует 30–40 циклов амплификации. Если контрольный шаблон присутствует в очень низкой концентрации, то этого количества циклов бывает недостаточно. В таких случаях необходимо совершить второй цикл амплификации. Он проводится в новой реакционной пробирке, поскольку первоначальные ферменты к концу первого цикла уже бывают неэффективны. Кроме добавления новых реагентов, второй цикл амплификации может стать более эффективным, если выбрана последовательность праймеров, которая уже слегка проникла в последовательность праймеров, использовавшихся в первом цикле. Подобная методика называется гнездовой ПЦР. Ее главный недостаток состоит в том, что два отдельных цикла амплификации отнимают больше времени и создают гораздо больше возможностей для загрязнения ПЦР (эта проблема рассматривается далее, в разделе других проблем молекулярной диагностики).

Гнездовая ПЦР часто применяется для обнаружения ДНК *B. burgdorferi*, но даже столь чувствительный метод может не выявить наличие микроорганизмов в СМЖ, взятой у людей, страдающих нейроборрелиозом. Амплификация образцов, взятых из мочи, дает более надежные результаты, однако следует учитывать то обстоятельство, что в моче у некоторых пациентов, не проявляющих никаких симптомов, содержится *Borrellia*. В ветеринарной литературе сообщалось о единичном цикле ПЦР для выявления носителей болезни Лайма, однако его клиническая эффективность не изучена, и весьма вероятно, что при его

использовании на кошках и собаках возникнут те же проблемы с чувствительностью, как и при диагностировании людей, страдающих от боррелиоза.

Амплификация РНК с помощью реверсионной транскриптазы ПЦР

РТ-ПЦР используется для амплификации образцов РНК, например таких, которые взяты у вируса бешенства собак. Эта РНК в первую очередь должна быть превращена в копию к-ДНК с помощью фермента, названного реверсионной транскриптазой. Данная методика используется главным образом для размножения вирусных РНК — например, вируса чумы собак или инфекционного перитонита кошек (ИПК). ИПК вызывается кишечным коронавирусом, который может провоцировать и общую неклиническую инфекцию. В настоящее время не существует способов провести различие между патогенными и непатогенными штаммами этого вируса. Раньше высказывались предположения, что ПЦР сможет дать надежный тест для выявления ИПК, но они, к сожалению, не оправдались. Первый цикл РТ-ПЦР для выявления кишечного коронавируса кошек часто следует за гнездовой реакцией, которая может легко определить наличие микроорганизма. Данная проблема, аналогичная проблеме серологического тестирования, состоит в том, что ПЦР не способна отделить вирус, вызывающий ИПК, от непатогенного кишечного коронавируса. Крайняя чувствительность ПЦР также приводит к тому, что этот метод легко определяет возбудителей коронавируса; таким образом, это очень малоперспективный тест с точки зрения диагностики и прогнозирования. Поэтому результаты ПЦР не могут быть использованы в качестве единственного подтверждения необходимости эвтаназии для кошек, предположительно зараженных ИПК.

РТ-ПЦР также используется для определения того, создает ли микроорганизм и-РНК в качестве шаблона для синтеза новых белков. Этот тест может быть предложен для различения микроорганизма, находящегося в тканях в латентном состоянии, от того, который является источником заболевания.

Амплификация неизвестных микроорганизмов

Праймеры для ПЦР обычно готовятся под определенный вид микроорганизмов. Однако возможен и обратный вариант, когда надо идентифицировать микроорганизм при отсутствии цепочки ДНК. В геноме существуют настолько важные фрагменты рибосомных генов (ген 16S рибосомной РНК), что их цепочки одинаковы у всех видов бактерий. Между этими тщательно сохраненными фрагментами, содержащими ген 16S, находятся цепочки, которые не столь важны, но от которых зависят различия между родами, а также между видами внутри одного рода. Благодаря так называемым эвбактериальным праймерам, которые являются комплементарными к двум сохраненным фрагментам, ПЦР может амплифицировать те фрагменты, которые не содержат ген 16S, но которые являются специфичными для каждого микроорганизма. Можно взять ранее неизвестный микроорганизм, выраженный на чашке с агаром или прямо на образцах ткани, полученных у зараженного животного, и с помощью эвбактериальных праймеров амплифицировать его, а затем и проанализировать специфичные фрагменты. Эта мик-

робиологическая методика использовалась в ветеринарии, чтобы идентифицировать новые виды *Bartonella* в качестве причин эндокардита собак.

Различные виды эвбактериальных праймеров применяются для диагностирования септических артритов, вызванных широким спектром грамположительных и грамотрицательных бактерий. В течение нескольких часов данная ПЦР может определить — содержится ли бактерия или бактериальная ДНК в данном виде жидкости или нет. Поскольку эти праймеры применимы для идентификации большинства видов бактерий, данный тест пользуется большой популярностью и может быть использован в качестве быстрого скрининг-теста для выявления бактериемии.

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКОЙ

Самая большая проблема полимеразной цепной реакции является прямым результатом ее способности вырабатывать большое количество продуктов (ампликонов). Поскольку ДНК — молекула стабильная, ампликоны могут быстро размножиться и загрязнить все поверхности в лаборатории. После этого они начнут проникать во все проводимые там ПЦР, в результате чего каждая такая реакция окажется положительной, вне зависимости от того, содержал ли образец контрольный микроорганизм или нет. В том, что ситуация именно такова, легко убедиться благодаря реакционным пробиркам, содержащим все необходимое для ПЦР, кроме ДНК. Эти чистые пробирки оставляют открытыми в течение получаса, после чего крышки закрывают и начинаются реакции. В сильно загрязненной лаборатории все реакции дадут положительные результаты, поскольку проникшие в них ампликоны идеальны для дальнейшей амплификации. Данный тип загрязнения представляет проблему лишь в том случае, если все еще используется первоначальная пара праймеров, поскольку ампликоны из одной пары праймеров не являются причиной ложноположительных результатов во всех других праймерах до тех пор, пока не сформировали общую цепочку. Загрязнение ампликонами является проблемой и для гнездных реакций, поскольку между первым и вторым циклом ПЦР пробирка зачастую остается открытой.

Некоторые меры способны уменьшить риск ложноположительных результатов. Например, саму реакцию следует проводить в одной комнате, а вскрывать пробирку для анализа полученных результатов — в другой (поскольку именно при этом происходит распространение ампликонов). Кроме того, существуют химические методы «стерилизации» ампликонов, что позволяет нейтрализовать их способность становиться целью последующих амплификаций. Хотя бы один из этих методов должен быть указан в каждой диагностической протоколах ПЦР. Но даже после принятия всех этих мер предосторожности важно задействовать соответствующий отрицательный контроль за каждым образцом — вроде реакции с чистыми тубами, описанной выше. Отрицательный контроль, который пренебрегает реверсионной транскриптазой, следует применять и для РТ-ПЦР.

В принципе, даже если риск загрязнения был по возможности исключен, при интерпретации положительных результатов ПЦР существует еще одна проблема. Определенный микроорганизм может действительно

присутствовать в клиническом образце, однако находиться там в латентном состоянии, как это бывает с вирусом герпеса (*T. gondii*) и некоторыми ретровирусами. Ложноположительные результаты могут возникать и в том случае, если ПЦР используется вместо культуры бактерий, чтобы определить реакцию на антимикробную терапию. Результат ПЦР способен оставаться положительным и после успешно проведенной терапии, поскольку это может амплифицировать микроорганизмы, которые больше не жизнеспособны, но по-прежнему содержат нуклеиновую кислоту.

Ложноотрицательные результаты ПЦР являются меньшей проблемой, однако они порой тоже случаются. Например, когда такой микроорганизм, как *B. burgdorferi*, все еще присутствует в нервной ткани, однако иммунная система организма способна очистить его от образца СМЖ, используемого в ПЦР. Другой пример ложноотрицательного результата — когда в образце присутствуют ПЦР-ингибиторы, то большинство ингибиторных гомов получены из гемоглобина.

БУДУЩЕЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Поскольку ПЦР применяется для диагностики все большего числа инфекционных заболеваний, она унаследовала проблемы предшествующих диагностических тестов. К числу этих проблем можно отнести следующие: какой тип образца отбирать, какое количество необходимо и в каком консерванте его хранить, как транспортировать образец и как избежать попадания в него субстанций, способных оказывать ингибиторами. Предстоит ответить и на ряд других, не менее важных вопросов. Поскольку методика ПЦР вызывает ряд технических проблем, то каким образом врач-клиницист может определить — пригодна ли лаборатория для проведения этого теста или нет? Может ли там осуществляться надлежащий положительный и отрицательный контроль за каждым образцом и как данная лаборатория сообщает о результатах такого контроля? Принимаются ли там необходимые меры предосторожности против загрязнения? Кстати, все эти предосторожности и виды контроля естественно скажутся на стоимости проведения теста. Если лаборатория пытается удешевить стоимость ПЦР за счет экономии на этом, то результаты тестирования не будут иметь никакого значения.

Вдобавок ко всем этим проблемам, необходимо создание соответствующих руководств по интерпретации результатов ПЦР для каждого вида заболеваний, особенно для микроорганизмов, находящихся в латентном состоянии, или для столь распространенных, как коронавирусная кишечная инфекция кошек. Более того, как долго после вакцинации (например, против бешенства собак) ПЦР будет давать положительные результаты? Хотя в ближайшие годы ПЦР приобретет в ветеринарии исключительно большое значение, этот метод приносит с собой столько же вопросов, сколько и ответов.

Литература

- Alleman AR: Molecular tools for the diagnosis of animal diseases. *Vet Clin North Am* 26:1223, 1996. *Excellent introduction to molecular biology and basic diagnostic techniques.*
- Jackwood MW: Biotechnology and the development of diagnostic tests in veterinary medicine. *JAVMA* 204:1603, 1994. *Excellent overview of labeling techniques, sequencing, and PCR.*

- Naber SP: Molecular medicine. Molecular pathology-diagnosis of infectious disease. N Engl J Med 331:1212, 1994. *Very good descriptions of in situ hybridization and PCR.*
- Persing DH: Diagnostic molecular microbiology. Current challenges and future directions. Diagn Microbiol Infect Dis 16:159, 1993. *Great perspective of problems associated with PCR and the implementation of molecular diagnostics.*
- Rosenthal N: Molecular medicine. DNA and the genetic code. N Engl J Med 331:39, 1994a. *An outstanding short description of the basics of molecular biology.*

- Rosenthal N: Molecular medicine. Tools of the trade-recombinant DNA. N Engl J Med 31:315, 1994b. *Amplification of DNA by bacterial cloning or by PCR, with excellent descriptions of both techniques.*
- Rosenthal N: Molecular medicine. Stalking the gene-DNA libraries. N Engl J Med 331:599, 1994c. *Excellent descriptions of cloning and making DNA libraries.*
- Rosenthal N: Molecular medicine. Fine structure of a gene-DNA sequencing. N Engl J Med 332:589, 1995. *Excellent description of sequencing.*

Вакцины и вакцинация: проблема XXI века

Ричард Б. Форд
Рональд Д. Шульц

Быстрое увеличение количества вакцин для домашних животных, технологические достижения в этой области, безопасность вакцин — вот ключевые проблемы, с которыми практикующим ветеринарам предстоит столкнуться в наступившем столетии. Хотя кое-кто может заявить, что эти проблемы существуют уже сейчас, будущее обещает стать еще более проблематичным, поскольку используемые нами вакцины и рекомендуемые методики их применения подвергаются беспрецедентным изменениям.

ЕЖЕГОДНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ

В 1989 году Совет по биологическим и терапевтическим веществам при Американской ассоциации ветеринарной медицины опубликовал руководство по иммунизации кошек и собак. Там рекомендовалось проводить ежегодную вакцинацию животных всеми известными видами вакцин (в момент публикации руководства вакцины против коронавируса собак, болезни Лайма и инфекционного перитонита кошек были еще недоступны). К 1996 году практика ежегодной ревакцинации взрослых кошек и собак стала в США общепринятой. Однако в недавних публикациях высказывалось предположение о том, что данное руководство неправильно оценивает продолжительность действия вакцин. Предметом обсуждения стал тот факт, что защитная иммунная реакция организма, в зависимости от вида антигена, сохраняется в течение нескольких лет после вакцинации. Несмотря на отсутствие продолжительных исследований, существуют предположения, что вакцинация взрослых животных, в том числе и так называемыми основными вакцинами (например, против панлейкопении кошек, герпесвируса-1, калицивируса, чумы собак, парвовируса, аденовируса-2 и бешенства), должна проводиться каждые 3 года. При этом, несмотря на действующие рекомендации, некоторые вакцины — например, против вируса парагриппа, *Bordetella bronchiseptica*, *Leptospira* и *Chlamydia psittaci* кошек — по-видимому, не обеспечивают защитного иммунитета на протяжении 12 месяцев, а потому вероятный риск заражения может диктовать необходимость повторной вакцинации некоторых животных чаще, чем один раз в год.

Руководство по вакцинации домашних животных сейчас подвергается критическому пересмотру практикующими ветеринарами, представителями фирм-производителей и учеными. Несмотря на совет проводить ежегодные прививки, новейшая информация позволяет сделать вывод о том, что существующая в США практика вакцинации не соответствует накопленному объему знаний, относящихся к продолжительности действия лицензированных вакцин. Ввиду этого практикующие ветеринары ожидают критического пересмотра ныне существующих стандартов вакцинации домашних животных.

Возможно, одной из самых значительных перемен станет рекомендация отказаться от ежегодной вакцинации взрослых собак (вирус чумы и парвовирус) и кошек (панлейкопения, герпесвирус-1 и калицивирус). Случаи чумы, парвовируса и аденовируса собак, а также панлейкопении кошек среди вакцинированных животных старше одного года практически отсутствуют. Между вакцинацией, выработкой положительных антител и защитой от заражения вирулентным вирусом существует идеальная корреляция. Более того, защита, полученная благодаря иммунизации, продолжается 5–6 лет, а то и больше. Будущие стандарты вакцинации для взрослых кошек и собак, скорее всего, предложат трехгодичный интервал между вакцинациями.

Пока неизвестно, способны ли вакцины, предназначенные для профилактики таких заболеваний, как *B. bronchiseptica*, вирус параинflюэнцы собак, лептоспироз, болезнь Лайма и хламидиоз кошек, обеспечить защиту в течение длительного периода. Скорее всего, ежегодная вакцинация будет рекомендована для тех животных, которых клиницисты сочтут подверженными риску заболевания.

ВЫБОР АНТИГЕНОВ

Проблема состоит не только в том, что собаки и кошки вакцинируются слишком часто, но и в том, что им прививается слишком много различных антигенов, входящих в состав комбинированных (поливалентных) вакцин. Поэтому в ближайшем будущем необходимо определить,

какие именно вакцины требуются. Обзор отчетов, составленных практикующими ветеринарами, показывает, что среди них существует значительное расхождение мнений по этому вопросу.

В обсуждении данной проблемы будут употребляться понятия так называемых основных и неосновных вакцин. *Основные вакцины* — это те, которые рекомендуются для каждого животного. Подобные вакцины рекомендованы для тех заболеваний, которые протекают особенно тяжело, являются очень заразными или обладают значительным зоотоническим потенциалом. *Неосновные вакцины* рекомендуются в тех случаях, когда велика вероятность заражения определенными заболеваниями — например, вирусом лейкемии кошек (ВЛК), вирусом инфекционного перитонита кошек (ВИПК) или коронавирусом собак. Хотя рекомендация проводить вакцинацию ежегодно все еще остается в силе, соотношение риск/польза, выведенное из практики применения вакцин против ВЛК и ВИПК, свидетельствует против подобного совета.

Другая проблема, относящаяся к выбору антигенов, состоит в том, использовать ли вакцины с модифицированными, живыми (ослабленными) или убитыми штаммами возбудителей. Хотя существующие рекомендации настраивают против использования поливалентных, модифицированных, живых вакцин, большинство ветеринарных врачей при первой возможности используют именно их.

Несмотря на научные данные и рекомендации, доказывающие преимущество убитых вакцин перед живыми, в оборот были запущены ослабленные живые вакцины.

БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

Среди самых важных проблем, с которыми сегодня сталкиваются практикующие ветеринары, находится и проблема безопасности вакцин. Относительно большинства вакцин, представленных на фармацевтическом рынке, предполагается, что в соответствии с ныне существующими стандартами польза от их применения многократно перевешивает риск возникновения спровоцированных ими болезней или недугов. Однако последние отчеты вызывают серьезную озабоченность профессионалов по поводу взаимосвязи вакцинации и отдаленных во времени вредных последствий, особенно таких, как спровоцированная вакцинацией фибросаркома у кошек и иммуно-опосредованная гемолитическая анемия у собак. На основании ныне доступной информации нельзя утверждать, какая вакцина и когда представляет особый риск для определенного вида животных, однако именно на практикующих ветеринаров возлагается ответственность за рекомендацию той или иной вакцины, не говоря уже об ответственности за вредные последствия ее применения (см. далее соответствующий раздел).

Озабоченность по поводу риска, связанного с использованием ослабленных (модифицированно-живых) вакцин, способных вызвать заболевания, связанные с остаточной вирулентностью или загрязнением, случившимся на стадии производства, способствует развитию рынка вакцин с инактивированными (убитыми) штаммами. Однако у ослабленных штаммов возбудителей есть целый ряд серьезных преимуществ — они быстрее начинают действовать, обеспечивают более длительную защиту,

а также обладают способностью стимулировать клеточно-медиаторный иммунитет и иммунизировать организм естественным путем — а потому навязывание использования только вакцин с убитыми штаммами далеко не всегда оправдано.

Неблагоприятные последствия

Фирмы-производители собирают информацию об эффектах от вакцин, используемых в каждодневной практике, и сообщают ее в Центр ветеринарной биологии при Министерстве сельского хозяйства США. Подобные сообщения необходимы для быстрого выявления необычных или непредвиденных последствий применения вакцин. Однако эффективность подобной практики весьма сомнительна, поскольку здесь отсутствуют сообщения о побочных эффектах, о которых фирмы-производители проинформировали практикующие ветеринарные врачи.

К неблагоприятным последствиям вакцинации можно отнести возникшие в результате нее недомогание или нежелательные реакции, вне зависимости от того, были они вызваны данной вакциной или нет. Все эти анекдотические обзоры, собранные фирмами-производителями, исходят из того, что поступившие от ветеринаров сообщения о неблагоприятных последствиях слишком недостоверны, чтобы принимать их во внимание. Несмотря на все попытки систематизировать эти последствия (в том числе тип и частоту их наступления), общепринятого стандарта, которым могли бы руководствоваться ветеринары, фирмы-производители и Министерство сельского хозяйства, до сих пор не существует.

Хотя имеется несколько отчетов, посвященных различным причинам наступления вредных последствий, а также реакциям, которые могут быть отнесены на счет консервантов, контаминации, вирулентности, вспомогательных веществ, способов применения, конкурирующего воздействия других вакцин и порядкового числа данной вакцины (большинство промежуточных реакций возникают последовательно, по мере введения первой, второй или третьей дозы), — причины или частота возникновения отдаленных реакций, вроде образования опухолей или иммуноопосредованной гемолитической анемии, остаются неизвестными.

Ответственность за сообщения о вредных последствиях или наблюдаемых реакциях лежит на каждом ветеринаре. Подобные сообщения следует направлять прямо в фирму-производитель на адрес ее технической службы. Информация, которую должен содержать подобный отчет, обобщена в таблице 1.

Флаконы с мультидозами

Ветеринарным врачам рекомендуется применять вакцины из флаконов, содержащих только одну дозу. Использование флаконов, содержащих несколько доз (как правило, 10) убитого вируса, влечет за собой риск набрать значительно большую концентрацию вспомогательных веществ во время введения последней дозы, чем это было во время дозы первой. Более того, повторный набор вакцины из уже вскрытого флакона чреват контаминацией.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ

Дискуссия между производителями вакцин, юристами, представителями американской Ассоциации ветеринар-

Таблица 1. Побочные эффекты после вакцинации, о которых следует сообщать фирме-производителю

Информация о животном
Возраст, порода, пол
Сведения об имевшихся заболеваниях
Идентификационный номер (если имеется)
Неблагоприятные последствия
Описание неблагоприятного последствия (например, начальные симптомы, признаки клинического поражения)
Лабораторные данные — включая норму или патологические результаты (если лабораторные исследования проводились)
Дата вакцинации
Дата первого появления симптомов
Последствия
Список всех принятых иммунобиологических веществ*, которые могут иметь отношение к вредным последствиям, в том числе:
Торговая марка
Номер или серия партии товара
Кодовый номер
Информация о применении (каждой использованной вакцины):
Доза
Способ
Место введения
Размер иглы шприца
Применение сопутствующих (небиологических) препаратов
Когда вакцины были введены
Личная информация
Имя, адрес, телефон ветеринарного врача
Имя, адрес, телефон владельца животного

* Для комбинированных продуктов — список кодов и серий каждого флакона, так же как и код всей упаковки.

ной медицины и практикующими ветеринарами показала, что среди последних существуют значительные расхождения во мнениях по поводу: во-первых, использования вакцин иначе, чем это рекомендовано производителями; во-вторых, ответственности, наступающей в тех случаях, когда вакцина вызывает серьезные проблемы.

Разумно полагать, что рекомендуемые методы вакцинаций значительно отличаются друг от друга. Более того, именно ветеринары, оценив риск вакцинации для того или иного конкретного животного, создают рекомендации по поводу того, какой именно тип вакцин или антигенов следует применять.

Стоит отметить, что ветеринарные врачи не обязаны следовать тем рекомендациям, которые приводятся в инструкциях по применению вакцин. Вопрос о том, когда и как применять ту или иную вакцину, целиком находится в компетенции каждого конкретного врача. И это вполне понятно, поскольку во многих инструкциях содержится совет «применять в соответствии с общепринятыми стандартами».

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА

Эффективная иммунопрофилактика домашних животных отнюдь не требует того, чтобы все животные были привиты каждым из антигенов, для которого имеется лицензированная вакцина. Когда создается рекомендация или составляется методика вакцинации для каждой конкретной кошки или собаки, обязательно следует учитывать все внутренние и внешние факторы.

Некоторые так называемые основные вакцины рекомендованы для всех молодых животных. Определить, какие именно антигены в данном случае являются основными, можно на основании изучения последствий наибо-

лее бурно протекающих инфекционных заболеваний (например, панлейкопении кошек), а также ответов на два вопроса: а) является ли данная инфекция зоонотической и потенциально опасной для здоровья людей (например, бешенство); и б) является ли данная болезнь широко распространенной и легко передаваемой, то есть представляет ли угрозу для всей популяции животных (например, герпесвирус и калицивирус кошек).

Решение о прививке животному неосновной вакцины должно базироваться на конкретной оценке степени риска и учитывать здоровье животного, состояние окружающей среды и то, какими именно инфекциями оно вероятнее всего может заразиться.

Здоровье животного

Неблагоприятная реакция на вакцинацию может быть вызвана плохим питанием, сопутствующей инфекцией или заболеванием, а также регулярным приемом лекарств, подавляющих иммунную систему. К дополнительным факторам относятся наследственная сопротивляемость (или восприимчивость) и стресс. Также необходимо принимать во внимание возраст животного. Хотя все возрастные группы в той или иной степени подвержены риску подхватить инфекционное заболевание, котята моложе шести месяцев более восприимчивы к инфекциям, чем взрослые кошки, а потому должны вакцинироваться в первую очередь.

Наличие в организме материнских антител способно повысить сопротивляемость к инфекциям котят и щенков. Однако вмешательство материнских антител в действие привитого антигена является одной из наиболее распространенных причин неудачной вакцинации. Неудача с вакцинацией котят и щенков в том возрасте, когда активность материнских антител заметно уменьшается (приблизительно в 12-месячном возрасте), увеличивает риск заболевания.

Состояние окружающей среды

Плотность популяции и возможность распространения инфекции относятся к числу самых существенных факторов риска. У котят и щенков, живущих в густонаселенных местах, риск заболеть значительно выше, чем у тех, кто лишен возможности общаться с себе подобными. Более того, даже несмотря на вакцинацию, частое общение с новыми животными значительно повышает риск для всей популяции. Географическое распространение различных инфекций также оказывает заметное влияние на риск заболеваемости среди животных, живущих в различных частях Соединенных Штатов, поэтому его следует учитывать при назначении неосновных вакцин.

Если в доме живет много кошек, то высокая температура и влажность окружающей среды, вкупе с недостаточной вентиляцией, увеличивают риск распространения респираторных патогенов. Находясь в питомнике, один-единственный щенок, инфицированный парвовирусом, способен в течение нескольких месяцев заразить всех остальных, в том числе даже вакцинированных животных.

Инфекционные факторы

Множество независимых, но связанных с инфекциями факторов, таких как вирулентность, доза или мутации,

оказывают влияние на результат инфицирования, однако с трудом поддаются объективной оценке в клинических условиях.

Тем не менее, к области риска можно отнести взаимодействие между инфекцией и организмом, которое определяет исход последующего заболевания. Тяжесть протекания заболевания, особенно вирусного, сильно варьируется внутри популяции, подверженной одним и тем же инфекциям. Оно может протекать в легкой, умеренной или острой форме, переходящей затем в хроническую. С учетом прогресса в молекулярной и генной биологии, достигнутого за последние годы, вполне вероятно, что в будущем станет возможно предсказывать риск от попадания того или иного вируса в геном конкретного организма.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВАКЦИНЫ

Рекомбинантные вакцины относятся к числу новейших продуктов, появившихся на быстро развивающемся рынке биотехнологий. Они содержат изолированный, перекombинированный генетический фрагмент ДНК, выделенный из одного организма и пересаженный в другой. Уже было продемонстрировано, что гибрид, полученный в результате обмена генетическим материалом *in vitro*, обладает способностью вырабатывать безопасную иммуногенную ДНК в организме животного и как таковой представляет собой поистине новое поколение вакцин для применения в ветеринарной практике. К достоинствам рекомбинантных вакцин относится исключительная безопасность, однако их эффективность все еще должна подтверждаться в каждом конкретном случае. В XXI веке нам предстоит столкнуться с более рафинированными вакцинами, например, с так называемой открытой ДНК.

Биотехнологии, занимающиеся перекombинированием генов, столь совершенны, что происходит быстрый отказ от использования живых или мертвых вакцин и переход вакцинирования на субклеточный уровень. В наступившем столетии на фармацевтическом рынке ожидается настоящая экспансия рекомбинантных вакцин, поэтому ветеринарам следует осваивать их как можно быстрее с учетом тех преимуществ, которые они обеспечивают при вакцинации домашних животных.

Литература

- American Veterinary Medical Association's Council on Biologic and Therapeutic Agents: Canine and feline immunization guidelines. J Am Vet Med Assoc 195:314, 1989.
- Bowlin CL: Proceedings from Perspectives on Vaccines in Feline Practice, eighth annual Feline Practitioners Seminar. Columbus, OH, July, 1996.
- Duval D, Giger U: Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. J VIM 10:290-295, 1996.
- Hendrick MJ, Kass PH, McGill LD, et al: Postvaccinal sarcomas in cats. J Natl Cancer Inst 86:341, 1994.
- Kass PH, Barnes WG, Spangler WL, et al: Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. J Am Vet Med Assoc 203:396, 1993.
- Larson RL, Bradley JS: Immunologic principles and immunization strategy. Comp Cont Ed Pract Vet 18:963, 1996.
- Mansfield PD: Vaccination of dogs and cats in veterinary teaching hospitals in North America. J Am Vet Med Assoc 208:1242, 1996.
- Smith CA: Are we vaccinating too much? J Am Vet Med Assoc 207:421, 1995.
- Tizard I: Risks associated with use of live vaccines. J Am Vet Med Assoc 196:1851, 1990.
- Veterinary Exchange: Recombinant vaccine technology. Compend Cont Educ Pract Vet 19(suppl):5, 1997.

Вакцинация животных с иммунодефицитом

Рэнс К. Селлон

Вакцинация относится к числу самых обычных мероприятий ветеринарной практики. Хотя польза от вакцинирования здоровых домашних животных настолько очевидна, что уже никем не оспаривается, в случае с иммунодефицитными животными все далеко не столь ясно. Иммунодефицит может быть врожденным или приобретенным и влиять как на специфическую, так и неспецифическую иммунную систему. В ветеринарии чаще всего встречаются случаи приобретенного иммунодефицита (см. таблицу 1). Хотя имеется явный недостаток научных данных, свидетельствующих о способности животных с иммунодефицитом реагировать на антигены, перед вакцинацией следует учитывать некоторые наиболее общие проблемы.

Во-первых, саму природу иммунного дефицита. Животные с врожденными дефектами неспецифической иммунной системы, как правило, способны адекватно реагировать на вакцинацию, поскольку у них остаются непо-

врежденными основные элементы специфической иммунной системы — В- и Т-клетки. В этом случае вакцины могут применяться между клиническими стадиями инфицирования. Однако пациенты с приобретенными заболеваниями неспецифической иммунной системы требуют гораздо большего внимания, поскольку многие из подобных заболеваний также связаны с дефектами специфической иммунной системы.

Вопрос о том, стоит ли вакцинировать животных с дефицитом специфической иммунной системы, также зависит от природы иммунной недостаточности. Собакам с сильным и объединенным иммунодефицитом вакцинация противопоказана. Собак с избирательным IgA-дефицитом можно подвергать парентеральной вакцинации; при этом вакцины, предназначенные для прямой стимуляции иммунитета слизистой, например, вводимые в нос, не только не принесут желаемого эффекта, но вызовут отрицательные последствия (например, клинические симп-

Таблица 1. Наиболее распространенные причины приобретенного иммунодефицита у кошек и собак

Препараты
Противоопухолевые
Кортикостероиды
Другие средства — иммуносупрессоры (например, азатиоприн, соли золота)
Плохое питание
Паразиты желудочно-кишечного тракта
Заболевания, связанные с воспалением кишечника
Недостаток калорий и протеинов
Ожирение
Инфекции
Вирусные инфекции (ВЛК, ВИК, ИПК, ВЧС)*
<i>Erlichia canis</i>
Эндокринные заболевания
Гиперадренокортицизм
Сахарный диабет
Неоплазия
Смешанные причины
Новорожденные животные
Недостаток получаемого молозива

* ВЛК — вирус лейкемии кошек, ВИК — вирус иммунодефицита кошек, ИПК — инфекционный перитонит кошек, ВЧС — вирус чумы собак.

томы). Животных с приобретенными дефектами специфической иммунной системы перед применением вакцин следует постараться избавить от основной проблемы.

Далее, перед вакцинацией животного с иммунодефицитом следует задуматься о соотношении риска и пользы. Чтобы правильно оценить это соотношение, следует поискать ответы на следующие вопросы.

Насколько широко распространено то заболевание, против которого применяется вакцина, и насколько велики шансы у животного им заболеть? И вообще, рискованно или нет вакцинировать данное животное? Широкое распространение данного заболевания увеличивает вероятность того, что животное может контактировать с одним из заболевших животных, если, разумеется, его вообще выпускают из дома. Поэтому вакцинация может оказаться меньшим злом, даже если риск заразиться относительно невелик. В некоторых случаях риск, вызванный контактами с заболевшим животным, даже если данное заболевание не слишком распространено, может перевешивать любой риск, связанный с вакцинацией животного с иммунодефицитом. Пример тому — бешенство.

Сколько времени прошло с момента последней вакцинации животного? Какой тип вакцины ему вводили? Проводилась ли последняя вакцинация в период потенциального иммунного дефицита? Немногие исследования посвящены изучению продолжительности иммунитета у вакцинированных кошек и собак. Продолжительный, длящийся годами иммунитет вырабатывается у большинства животных благодаря прививанию ослабленного (модифицированного) живого вируса (МЖВ). Иммунитет после вакцинации убитым или инактивированным вирусом продолжается не столь долго. Что касается иммунитета от вакцин, вводимых интраназально, то он намного короче, чем от парентеральных вакцин. Продолжительность иммунитета при вакцинации животных в период иммунодефицита с уверенностью предсказать невозможно. Для их безопасности разумно предположить, что иммунитет от введенной вакцины будет продолжаться не столь долго, как у здоровых животных.

Таблица 2. Известные и предполагаемые неблагоприятные последствия вакцинации

Заболевания, вызванные вакцинацией (например, чума собак)
Саркома в местах инъекций
Реакция гиперчувствительности
Иммуноопосредованная анемия-тромбоцитопения
Инфекция, вызванная контаминирующими веществами (например, вирус блютанг)
Инфекция в местах инъекций

Будет ли данная вакцина безвредна для животного? Примеры риска, связанного с вакцинацией, приведены в таблице 2. Нельзя утверждать, что для животных с иммунодефицитом риск возникновения вредных побочных эффектов от вакцинации ниже, чем для здоровых. Например, абсцессы, возникающие в местах инъекций, могут иметь для них гораздо более серьезные последствия.

Будет ли данная вакцина полезна для данного животного, то есть будет ли он способен выработать иммунную реакцию на данную вакцину? Внутри популяции здоровых животных всегда найдутся такие особи, которые неоптимально отреагируют на иммунизацию. У животных с иммунодефицитом вероятность возникновения подобной реакции еще выше. Кроме того, трудно предсказать возможную реакцию на вакцинацию каждого конкретного животного. Поэтому надежнее всего исходить из предположения, что вакцинация животных с иммунодефицитом не гарантирует им такой же защиты, как здоровым животным.

Каковы местные законы и каков может быть риск для здоровья людей вследствие неудачной вакцинации животных? Большинство федеральных и местных законов требуют вакцинации против бешенства. Бешенство обладает зоонотическим потенциалом, вызывает серьезные последствия для животных и людей и широко распространено во многих районах Соединенных Штатов. Поэтому, учитывая безопасность и эффективность нынешних прививок, необходима вакцинация всех животных без исключения. Животные, вакцинированные в период иммунодефицита, могут нуждаться в повторной вакцинации раньше, чем истечет трехлетний срок иммунитета, принятый для здоровых животных.

ВАКЦИНАЦИИ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ПРИ НЕКОТОРЫХ СПЕЦИФИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Применение иммуносупрессоров

Самой распространенной причиной иммунодефицита в ветеринарной практике является назначение кортикостероидов или других иммуносупрессоров. В некоторых клинических исследованиях изучалась иммунная реакция животных, получавших такие препараты. Курс кортикостероидов, не превышавший трех недель, практически никак не отразился на иммунитете и, соответственно, нисколько не увеличил риск возникновения инфекционных заболеваний. Людям, прошедшим продолжительный (то есть свыше 2 недель) курс лечения аналогичными кортикостероидами, рекомендовалось отложить вакцинацию до окончания лечения. Тот же самый совет вполне применим и к животным. Если же отложить вакцинацию до окончания курса терапии невозможно, то

безопаснее будет воспользоваться вакцинацией убитым штаммом, поскольку МЖВ теоретически способен вызвать клиническое заболевание.

Что можно сказать о последствиях применения противоопухолевых препаратов, если в процессе лечения была проведена вакцинация? Предварительное назначение метотрексата оказало негативное воздействие на иммунную систему у собак. Что касается взрослых людей, то им можно вводить МЖВ как минимум спустя 3 месяца после окончания приема противоопухолевых препаратов. Интервал между прекращением приема этих препаратов и возвратом способности адекватно реагировать на вакцину точно неизвестен, поэтому лучше выдерживать срок от 3 месяцев до 1 года. Среди детей, принимавших такие препараты, тоже не проводилась вакцинация МЖВ, зато вместо этого им вводилась вакцина с убитыми возбудителями или токсиды. Обычная прививка детей или взрослых может проводиться между курсами химиотерапии или после ее вводной стадии. То же самое будет безопасно для кошек или собак, которых лечат от неоплазии или иммуноопосредованных заболеваний. Однако вакцинация во время вводной стадии химиотерапии не рекомендуется.

Гиперадренокортицизм

В настоящее время еще не известно, насколько адекватно реагируют на вакцинацию животные, страдающие от продолжительного гиперадренокортицизма. Уверенность в адекватности такой реакции может появиться лишь после контроля за прохождением курса лечения. Тем не менее, если животному с неконтролируемым гиперадренокортицизмом все же необходима прививка, то безопаснее всего провести ее убитым штаммом. Продолжительность выработанного иммунитета у таких пациентов неизвестна, однако можно предположить, что она короче, чем у здоровых животных.

Кошки с вирусом иммунодефицита или вирусом лейкемии

Экспериментально установлено, что кошки, инфицированные одним из этих двух вирусов, после прививки антигенов могут успешно реагировать на это выработкой антител, хотя обнаружение иммуноглобулина может задерживаться, а величина реакции будет меньше, чем у здоровых животных. С точки зрения теории вакцинация кошек, инфицированных ретровирусом, может оказаться для них полезной. Но поскольку оба этих вируса являются лимфотропными, а производство вирусов усиливается клеточной репликацией, то вакцинация (сопровождающаяся лимфоцитной пролиферацией) оказывает антигенно-стимулирующее воздействие на производство вируса и тем самым ускоряет развитие инфекции. Напротив, некоторые исследователи полагают, что существуют положительные последствия антигенной стимуляции производства ВИК, которые не сопровождаются бурным прогрессом данного заболевания. Имеется несколько свидетельств в пользу того, что кошки, инфицированные ВЛК или ВИК, могут быть подвержены повышенному риску развития инфекций, вызванных вакцинированием. Кошки, находящиеся в острой стадии развития ВЛК-инфекции и привитые живой вакциной панлейкопении, демонстрировали клинические симптомы этого заболевания. Для кошек, дающих положительную реакцию при тестировании на ретровирус, а потому изолированных от осталь-

ных, риск инфекционных заболеваний невелик и в вакцинации нет необходимости. Представляется разумным вакцинировать только тех кошек, для которых существует реальная угроза заражения. При этом надо использовать вакцину с убитым возбудителем. Кстати, последняя рекомендация годится и для людей, страдающих от СПИДа.

Беременные самки и новорожденные

Беременность в определенной степени связана с иммунодефицитом. В данном случае две цели профилактической терапии дополняют друг друга: обеспечение того, чтобы молозивные антитела, выработанные против инфекции, имелись в нужном количестве и гарантировали защиту зародыша от вредных последствий вакцинации самок. В идеальном варианте самок нужно вакцинировать непосредственно перед вязкой. Если же этого не удалось, то вакцинацию лучше отложить до 9-го месяца беременности и при этом использовать вакцину только с убитым возбудителем. Беременным самкам не следует парентерально вводить МЖВ, лучше воспользоваться достаточно безопасными вакцинами, вводимыми интраназально, за возможным исключением вакцины против инфекционного перитонита кошек. У новорожденных щенков и котят совсем не обязательно будет иммунодефицит. Предполагается, что они лишены молозива и обладают сомнительной иммунологической наследственностью, а потому беззащитны перед инфекциями.

Однако после кормления организм новорожденного поглощает необходимое количество молозива, в котором содержатся материнские антитела, способные вмешиваться в начальную реакцию организма на вакцину. Вакцинация может начаться по прошествии 10 дней со дня рождения и применяться каждые 3 недели до тех пор, пока животному не исполнится 15–16 недель. Для вакцинации щенков и котят моложе 6 недель следует использовать вакцины с убитым возбудителем, а для тех, кто уже старше, лучше применять МЖВ.

Старые животные

На основе проведенного *in vitro* изучения реакции лимфоцитов собаки на митогенную стимуляцию было высказано предположение о том, что животные старше 7 лет могут испытывать иммунодефицит, а потому нуждаться в вакцинации. В настоящее время автору не известны достоверные данные, подтверждающие предположение о том, что реакция в виде выработки антител или уровень содержания антител в организме кошек и собак понижаются исключительно в результате старения. При этом, разумеется, старые животные могут страдать от других заболеваний, которые оказывают вторичное воздействие на иммунитет.

В отсутствие клинических данных, при назначении вакцин ветеринарные врачи должны исходить из основополагающего понимания иммунной реакции (а также тех состояний, которые могут изменить иммунную реакцию), не говоря уже об уникальных особенностях каждого конкретного пациента. Следует подчеркнуть, что вакцинация животного с иммунодефицитом не обязательно должна проводиться в строгом соответствии с инструкцией. Ветеринарным врачам следует досконально проанализировать ситуацию, прежде чем прибегать к привычной процедуре. Всегда следует исходить из конкретных потребностей и особенностей каждого животного.

Литература

- Buonavoglia C, Marsilio F, Tempesta M, et al: Use of a feline panleukopenia modified live virus vaccine in cats in the primary stage of feline immunodeficiency virus infection. *Zentralb Vet* 40:343, 1993. *Cats in the primary phase of FIV infection were susceptible to vaccine-induced panleukopenia.*
- Centers for Disease Control: Update on adult immunization: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 40:1, 1991. *Contains guidelines for the immunization of immunocompromised humans.*
- Duval D, Giger U: Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *J Vet Int Med* 10:290, 1996. *A retrospective study that identifies a temporal relationship between vaccination and the development of immune-mediated hemolytic anemia and thrombocytopenia.*
- Fishman B, Scarnell J: Persistence of protection after vaccination against infectious canine hepatitis virus. *Vet Rec* 99:509, 1976. *Dogs vaccinated once with an MLV CAV-1 vaccine and isolated from exposure to field strains maintained titers for up to 11.5 years without additional vaccination.*
- Gorham JR: Duration of vaccination immunity and the influence on subsequent prophylaxis. *J Am Vet Med Assoc* 149:699, 1966. *Summarizes studies indicating that most dogs maintain titers for upward of 3 to 4 years or longer following vaccination with MLV canine distemper vaccine.*
- Nara PL, Krakowka S, Powers TE: Effects of prednisolone on the development of immune responses to canine distemper virus in beagle pups. *Am J Vet Res* 40:1742, 1979. *Puppies treated for 3 weeks with tapering regimens of prednisolone and dosages of 10 mg/kg mounted protective immune responses following vaccination with MLV canine distemper vaccine.*
- Reubel GH, Dean GA, George JW, et al: Effects of incidental infections and immune activation on disease progression in experimentally feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Acquir Immune Defic Syndr* 7:1003, 1994. *FIV-positive cats exposed to feline pathogens and given vaccinations had no evidence of enhanced disease progression during the 3-year study.*
- Slater EA: The response to measles and distemper virus in immunosuppressed and normal dogs. *J Am Vet Med Assoc* 156:1762, 1970. *Dogs treated with methotrexate at the time of vaccination failed to mount protective immunity to infectious canine distemper virus challenge.*
- Wernicke D, Trainin Z, Ungar-Waron H, et al: Humoral immune response of asymptomatic cats naturally infected with feline leukemia virus. *J Virol* 60:669, 1986. *FeLV-positive cats immunized with a synthetic antigen mounted humoral immune responses, but peak titers were delayed and reduced when compared with FeLV-negative cats.*

Вакцинация против болезни Лайма

МАКС Д.Г. АППЕЛ

Болезнь Лайма, или боррелиоз Лайма — это переносимое клещами заболевание, вызываемое спирохетой *Borrelia burgdorferi*. Хотя она широко распространена по всему миру, заболевания у людей и собак случаются лишь в некоторых районах США. Свыше 90% случаев заболевания людей произошли в 10 штатах на северо-востоке страны. Поэтому вакцинация собак против заболевания Лайма должна проводиться только в районах эндемии. Кроме того, болезнь Лайма поражает лошадей, коров и кошек, но поскольку вакцин для них еще не существует, в данной статье мы ограничимся рассмотрением вакцинации собак.

С ростом количества вакцин для собак и, соответственно, числа проблем по поводу их неблагоприятных последствий, возникает вопрос о том, каждая ли собака должна быть вакцинирована против болезни Лайма. Хотя в районах эндемии почти 80% собак становятся инфицированными, установлено, что только 5% из них дают сероположительную реакцию и демонстрируют наиболее распространенный клинический симптом данного заболевания — хромоту. Кроме того, собаки хорошо реагируют на лечение антибиотиками, и, в отличие от людей, у них редко наблюдается та форма артрита Лайма, при которой возникает неприятие антибиотиков.

Существуют убедительные аргументы в пользу вакцинации собак против болезни Лайма. После укуса клеща и инфицирования животного боррелиозом, заболевание персистирует в организме многие годы, возможно, даже всю жизнь. Вакцинирование, проведенное уже по-

сле заражения, не способно устранить возбудителя заболевания. Как упоминалось выше, только 5% собак с сероположительной реакцией начинают хромать. Однако даже при отсутствии клинической хромоты при гистологическом исследовании экспериментально зараженных собак был найден умеренный полиартрит, который способен привести к вялости и нежеланию передвигаться. Кроме того, сообщалось о нескольких случаях фатального нефрита, вызванного *B. burgdorferi*. Особенно это касалось лабрадор-ретриверов, для которых лечение антибиотиками оказывается малоэффективно.

Хотя принято считать, что антибиотики избавляют собак от данного заболевания, это может оказаться неправдой. Наиболее часто используются такие антибиотики, как доксициклин и амоксициклин. В недавнем исследовании на собаках, экспериментально зараженных *B. burgdorferi*, лечение этими антибиотиками в течение 4 недель уменьшило поражения суставов, однако инфекция *B. burgdorferi* так и не исчезла. Поэтому даже после лечения антибиотиками болезнь может рецидивировать.

Именно по этим причинам и рекомендуется вакцинировать собак, которые могут получить заражение от клещей в районах эндемии. Однако остается вопрос о том, какую вакцину следует использовать.

В настоящее время существует два вида вакцин против болезни Лайма. Одна из них, используемая уже несколько лет, состоит из мертвых *B. burgdorferi* и запатентованных веществ-адъювантов. Сразу после вакцинации у собак отмечают несколько побочных эффектов,

поэтому очень нежелательно, чтобы вакцина была мультикомпонентной, которые непосредственно не воздействуют на инфекцию и в будущем могут стать причиной неблагоприятных реакций. Хомяки, привитые этой вакциной, а затем зараженные инфицированными клещами, заболевали артритом спустя несколько недель или несколько месяцев. Этот факт вызывает потребность в разработке данной вакцины по образцу для человека, то есть на основании целой клетки.

Другой вид вакцины состоит из рекомбинантного протеина A (OspA), взятого с внешней поверхности вируса *B. burgdorferi*, который стимулирует выработку организмом специфических боррелиацидных антител. Эта вакцина стала доступной для собак в 1996 году, а позднее прошла проверку и была признана пригодной для людей.

Защитные свойства данной вакцины, по-видимому, вызваны тем, что она убивает спирохет в организме клещей. Кроме того, она стимулирует выработку в организме собак боррелиацидных антител. Когда клещ присасывается к коже собаки и наливается кровью, то *Borrelia* необходимо 24–48 часов на то, чтобы переместиться из средней части кишечника клеща в его слюнную железу и уже потом перейти в новый организм. Если клещ наливается кровью, содержащей боррелиацидные антитела, это перемещение блокируется, и вторжение в новый организм становится невозможным.

Но почему боррелиацидные антитела не избавляют организм собаки от уже полученной инфекции? По-видимому, это объясняется изменением в экспрессии OspA *B. burgdorferi* при перемещении из тела клеща, обладающего низкой температурой, в тело млекопитающего, чья температура гораздо выше. После попадания в организм млекопитающего экспрессия OspA заменяется экспрессией OspC, как это можно наблюдать в блоттах Вэстерна с сывороткой млекопитающих, в том числе и собак. Включение OspC в вакцину против болезни Лайма может показаться весьма желательным, поскольку это может усилить сопротивляемость организма при попадании в него инфекции. Однако антитела OspC не являются такими же боррелиацидными, как антитела OspA, а эксперименты на мышах показали, что они тоже не в состоянии избавить организм от ранее попавшей в него инфекции. Более того, в организмах собак и других млекопитающих после заражения клещами возникает быстрая и сильная реакция в виде выработки антител на OspC. Очевидно, что эти антитела не в состоянии избавить организм от таких устойчивых боррелий.

Против вакцин, содержащих OspA и OspC, свидетельствует и тот факт, что имеются разные варианты антигенов как среди различных серотипов *B. burgdorferi sensu stricto*, так и между различными видами боррелий. В Европе, где доминирует *B. burgdorferi sensu lato* (*B. garinii* и *B. afzelii*), OspA и OspC являются гетерогенными протеинами. Для Северной Америки это представляет меньшую проблему, поскольку здесь, по-видимому, существует только *B. burgdorferi sensu stricto*, свыше 90% которого содержат один серотип для OspA. Судя по всему, OspC демонстрирует большее разнообразие.

Более многообещающим представляется другой экспериментальный подход к проблеме вакцинации. Антитела, выработанные в организме мышей против *B. burgdorferi*-связывающего протеина, защищают их от зараже-

ния. Эти антитела ограничивают миграцию спирохет. Однако эти данные исследования находятся еще в начальной стадии.

Было предпринято несколько попыток воспользоваться иммунной реакцией клеток для защиты от инфекции. Однако результаты оказались менее убедительными, чем в случае с выработкой антител. Весьма вероятно, что клеточная реакция ограничивает распространение инфекции. Хорошо известно, что макрофаги уничтожают спирохеты, поэтому реакция Т-клеток очень важна. Однако как было установлено, инфекция в организмах кошек и собак остается. Таким образом, происходит лишь частичное очищение организма от спирохет.

Не менее важными являются вопросы о продолжительности иммунитета после вакцинации и способах вакцинации. Согласно существующим рекомендациям, каждый год необходимо проводить ревакцинацию. Однако проведенных исследований пока явно недостаточно. Мы провели тестирование и обнаружили, что спустя полгода после OspA-вакцинации собаки полностью защищены от инфицирования. Разумно предложить проведение вакцинации ранней весной, прежде чем начнут появляться клещи.

Один из недостатков вакцинации состоит в том, что интерпретировать результаты серологических исследований весьма сложно. У невакцинированных собак положительный результат теста ELISA или титр антител при флюоресцентном тесте указывает на наличие инфекции. У вакцинированных собак этих тестов недостаточно, поскольку невозможно определить — то ли собака, дающая положительный тест на *B. burgdorferi*, была только что вакцинирована, то ли она инфицирована клещом. Чтобы выяснить это, необходим блот-тест Вэстерна. Хотя после заражения клещом организм собаки вырабатывают широкий спектр антител на различные *Borrelia*-протеины, вакцинированные собаки имеют только реакцию на OspA, если были привиты OspA-содержащей вакциной, или ограниченное число *Borrelia*-специфичных антител, включая OspA, если были привиты мертвой вакциной.

Остается нерешенным вопрос о вакцинации собак с сероположительной реакцией — вредна она, полезна или вообще не оказывает никакого воздействия? Пока нам известно лишь то, что животное, уже инфицированное болезнью Лайма, не излечивается никакой вакцинацией. Мы даже не знаем большинства последствий, которые она окажет на здоровье животного. Можно лишь посоветовать обязательное серологическое тестирование собак перед вакцинацией. Если реакция будет положительной, то перед вакцинацией собакам следует пройти курс лечения антибиотиками.

Часто задается вопрос о том, может ли собака с заболеванием Лайма давать серонегативную реакцию. Поскольку выработка антител у людей и собак начинается спустя 3–4 недели, то ранние симптомы заболевания (кочующая эритема) у людей зачастую наблюдаются при серонегативной реакции. Первым симптомом заболевания болезнью Лайма у собак обычно бывает артрит, который случается уже после начала выработки антител. В экспериментальных условиях мы не наблюдали серонегативной реакции у собак с артритом Лайма. Другой причиной серонегативной реакции у людей при заболевании болезнью Лайма может стать

предшествующее лечение антибиотиками, которое способно подавить выработку антител, но не в состоянии избавить организм от спирохет. Кроме того, и другие инфекции способны имитировать болезнь Лайма — например, гранулоцитарный эрлихиоз. Его вызывает бактерия *Ehrlichia equi*, переносимая теми же самыми клещами, что и болезнь Лайма.

Литература

- Appel MJG, Allan S, Jacobson RH, Lauderdale T-L, et al: Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *J Infect Dis* 167:651, 1993. *A general description of the biology of canine Lyme's disease under experimental conditions.*
- Chang Y-F, Appel MJG, Jacobson RH, et al: Recombinant OspA protects dogs against infection and disease caused by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun* 63:3543, 1995. *A report of a study in dogs vaccinated with OspA and protected from infection.*
- Chu H-J, Chavez LG Jr, Blumer BM, Sebring RW, et al: Immunogenicity and efficacy study of a commercial *Borrelia burgdorferi* bacterin. *J Am Vet Med Assoc* 201:403, 1992. *A report of a study in dogs vaccinated with a whole cell bacterin and protected from disease.*
- Coughlin RT, Fish D, Mather TN, et al: Protection of dogs from Lyme disease with a vaccine containing outer surface protein (Osp)A, OspB, and the saponin adjuvant QS21. *J Infect Dis* 171:1049, 1995. *A report of a study in dogs vaccinated with OspA and protected from infection.*
- Levy SA, Barthold SW, Dombach DM, et al: Canine Lyme borreliosis. *Comp Cont Ed* 15:833, 1993. *A general description of the biology of canine Lyme's disease under natural conditions.*
- Lim LCL, England DM, DuChateau BK, et al: Development of destructive arthritis in vaccinated hamsters challenged with *B. burgdorferi*. *Infect Immun* 62:2825, 1994. *A study in hamsters that developed arthritis after vaccination with whole cell bacterin followed by challenge with live B. burgdorferi.*
- Lovrich SD, Callister SM, Lim LCL, et al: Seroprotective groups of Lyme borreliosis spirochetes from North America and Europe. *J Infect Dis* 170:115, 1994. *A report of five distinct seroprotective groups of B. burgdorferi from North America and Europe.*
- Straubinger RK, Chang Y-F, Jacobson RH, et al: Sera from OspA-vaccinated dogs, but not those from tick-infected dogs, inhibit in vitro growth of *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol* 33:2745, 1995. *A description of an assay that detects high levels of borreliaecidal antibody in OspA vaccinated dogs and low levels in tick exposed dogs.*
- Van Hoeske C, Comberbach M, De Grave D, et al: Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of three recombinant outer surface protein (OspA) Lyme vaccines in healthy adults. *Vaccine* 14:1620, 1996.
- Wilske B, Busch U, Fingerle V, Jauris-Heipke S, et al: Immunological and molecular variability of OspA and OspC. Implications for *Borrelia* vaccine development. *Infection* 24:208, 1996. *A description of the variability of OspA and OspC from different isolates of B. burgdorferi.*
- Wormser GP: Prospects for a vaccine to prevent Lyme disease in humans. *Clin Infect Dis* 21:1267, 1995. *A discussion of the potential of OspA as a human vaccine.*

Использование дезинфицирующих и антисептических средств при уходе за домашними животными

БРЕНДА К. ЛАВ

ДУАЙТ К. ХИРШ

Хотя еще в середине XIX века ученые обсуждали вопрос о том, могут ли болезни быть вызваны микроорганизмами, дезинфицирующие¹ и антисептические² средства начали применяться уже в эпоху Средневековья для избавления от неприятных запахов и обработки ран. К середине XIX века врачи поняли, что мытье рук и использование дезинфицирующих средств может предотвратить распространение заболеваний в больничных палатах и защитить от инфекции пациентов, подвергшихся хирургическому вмешательству. И хотя сейчас дезинфицирующие средства используются повсеместно, угроза со стороны болезнетворных инфекций сохраняется. Знание того, какой именно дезинфектант или антисептик следует использовать в том или ином случае, а также умение при-

менять эти средства надлежащим образом, могут значительно сократить риск заражения домашних животных.

ОЦЕНКА

Существует два основных вида тестирования: первый тест выявляет антимикробную активность данного вещества в суспензии (тест *in vitro*), второй — в искусственно воспроизведенной «реальной» ситуации (практический тест).

Практический тест может проводиться непосредственно на бациллоносителях (например, стекле или коже) или на иных поверхностях (сталь, линолеум). Ни один из этих видов тестирования не может досконально продемонстрировать, как дезинфицирующее вещество действует на практике. На результаты тестирования может повлиять множество факторов, в том числе: способ подготовки микроорганизма к тестированию, тестирование старого микроорганизма, использование старой субкультуры. Тестируемый микроорганизм, находящийся на бациллоносителях, может подвергаться спонтанной инактивации, что делает дезинфицирующее вещество бо-

¹ Вещества, которые уничтожают или инактивируют инфекционные вирусы, но применяются только для обработки неодоушевленных объектов.

² Субстанции, которые препятствуют росту и размножению микроорганизмов, не уничтожая их; применяются для обработки живых тканей.

более эффективным, чем оно есть на самом деле. Кроме того, антисептики и дезинфектанты состоят из одного и более активных компонентов, смешанных с такими инактивированными ингредиентами, как парфюмерные вещества и красители. При этом способ составления может повлиять на свойства химикатов, поэтому не следует думать, что из-за большого количества включенных в состав химикатов итоговый продукт окажется более эффективным. Дезинфектанты, как и пестициды, регистрируются Агентством по защите окружающей среды (АЗОС), однако ни это агентство, ни Управление по контролю за продуктами и лекарствами не проверяют данные об эффективности дезинфектантов, которые предоставляются в комиссию по регистрации. Проводившиеся исследования многих патогенов использовали нестандартные лабораторные методы в надежде сделать данные об эффективности препаратов более убедительными. Эти тесты оценивают результат воздействия на дезинфектанты уровня pH, температуры, жесткой воды и органической материи.

СПЕКТР АКТИВНОСТИ

Существует общая шкала «врожденной» сопротивляемости микроорганизмов к дезинфектантам. Если следовать от наименее устойчивых к наиболее устойчивым, то они располагаются следующим образом: вегетативные бактерии, вегетативные грибки и грибковые споры, оболочные вирусы, безоболочные вирусы, простейшие споры, микобактерии, бактериальные споры.

Зарегистрированные АЗОС дезинфектанты с повышенной активностью (например, вируцидные) должны оказывать столь же эффективными и против менее устойчивых категорий микроорганизмов (например, грибов и вегетативных бактерий).

МЕХАНИЗМЫ СОПРОТИВЛЯЕМОСТИ

Как и в случае с устойчивостью к антибиотикам, устойчивость микроорганизмов к дезинфектантам может быть врожденной или приобретенной. Бактериальные споры и микобактерии обладают естественной сопротивляемостью благодаря структуре их клеточных стенок. Некоторые бактерии (*Staphylococcus aureus*, некоторые члены семейства *Enterobacteriaceae*) содержат гены, в которых закодирована устойчивость к дезинфектантам. Они зачастую переносятся вместе с другими генами, в которых закодирована устойчивость к антибиотикам, поскольку яв-

ляются потенциально мобильными элементами ДНК (то есть могут передаваться от бактерии к бактерии). Согласно некоторым отчетам, у «местных» бактерий, которые обитают в больницах, с течением времени развивается сопротивляемость к наиболее часто используемым дезинфектантам. Об этом свидетельствует и сокращение числа бактериальных культур, взятых с поверхностей или у сотрудников, после смены данного вида дезинфектанта.

Несмотря на эти данные, первичная причина неэффективности дезинфицирующих средств против данного вида микроорганизмов, скорее всего, кроется во врожденной сопротивляемости последних или неправильном применении дезинфектантов (например, при наличии органической материи или других неактивированных субстанций).

ХИМИКО-ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Соединения, содержащие четвертичный аммоний
Подобные соединения являются катионными детергентами. Их активность снижается в присутствии жесткой воды, поэтому они обычно смешиваются со связующими (хеллирующими) агентами (например, этилендиаминетрауксусной кислотой), чтобы удалить ионы кальция и магния. Кроме того, их активности препятствует наличие органической материи (например, крови или гноя), поэтому они несовместимы с анионными детергентами и мылом. Если в процессе чистки используются анионные детергенты или мыло, то перед использованием соединений с четвертичным аммонием следует все тщательно промыть. Усилить действие этих смесей можно с помощью небольшого повышения щелочного pH, высокой температуры и этанола. Соединения с четвертичным аммонием раздражают конъюнктиву и слизистую оболочку, а при повторном использовании способны привести к гиперчувствительности и контактному дерматиту. Сильные концентрации могут разъедать даже сталь или железо. Сводные данные об эффективности различных дезинфектантов и антисептиков содержатся в таблице 1.

Фенолы

Сами по себе фенолы редко используются в качестве дезинфектантов, ввиду их высокой токсичности и едкости, тем не менее, они входят в состав современных синтетических соединений.

Гексахлорофен является производной фенола, кото-

Таблица 1. Эффективность действия дезинфектантов и антисептиков против различных микроорганизмов

	Четвертичный аммоний	Фенол	Бисгуанид	Хлор	Йод	Спирт	Перекись водорода	Альдегид
Бактерии	± ¹⁾	+	±	+	+	+	+	+
Грамотрицательные	+	+	+	+	+	+	+	+
Грамположительные	-	-	+	+	±	-	+	+
Споры	-	+	-	+	+	+	+	+
Микобактерии	±	+	+	+	+	+	±	+
Грибы								
Вирусы								
Оболочные ²⁾	+	+	+ ⁴⁾	+	+	+	+	+
Безоболочные ³⁾	-	±	±	+	±	±	+	± ¹⁾
Простейшие	±	?	?	+ ⁵⁾	+	?	+	?

1) На некоторые штаммы воздействует (+), на другие нет (-).

2) Вирус чумы собак, вирус бешенства, вирус лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек.

3) Не действует на вирус бешенства.

4) Вирус инфекционного гепатита собак, парвовирус собак, вирус панлейкопении кошек.

5) Не действует на *Cryptosporidium* spp.

рая используется перед хирургическими операциями для обработки кожной поверхности. Он обладает продолжительной остаточной активностью, однако начинает действовать далеко не сразу. При длительном нахождении на коже он проникает в организм и начинает оказывать нейротоксичный и тератогенный эффект.

Кошки особенно чувствительны к токсичным воздействиям фенолов, поэтому даже небольшая доза, проглоченная или абсорбированная через кожу, может оказаться фатальной.

Бисгуаниды

Самым распространенным химикатом этого класса является *глюконат хлоргексидина*. Он применяется в 4%-ной или даже более слабой концентрации в качестве антисептика, средства, очищающего кожу, и для холодной стерилизации хирургических инструментов. Глюконат хлоргексидина быстро начинает действовать и имеет продолжительный остаточный эффект, который в присутствии спирта ослабляется. Молекулы хлоргексидина содержат сильную катионную группу, поэтому инактивируются анионными соединениями (например, хлоридом и мылом). В той или иной степени его активность снижается и в присутствии органической материи, а сильное фекальное загрязнение ее полностью подавляет. Доказано, что хлоргексидин является цитотоксичным для фибробластов *in vitro*, даже если используется в меньшей концентрации, чем та, которая требуется для бактерицидного эффекта. По этой причине для промывания ран рекомендуется использовать растворы с концентрацией менее 0,05%. Через здоровую, неповрежденную кожу хлоргексидин практически не абсорбируется, поэтому не оказывает на нее никакого раздражающего воздействия. Через слизистую желудка он также почти не усваивается, так что отравиться им при оральном приеме очень сложно. В общем, хлоргексидин показал себя как безопасный и эффективный антисептик и дезинфектант.

Вещества, высвобождающие галоген

Хлор

Гипохлорит натрия (домашний отбеливатель) широко используется в качестве безопасного и эффективного дезинфектанта. Он действует за счет высвобождения хлорноватистой кислоты в водных растворах. Судя по всему, его бактерицидная активность возникает благодаря окислению основных ферментов внутри клеточной мембраны или цитоплазмы.

Активная концентрация проявляется благодаря свободному хлору. Эффективная концентрация варьируется от 0,05 до 5 долей на миллион (днм) свободного хлора, который убивает вегетативные бактерии за 0,25–5 минут; если же концентрация достигает 200 днм, то убивает большую часть бактериальных спор в течение 5 минут. В человеческой медицине используется раствор, содержащий 500 днм, который способен убивать вирусы туберкулеза и СПИДа (эта концентрация относится к раствору домашнего отбеливателя как 1:100). Подобные концентрации нетоксичны и оказывают незначительное влияние на окружающую среду, однако высокие концентрации способны разъедать кожу, металлы и другие вещества.

Раствор гипохлорита натрия довольно нестабилен и легко разлагается. К факторам, которые увеличивают его нестабильность, относятся уровень кислотного pH, воздействие света, ионы тяжелых металлов и высокая температура. Поскольку растворы являются щелочными, то для увеличения срока годности они хранятся в непрозрачных емкостях. Эти растворы недостаточно хорошо увлажняют поверхности, поэтому соединяются с детергентами, которые не воздействуют на их бактерицидную активность. Гипохлорит натрия никогда не следует смешивать с кислотами, поскольку в результате этого высвобождается высокотоксичный хлорный газ. Нестабильность гипохлорита натрия при воздействии на него кислотного pH приводит к тому, что он имеет максимальную бактерицидную активность при pH 6–7. Это обусловлено усилением действия за счет окисления и облегченной возможности проникать через клеточные мембраны. Спорическая активность усиливается в присутствии 1,5–4% w/v NaOH. К факторам, снижающим активность раствора гипохлорита натрия, относятся присутствие органической материи, которая легко окисляется (что уменьшает окислительную способность раствора, направленную против микроорганизмов), и катионные детергенты. Ионы кальция и магния, содержащиеся в жесткой воде, не инактивируют хлорные дезинфектанты, однако именно так поступают железистые катионы или катионы, содержащие двухвалентный марганец, а также анионы нитрата и сульфида.

Раствор гипохлорита натрия является цитотоксичным *in vitro*.

При использовании этих растворов для промывания ран рекомендуемая концентрация составляет 0,125%, хотя исследований воздействия подобной концентрации при лечении раненых животных не проводилось.

Йод

Водный раствор и настойка (2% йода в 50%-ном этиловом спирте) йода теперь используются достаточно редко, ввиду их едкости и способности вызывать раздражение кожи. Гораздо чаще используется *йодоформ* (повидон-йод), то есть йод, который вступил в реакцию с нейтральными полимерами (поливинилпирролидоном) или этоксифицированными сурфактантами. Йодоформ имеет широкий спектр действия. Лучше всего он работает в слабокислотной среде, когда его соединения стабилизируются кислотами или кислотными амортизаторами. Йодоформ инактивируется жесткой водой или органической материей, включая кровь. Активность йодоформа зависит от уровня содержания в растворе свободного молекулярного йода. Активность же самого йода достигает наивысшего пика при 24 днм (0,07%-ный раствор) и уменьшается при более высокой или более низкой концентрациях. Таким образом, имеющиеся на фармацевтическом рынке растворы являются наиболее эффективными.

Йодоформ также используют для обработки поверхности кожи перед хирургической операцией. При этом он годится лишь для неповрежденной кожи. Йодоформ быстро убивает содержащихся на ней микробов и сохраняет свою антимикробную активность в течение 4–6 часов. Однако она может снижаться в присутствии спирта или органической материи. Эффективность йодоформа не уступает эффективности хлоргексидина. Однако при

его использовании у значительного количества собак возникают контактные дерматиты, что может привести к увеличению риска возникновения послеоперационных инфекционных осложнений.

Постоянная абсорбция йода также является существенной проблемой, особенно когда йодоформ используется для промывания открытых ран или брюшной полости. При наличии перитонита летальная доза 10%-ного йодоформа снижается с 8 мл/кг до 2 мл/кг. Йод выводится из организма почками, поэтому если у животных имеются почечные проблемы, то йодоформ следует применять с соблюдением необходимых мер предосторожности. Для промывания ран рекомендуется использовать концентрацию от 0,1 до 1%, но лишь в том случае, если раны не слишком большие и отсутствуют ожоги.

Йодоформ эффективен и для холодной стерилизации медицинского оборудования, хотя при этом следует учитывать возможный коррозионный эффект.

Спирты

В Европе спирты являются обычной основой для кожных антисептиков. В США не принято использовать их для этих целей, хотя они зачастую входят в состав других дезинфицирующих средств. Наиболее часто используемыми спиртами являются *этанол* и *пропанол*; при этом *n*-пропанол является наиболее, изопропанол — менее, а этанол — наименее активным. При использовании спиртов для дезинфекции необходимо помнить о том, что уничтожение микробов возможно только в присутствии воды. Для этанола необходима концентрация от 60 до 80%, а для пропанола — от 30 до 40%. Высокая концентрация (от 90% до чистого спирта) является менее эффективной. Органическая материя снижает активность спиртов, хотя продолжительное воздействие может компенсировать этот эффект. Спирт способен усиливать активность других дезинфектантов, хотя тот же гексахлорофен им инактивируется. Повышение температуры увеличивает антимикробную активность спиртов. Последствиями усвоения алкоголя через поврежденные участки кожи можно пренебречь, хотя у очень молодых животных это может вызвать алкогольную интоксикацию. При попадании в открытые раны спирты являются цитотоксичными, поэтому их нельзя использовать для промывания. Продолжительное воздействие очень концентрированного спирта может вызвать сухость и раздражение кожи. Но в целом при правильном использовании спирты являются относительно безопасными и эффективными средствами.

Перекись водорода

Перекись водорода считается высокоэффективным дезинфектантом. Концентрация в 10–25% убивает споры в течение нескольких минут, а концентрация в 3% эффективна для уничтожения вегетативных бактерий. Повышение температуры способствует эффективности перекиси водорода. Ее раствор может быть стабилизирован за счет повышения уровня pH до 5 и добавления фосфонатов, которые являются максимально реактивными. Перекись водорода часто используется для промывания ран. В то время как 3%-ный раствор не оказывает вредного воздействия на раны, эта концентрация токсична для культуры человеческих фибробластов. Перекись водорода принято использовать для стерилизации эндоскопов,

однако после этого их следует тщательно промыть, поскольку в результате попадания остатков перекиси в желудочно-кишечный тракт может развиться энтерит.

Альдегиды

Самым распространенным дезинфицирующим веществом этого класса является *глутаральдегид*. Активность его не является избирательной — он оказывает эффективное воздействие как на клетки млекопитающих, так и на микроорганизмы. Тем не менее, раствор глутаральдегида используется при лечении дерматофитов у людей, причем вредных последствий от такого лечения не наблюдалось. Продолжительность действия (несколько часов) может быть отнесена к его достоинствам. Активность глутаральдегида усиливается катионами, например, кальция или магния, а также ультразвуком. Содействие оказывает и щелочная среда, хотя она при этом усиливает его распад. По этой причине применяются кислотные формулы, которые в процессе использования должны превращаться в щелочной раствор.

Органические загрязнения не оказывают почти никакого эффекта на активность глутаральдегида, и именно поэтому он годится для холодной стерилизации таких медицинских инструментов, как эндоскопы. Для полного уничтожения бактериальных спор рекомендуется применять 2–3%-ный раствор в течение максимум 3 часов. После этого все необходимо промыть стерильной (не из-под крана) водой, чтобы удалить возможные остатки глутаральдегида. В формулы альдегидов, с целью достижения синергетического эффекта, могут входить соединения четвертичного аммония и фенолы. Глутаральдегид вызывает токсичность, самыми значительными проявлениями которой являются аллергичные дерматиты, а также раздражение глаз и дыхательных путей от вдыхания паров. Оральная токсичность заметно ниже. Кроме того, альдегиды, судя по всему, не вызывают тератогенных, мутагенных или карциногенных эффектов.

ПРИМЕНЕНИЕ

Мытье рук с помощью щеток

Мытье рук — это один из основных способов избавления от нозокомиальных инфекций. Однако некоторые исследования показали, что мытье рук способно привести к распространению инфекции по всей больнице, поскольку щетки соскребают с рук кожные чешуйки, на которых может быть множество бактерий. Кроме того, частое мытье рук приводит к раздражению кожи, что может вызвать изменение ее микрофлоры, а это, в свою очередь, приведет к увеличению числа грамотрицательных бактерий. Для того чтобы не допустить распространения инфекции, необходимо использовать антибактериальное мыло. Впрочем, некоторые из содержащихся в нем химических веществ также способны вызвать раздражение кожи. Для мытья рук перед приемом нового пациента необходимо средство, которое способно очень быстро убивать микроорганизмы, поэтому лучше всего использовать спирт и спиртовой раствор хлоргексидина.

Щетки для мытья рук перед операцией должны уменьшать количество как временной микрофлоры (то есть тех микроорганизмов, которые привнесены из окружающей среды), так и постоянной микрофлоры (микроорганизмов, которые живут в глубоких слоях кожи). Ос-

новным источником микроорганизмов является пространство под ногтями, поэтому его следует очищать особенно тщательно. Эффект от мытья рук с использованием щетки проявляется немедленно и продолжается на протяжении нескольких последующих часов.

Подготовка к операции

Подготовка операционного поля на теле животного ставит перед собой цель минимизировать риск послеоперационного заражения. Для этого необходимо удалить все волосы с операционной области и применить антисептический раствор. Затем снова следует устранить временную и постоянную микрофлору кожного покрова. Некоторые отчеты сообщают о том, что даже после всех этих обработок до 20% бактерий сохраняется.

Поскольку обработка области будущего надреза может привести к значительному раздражению кожи, желательно провести это за день–два до операции. Кроме того, за день до операции хорошо бы обработать эту область раствором антисептика и наложить повязку. Исходя из данных гуманной медицины известно, что если за день до операции все тело обрабатывается антисептиком, то риск возникновения послеоперационных инфекций значительно сокращается.

Йодоформ и глюконат хлоргексидина широко используются в ветеринарной практике, поскольку эффективно сокращают численность колоний бактерий и препятствуют их размножению на протяжении нескольких часов.

При использовании антисептиков для промывания открытых ран или полостей тела следует проявлять осторожность, поскольку некоторые входящие в их состав химические вещества проявили свою токсичность *in vitro* для живых клеток, а потому могут вызывать системные отравления.

Очистка поверхностей

Самое важное при очистке любых поверхностей (пола, стола, посуды) — это удалить все микроорганизмы и избавиться от остатков мыла, которые могут инактивировать действие дезинфектантов. Кроме того, следует учитывать возможные повреждения, которые могут быть нанесены соединениями, высвобождающими хлор или йод. В современной медицине рекомендуется использовать «низкоуровневые» дезинфицирующие вещества (например, соединения четвертичного аммония), которые эффективно очищают поверхности от вегетативных бактерий, некоторых вирусов и грибков. В стоматологии советуют использовать дезинфектанты «промежточно-

го уровня», которые эффективны против безоболочных вирусов и микобактерий. Примерами таких дезинфектантов являются йодоформ, соединения, высвобождающие хлор, и фенольные соединения, которые содержат больше одного фенольного агента.

Эффективность чистящих и дезинфицирующих средств может быть выявлена благодаря периодической оценке количества бактерий, содержащихся на той или иной поверхности. Обычно это делается с помощью «контактных чашек», которые представляют собой чашки Петри, специально видоизмененные таким образом, чтобы легко переливаться через край, благодаря чему агар может вступать в контакт с поверхностью.

Некоторые из имеющихся в продаже чашек (PML, Microbiologicals, Tualatin, OR) содержат бактериологические среды, на которых хорошо растут многие микроорганизмы (трипсиновый соевый агар) и содержащие субстанции, которые инактивируют дезинфектанты и антисептики (лецитин для соединений четвертичного аммония; полисорбат 80 для фенолов и бигуанидов; оба — для инактивации этанола). В нашем институте оценка с помощью контактных чашек проводится ежемесячно, а те поверхности, на которых количество бактерий превышает треть колонии на см², подвергаются повторной очистке и дезинфекции.

Очищение оборудования

Инструменты и оборудование, предназначенные для многократного использования, но не подверженные горячей стерилизации, а также те, которые входят в контакт со слизистой оболочкой или неповрежденной кожей, но не соприкасаются с кровью, могут дезинфицироваться «высокоуровневыми» средствами. К такого рода оборудованию относятся термометры, эндоскопы и эндотрахеальные трубки.

Подходящие для них дезинфектанты содержат 2% глютаральдегида, формулы йода и стабилизированную 6%-ную перекись водорода. Эти средства могут вызвать раздражение (глютаральдегид и перекись водорода) или коррозионный эффект (йод). Поэтому перед использованием обработанных инструментов необходимо их тщательное промывание в стерильной воде. Ни в коем случае нельзя использовать воду из-под крана, поскольку она может содержать микроорганизмы (например, *Cryptosporidium spp.*).

Литература

Ascenzi JM, ed: Handbook of Disinfectants and Antiseptics. New York, Marcel Dekker, 1996.

Резистентность микроорганизмов к антибактериальным препаратам

МАРК Г. ПАПИЧ

В современной медицине резистентность бактерий к тем препаратам, которые созданы для их уничтожения, считается своеобразным кризисом. С момента изобретения пенициллина развитие лекарственных средств шло в ногу с возникновением популяций устойчивых бактерий, однако за последние десятилетия тенденция изменилась. Такие бактерии, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, которые когда-то успешно уничтожались многими антибиотиками, теперь демонстрируют высокую степень сопротивляемости. Энтерококки и *Mycobacterium tuberculosis* представляют собой значительную проблему, поскольку пока не существует препаратов, способных излечить вызываемые ими инфекции. В ветеринарной медицине сопротивляемость бактерий еще не достигла такого уровня, однако количество проблем, вызванных устойчивостью бактерий к препаратам, заметно возросло.

Вообще в ветеринарии существуют уникальные ограничения на лечение устойчивых бактерий, поскольку такая терапия требует использования новых и более дорогих антибиотиков. Многие из наиболее активных препаратов требуют внутривенных введений несколько раз в день, поэтому такое лечение оказывается возможным далеко не всегда. Кроме того, в общественном сознании существует определенная озабоченность по поводу использования широкого спектра антибиотиков, созданных для людей, при лечении животных. Если ветеринарным врачам так нравится эффективность большинства антибактериальных препаратов для лечения людей, то для предотвращения распространения устойчивых бактерий необходимы тщательное наблюдение, разумные предписания и определенная практика.

ОТ ЧЕГО ЗАВИСИТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ?

Бактерии считаются устойчивыми, когда при тестировании *in vitro* обнаруживается отсутствие их чувствительности к тем препаратам, которыми они раньше успешно уничтожались. Некоторые бактерии демонстрируют врожденную резистентность, которую не следует путать с приобретенной резистентностью. Бактерии проявляют врожденную резистентность, если они оказываются нечувствительными к определенным антибиотикам даже без выработки устойчивых плазмид или хромосомных мутаций. Например, когда у пациента наблюдается инфекция, вызываемая *Pseudomonas aeruginosa*, то ветеринарный врач может с уверенностью предположить ее «устойчивый» характер, если она относится к «дикому» штамму *Pseudomonas*, который обладает врожденной резистентностью к большинству бета-лактамовых антибиотиков, макролидов, тетрациклинов и комбинаций триметоприм-сульфонамидов. Другой пример врожденной резистентности демонстрируют стрептококки и энтерококки по отношению к фторхинолонам.

Не все нозокомиальные инфекции являются устойчивыми инфекциями, и наоборот. Нозокомиальными ин-

фекциями заражаются в больницах. Однако в результате селекции антибиотиков многие из них приобрели устойчивость к наиболее распространенным антибактериальным препаратам.

Приобретенная резистентность — это появление устойчивости у ранее восприимчивых видов. Бактерии считаются устойчивыми, если их минимальная ингибирующая концентрация (МИК) превышает определенную контрольную отметку; или небольшую зону подавления в тесте диффузии на агаровом диске, определяемую согласно принятым стандартам. Механизмы, благодаря которым бактерии приобретают устойчивость, обобщены в таблице 1. Их можно распределить по трем категориям: 1) уменьшение проникновения антибиотика внутрь бактерии, 2) изменение области поражения, 3) синтез ферментов, которые модифицируют данный препарат.

ЛЕЧЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Когда инфекционное заболевание вызвано резистентными бактериями, простая смена антибиотиков окажется дорогостоящей и бессмысленной затеей, поскольку всего лишь отложит проблему на неопределенный срок. При лечении резистентных инфекций ветеринарные врачи должны придерживаться последовательного и разумного подхода. Сначала следует установить, чем вызвано отсутствие реакции на препараты — то ли это действительно резистентность, то ли какие-то другие факторы. Следует помнить, что тестирование на чувствительность к антибиотикам исходит из предположения о том, что концентрация препарата в плазме крови должна примерно соответствовать концентрации его в тканевой жидкости, и не учитывает побочные факторы, которые могут оказаться главной причиной неудачного лечения. Итоговый обзор всех остальных причин содержится в таблице 2.

Культивирование бактерий

При первом же удобном случае следует провести культивирование и выделить бактерий, вызвавших данную инфекцию. Затем следует провести лабораторное тестирование на чувствительность к антибактериальным препаратам. Допустимо использовать и «домашние» методы, однако их строгость и точность может не соответствовать тем требованиям, которые предъявляются к методам выявления устойчивых бактерий.

Данные методы изложены в руководстве Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам. Там же приводятся способы интерпретации полученных результатов.

Следует ли непременно избавляться от резистентных бактерий?

Существует различие между колонизацией и инфекцией. Культура устойчивых бактерий может быть получена из

Таблица 1. Наиболее важные механизмы сопротивляемости антибактериальным препаратам

Препарат	Механизм	Примеры
Бета-лактамы		
Пенициллины ¹⁾	Ум-ние проникновения Измененная цель (ПСП) ²⁾ Синтез ферментов	Грамотрицательные бактерии Энтерококки и стафилококки Синтез фермента бета-лактамазы
Цефалоспорины ³⁾	Ум-ние проникновения Измененная цель (ПСП) Синтез ферментов	<i>P. aeruginosa</i> Энтерококки <i>Escherichia coli</i> , энтерококки
Хлорамфеникол	Синтез ферментов	Синтез многими бактериями ацетилтрансферазы
Аминогликозиды ⁴⁾	Синтез ферментов Ум-ние проникновения Измененная цель (рибосомы)	<i>Escherichia coli</i> , энтерококки <i>P. aeruginosa</i> Грамотрицательные бактерии
Эритромицин	Ум-ние проникновения Измененная цель (рибосома)	Большинство грамотрицательных бактерий Стафилококки
Линкомицин, клиндамицин	Измененная цель (рибосома)	Грамотрицательные бактерии, стафилококки
Фторхинолоны ⁵⁾	Измененная цель	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , стафилококки
Триметоприм-сульфонамиды	Измененная цель (рибосомы)	Многие бактерии
Тетрациклин	Измененная цель (рибосомы) Усиление (активное) выведения	Многие бактерии Многие бактерии
Ванкомицин	Измененная цель	Энтерококки клеточной стенки

1) Включая пенициллин G, ампициллин, амоксициллин и их производные.

2) ПСП — пенициллинсвязывающие протеины.

3) Включая цефазолин, цефалотин, цефалексин.

4) Включая гентамицин, тобрамицин, канамицин, амикацин.

5) Включая цiproфлоксацин, энрофлоксацин, дифлоксацин и орбифлоксацин.

Таблица 2. Причины неэффективности препаратов (за исключением резистантности бактерий к препаратам)

Причины неэффективности	Клинические примеры
Анатомические барьеры на пути диффузии	Лечение инфекций, вызванных большими абсцессами
Иммунный дефицит	Лечение животных с нейропенией или вирусом лейкемии
Лекарственный антагонизм	Назначение пенициллина вместе с тетрациклином
Неудача с определением инфекции, вызванная анаэробными бактериями	Такие препараты, как фторхинолоны, менее активны в отношении анаэробной инфекции
Неудача с определением инфекции, вызванной грибами или вирусом	Инфекции кожи, плохо поддающиеся лечению, часто сопровождаются дерматофитией
Упущение из виду местных факторов, способных снизить активность препаратов	Инфекция с контаминацией гноем или частицами клеток, плохо поддается лечению аминогликозидами или гликопептидами
Присутствие инородного материала	Бактерии, связанные с инородными телами, защищены от антибиотиков и иммунной реакции организма
Ошибка в диагнозе: принятие бактериального сепсиса за другие заболевания	Иммуноопосредованные болезни, васкулиты или тромбоэмболия могут проявляться как бактериальные инфекции

наконечника катетера, эндотрахеальной трубки, мазка ткани или жидкости. Во многих случаях культура бактерии представляет локальную колонию, а не серьезную инфекцию. (То, что культура бактерии была получена из эндотрахеальной трубки, еще не означает, что у животного пневмония.) Решение подвергнуть животное лечению сильнодействующими и потенциально токсичными антибиотиками должно приниматься после тщательного размышления. Хорошее клиническое чутье и практический опыт являются залогом успеха ветеринарного врача в определении значения полученной культуры.

ПРОБЛЕМНЫЕ БАКТЕРИИ

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonas aeruginosa является проблемной бактерией благодаря своей способности быстро вырабатывать высокую устойчивость. Эта бактерия любит воду, а потому успешно процветает во влажной среде — например, в в ушном проходе или моче собаки, а также в ваннах, раковинах и канализации. *P. aeruginosa* способна выживать даже в дезинфицирующих растворах, растворах для промывания ран, мазях и мыльницах.

P. aeruginosa обладает врожденной устойчивостью ко многим препаратам, поскольку у нее отсутствуют легко-проницаемые пориновые протеины, с помощью которых антибиотики проникают в бактерию. В отсутствие пориновых каналов многие антибиотики просто не в состоянии достичь места своего действия или достигают его столь медленно, что становятся неэффективными. Кроме того, *P. aeruginosa* приобретает резистентность благодаря синтезу бета-лактамазы и системе активного выведения, которая просто выталкивает некоторые антибиотики из клеток. Бета-лактамаза из *P. aeruginosa* инактивирует пенициллин и цефалоспорины и не подвергается воздействию клавуланата.

Дикий штамм *P. aeruginosa* тоже оказывается устойчивым к большинству широко применяемых препаратов, однако он чувствителен к амикацину, гентамицину и тобрамицину, широкому спектру пенициллинов (тикарциллин, пиперациллин), некоторым селективным цефалоспорином третьего поколения (цефтазидим или цефоперазон), карбапенам (имипенум-циластатин, примаксин) и, возможно, фторхинолонам (энрофлоксацин, дифлоксацин или орбифлоксацин). Однако *P. aeruginosa* может вырабатывать устойчивость к любому из этих препаратов. В одном ветеринарном обзоре говорится о том, что тестирование выявило следующие высоко эффективные препараты против *P. aeruginosa*: тобрамицин, амикацин, цефтазидимин и цефо-

перазон. Только 50% бактерий оказались чувствительны к энрофлоксацину и 70% — к карбенициллину.

Лечение

Чтобы правильно выбрать антимикробный препарат, необходимо провести тест на чувствительность. Если раньше использовались только бета-лактамы или аминогликозиды, то последние исследования на животных показали, что более эффективной является комбинация из тикарциллина (Тикар) плюс гентамицин (Гентоцин), тобрамицин (Небцин) или амикацин (Амиглит-V). Более того, исследования, проведенные в гуманной медицине, выявили, что лечение одними только бета-лактамами (например, тикарциллином или цефтазидимин) может повышать резистентность бактерий. Добавление аминогликозида заметно уменьшает риск этого явления. Поэтому, по крайней мере на ранней стадии лечения, рекомендуется назначать комбинацию из этих двух лекарственных групп. Мы рекомендуем тикарциллин или цефтазидимин в комбинации с одним из аминогликозидов. Эту комбинацию не следует смешивать в одном шприце или флаконе, поскольку их несовместимость приведет к взаимной инактивации. В некоторых случаях *P. aeruginosa* оказывается восприимчива только к карбапенему имипенем-циластатину натрия¹. Если используется имипенем, то необходимо обратиться к инструкции по применению, поскольку сама процедура подготовки и введения этого препарата требует большой точности.

Применение аминогликозидов. Некоторые медицинские исследования, проводимые в гуманной медицине или на лабораторных животных, показали, что ежедневное назначение этих препаратов 1 раз в день оказывается по меньшей мере так же эффективным, зато не столь токсичным, как ежедневное назначение 2–3 раза в день. Кроме того, подобная доза может оказаться более бактерицидной и менее способствующей выработке бактериальной устойчивости. К сожалению, нет опубликованных клинических отчетов, подтверждающих правомерность назначения дозы 1 раз в день для лечения домашних животных, однако использование такой дозировки на других видах оказалось настолько убедительным, что в своей клинике мы применяли именно ее. Так, наши животные раз в день получали гентамицин (Гентоцин) в дозе 7–10 мг/кг и амикацин (Амиглит-V) в дозе 10–15 мг/кг. Препарат вводился в основном по утрам в/м, в/в или п/к.

Применение фторхинолонов. *Pseudomonas* может быть чувствительна к фторхинолонам, однако важно отметить, что минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для нее может оказаться выше, чем для других чувствительных грамотрицательных бактерий (таких как *Escherichia coli*), что делает необходимым повышение дозировки до максимально допустимой¹. Поскольку мы предвидели столь высокий уровень МИК, то начали привычное лечение энрофлоксацином (Байтрилом) по 10 мг/кг каждые 24 часа. Если же МИК превышал 1,0 мкг/мл, то мы увеличивали дозу по 20 мг/кг каждые 24 часа или давали по 10 мг/кг каждые 12 часов. Кстати, когда вмес-

то энрофлоксацина используется орбифлоксацин (Орбакс) или дифлоксацин (Дикурал), то следует назначать самые высокие дозы.

Инфекции слухового прохода. Чаше всего устойчивость *P. aeruginosa* фиксируется во время лечения ушных инфекций у домашних животных. Влажная среда и предшествующая лекарственная терапия, направленная против других микроорганизмов, создают благоприятные условия для жизнедеятельности *Pseudomonas* в наружном и среднем ухе. Когда эта инфекция становится хронической, данная бактерия приобретает устойчивость ко многим антибактериальным препаратам.

Некоторые ветеринарные врачи добиваются успеха благодаря местному применению энрофлоксацина для лечения наружного отита, вызванного *Pseudomonas*. Для этих целей 22,7 мг/мл инъекционного раствора энрофлоксацина смешивают с солевым раствором или другими растворами для местного применения в пропорциях от 1:1 до 4:1 (например, 4 части солевого раствора, 1 часть энрофлоксацина). Исследования автора подтвердили, что этот раствор остается стабильным в течение 2 недель, если хранится при комнатной температуре. Данная смесь вводится в ушной канал два-три раза в день на протяжении 2 недель. Если же инфицировано среднее ухо, причем барабанная полость не повреждена, то одного только раствора окажется недостаточно, а потому следует начать системное лечение инфекции *Pseudomonas*, как это было описано ранее.

Энтерококки

Энтерококки — это грамположительные кокки, которые являются важными причинами инфекций, особенно нозокомиальных. Наиболее распространенные виды — *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*. До 1984 года эти бактерии входили в род *Streptococcus*, но сейчас они признаны самостоятельным родом. Энтерококки переносят стрептококкальный антиген, относящийся к лансфельдовской группе D. Наиболее распространенными областями инфекции являются моча, раны и кровотоки. *E. faecalis* — более распространенные, однако *E. faecium*, как правило, более устойчивы. Дикie штаммы энтерококков могут проявлять чувствительность к пенициллину G и ампициллину или амоксициллину. Энтерококки обладают врожденной резистентностью к цефалоспорином или фторхинолонам, хотя новейшее поколение последних значительно более эффективно.

Энтерококки могут вырабатывать высокую степень устойчивости к аминогликозидам и пенициллинам. Резистентность к бета-лактамам антибиотикам вызвана синтезом слабо-родственных пенициллин-связывающих протеинов (ПСП/ПСП-5), которые играют определенную роль при синтезе клеточных стенок, в то время как другие ПСП ингибируются. Как правило, эти штаммы также обладают резистентностью к триметоприм-сульфонамидным комбинациями, клиндамицину и эритромицину. Тесты на восприимчивость к цефалоспорином, бета-лактамазо-устойчивым пенициллинам (например, оксациллину), триметаприм-сульфонамидным комбинациям и клиндамицину способны ввести в заблуждение. Даже если тесты *in vitro* на чувствительность к фторхинолонам дадут положительные результаты, этот класс препаратов может оказаться неэффективным.

¹ В приложении к этой книге автор указал дозы всех препаратов, обсуждаемых в данной статье.

Появление резистентности энтерококков в процессе лечения людей может быть вызвана чрезмерным использованием таких антибиотиков, как цефалоспорины или фторхинолоны, поскольку ни один из них не проявляет активности в борьбе с энтерококками. При недавнем тестировании выяснилось, что штаммы энтерококков являются устойчивыми к ванкомицину из-за плазмид, которые несут ген *vanA*. Препаратов для лечения подобных инфекций пока не существует. В Европе устойчивость энтерококков к гликопептидам связывают с назначением этих препаратов животным вместе с кормом. (В США примешивать гликопептиды к корму животных запрещено.)

Лечение

Лечение является серьезной проблемой, поскольку выбор лекарственных средств весьма ограничен. Если изолированные *Enterococcus* чувствительны к таким пенициллинам, как амоксициллин или ампициллин, то эти препараты следует назначать в максимально допустимых дозах, поскольку известно, что энтерококки обладают самой высокой МИК. При лечении серьезных инфекций аминогликозиды следует комбинировать с бета-лактамами антибиотиками. Каждый из этих препаратов, назначаемый в виде монотерапии, оказывает слабый бактерицидный эффект, зато их комбинация оказывается весьма активной.

Иногда можно рассматривать возможность применения карбапенемов (имипенем-циластатина) или пенициллинов широкого спектра действия (например, пиперациллина) для лечения *E. faecalis* (но не *E. faecium*). В том случае, когда штаммы оказываются устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам и аминогликозидам, единственными эффективными препаратами оказываются гликопептиды.

Из них в ветеринарной медицине используется только ванкомицин. В Европе еще применяется тейкопланин, однако в США он не продается. Ванкомицин (Ванкоцин) можно применять только в виде в/в инфузии в течение 30–60 минут. Он не абсорбируется после перорального поступления и очень болезненен при внутримышечном введении. Доза составляет 15 мг/кг каждые 6–8 часов, в/в. Для успешной терапии, особенно при лечении эндокардитов, вместе с ванкомицином следует применять такие аминогликозиды, как гентамицин или амикацин.

Всегда ли необходимо лечение? Не все вызываемые энтерококками инфекции поддаются излечению. Если *Enterococcus* не попадают в кровоток, то они могут и не быть патогенными. Когда они локализуются в других областях, например, в брюшной полости, как правило, это не приводит к каким-либо серьезным последствиям. Обычно эти инфекции являются полимикробными. В исследованиях, проводимых на лабораторных животных, использовались препараты, действующие против других микроорганизмов, присутствующих в смешанной инфекции, но не проявляющих особой активности против *Enterococcus*. При этом у животных были хорошие шансы на выздоровление. Однако если инфекция проникла в кровеносную или центральную нервную систему или если высока вероятность того, что она вызовет бактериемию, то необходимы более радикальные способы лечения.

Стафилококки

Staphylococcus aureus и, по-видимому, другие виды стафилококков, относятся к наиболее опасным и резистентным бактериям, вызывающим нозокомиальные инфекции у людей. Большинство стафилококков вырабатывает бета-лактамазный фермент, который гидролизует бета-лактамное кольцо пенициллинов. Создание бета-лактамазо-резистентных пенициллинов (оксациллин, диклоксациллин), цефалоспоринов (например, цефалексин) и бета-лактамазных ингибиторов (клавулановая кислота) позволило врачам гуманной и ветеринарной медицины успешно бороться с этими инфекциями. Однако появился другой механизм резистентности. При изменении цели пенициллин-связывающего протеина 2а (ПСП 2а) все бета-лактамы антибиотиков оказываются неэффективными. Поскольку данные бактерии являются устойчивыми даже к бета-лактамо-устойчивым пенициллинам, их относят к метициллин-резистентным стафилококкам (МРС).

Хотя не существует непосредственных механизмов вызывания перекрестной резистентности, МРС обычно проявляют устойчивость к клиндамицину, эритромицину, фторхинолонам и тетрациклинам. В большинстве случаев эти бактерии можно устранять только с помощью гликопептидных антибиотиков (например, ванкомицина).

К счастью, в ветеринарной медицине большинство стафилококковых инфекций вызывается *S. intermedius*. Выделить патогенную *S. aureus* удастся весьма редко. Согласно исследованиям восприимчивости *S. intermedius* собак, устойчивость к первому поколению цефалоспоринов (например, цефалексину, цефадроксилу), амоксициллин-клавулату (Клавамокс) и бета-лактамазо-устойчивым пенициллинам (оксациллин, клоксациллин) встречается нечасто. Весьма обнадеживающим является и тот факт, что несмотря на широкое использование этих антибиотиков при лечении домашних животных, степень резистентности к данным препаратам за последние 10 лет практически не изменилась. Если животных ранее лечили антимикробными препаратами (например, ввиду рецидивирующей пиодермии), то клинические отчеты говорят об очень большой вероятности того, что *S. intermedius* окажется устойчивой к клиндамицину, линкомицину, тетрациклинам и хлорамфениколу.

Лечение резистентных инфекций

Если стафилококки резистентны к оксациллину или метициллину, то они наверняка окажутся устойчивыми и ко всем бета-лактамам, безотносительно к результатам тестов на чувствительность. Если вызванные стафилококками инфекции у домашних животных оказываются устойчивыми к перечисленным выше бета-лактамам антибиотикам, то следует провести тесты на их чувствительность к клиндамицину или фторхинолонам. Иногда эти препараты могут оказываться эффективными. В других случаях единственным средством оказывается ванкомицин. О его дозировке см. выше.

Колиформные бактерии

Колиформные бактерии являются весьма устойчивыми граммотрицательными бактериями кишечника. Они быстро вырабатывают резистентность благодаря способности переносить плазмиды. Чаще всего эти бактерии локализируются в моче, однако могут быть обнаружены так-

же в дыхательных путях и мягких тканях. Самыми устойчивыми бактериями этого вида являются *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. и *Proteus* spp. Из последних *P. mirabilis* является слабоотрицательной и, как правило, восприимчивой, в то время как *P. vulgaris* — слабоположительная и более устойчивая.

Препараты, появившиеся за последние десятилетия, заметно усилили наш арсенал для борьбы с резистентными бактериями. Штаммы, которые были устойчивы к пенициллинам, аминогликозидам и первому поколению цефалоспоринов, оказались чувствительны к фторхинолонам, широкому спектру цефалоспоринов и карбапенемов. Однако возникли и новые устойчивые штаммы бактерий. Некоторые из них производят широкий спектр бета-лактамаз, инактивирующих даже цефалоспорины третьего поколения.

Лечение

После культивирования бактерии следует определить, какой препарат окажется наиболее эффективным. В некоторых случаях можно использовать такие фторхинолоны, как энрофлоксацин, дифлоксацин или орбифлоксацин, однако возможна высокая степень резистентности к этим препаратам. Культивирование бактерий следует проводить с определением чувствительности к имипенему, а также второму (например, цефокситин) и третьему (цефотаксим) поколению цефалоспоринов, поскольку во многих случаях только эти препараты могут оказаться эффективными¹. Существует несколько синтезируемых этими бактериями бета-лактамаз широкого спектра, которые способны инактивировать препараты первого и третьего поколения цефалоспоринов, однако оказываются бессильными перед препаратами второго поколения или имипенемом. Таким образом, исследования на чувствительность обеспечивают полный спектр возможного выбора лекарственных препаратов.

Поскольку большинство цефалоспоринов первого и третьего поколения, не говоря уже о карбапенемах, вводят только парентерально, постольку пероральное введение препаратов допустимо лишь в тех случаях, когда животных приходится лечить в домашних условиях. Цефиксим (Супракс) является одним из двух цефалоспоринов третьего поколения, допускающих пероральное назначение. Продается в виде жидкой суспензии и таблеток и назначается собакам в дозе 10 мг/кг каждые 12 часов.

Анаэробные бактерии

Обычно большинство анаэробов являются очень восприимчивыми к пенициллинам (включая ампициллин), клиндамицину, хлорамфениколу и метронидазолу, однако *Bacteroides* являются в этом отношении исключением. Бета-лактамаза, синтезируемая *B. fragilis*, также представляет собой цефалоспоринолазу (то есть не подавляется клавуланатом), однако бета-лактамазы других анаэробных бактерий обычно не проявляют подобных свойств. Некоторые микроорганизмы этой группы могут демонстрировать устойчивость к метронидазолу, но это встречается довольно редко. *Bacteroides*, найденные

при инфекционных заболеваниях в области головы, шеи и ротовой полости, проявляют большую чувствительность. Ныне они объединены в два рода — *Prevotella* и *Porphyromonas* («пигментированные *Bacteroides*»). Те бактерии, которые сейчас включаются в группу *B. fragilis*, тоже могут вызывать устойчивые инфекции, особенно в брюшной полости.

В ветеринарном обзоре, посвященном изучению анаэробных бактерий, выделенных из организмов кошек и собак, большинство принадлежит к таким группам как *B. fragilis*, *Peptostreptococcus*, *Fisobacterium* или *Porphyromonas*. Все они чувствительны к комбинации клавулановой кислоты и амоксициллина (Клавамокс), а также к хлорамфениколу. Большинство демонстрируют чувствительность и к метронидазолу. Однако автор обнаружил, что по сравнению с предыдущими обзорами, существует тенденция к повышению количества *Bacteroides*, которые оказываются устойчивыми к ампициллину и клиндамицину.

Лечение

Лечение анаэробных инфекций, вызываемых представителями группы *B. fragilis*, осложнено отсутствием стандартных тестов на восприимчивость. Цефалоспорины второго поколения являются резистентными к бета-лактамазе (например, цефокситин и цефотетан), поэтому могут оказаться эффективным средством, особенно когда имеется смешанная инфекция с грамотрицательными бактериями. Клиндамицин (Антироб) достаточно эффективен при лечении заболеваний, вызванных анаэробами с резистентностью к бета-лактамам.

МЕРЫ БОРЬБЫ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ БАКТЕРИЙ

Мы не в состоянии предотвратить возникновение устойчивости у бактерий, однако можем использовать антибактериальные препараты, чтобы свести этот процесс к минимуму. Антибактериальные препараты следует назначать в довольно высоких дозах, тщательно избегая их неправильного их сочетания. Привычного использования широкого спектра цефалоспоринов и карбапенемов (например, имипенема) следует избегать, поскольку эти препараты способны вызвать бета-лактамазно-медиаторную устойчивость. Если назначены профилактические антибиотики, то они должны вводиться лишь перед самой операцией и никак не раньше. В одном исследовании было показано, что когда цефазолин назначают задолго до операции, то постоперационные инфекции могут выработать очень большую устойчивость по отношению к этому препарату. Антибиотики не следует применять дольше 24 часов после операции, если она прошла без каких-либо осложнений или инфицирования.

Чтобы предотвратить распространение резистентных бактерий, в ветеринарных клиниках предпринимаются специальные меры предосторожности. Животные, уже зараженные устойчивыми инфекциями, изолируются. Кроме того, историю их болезни и клетку, в которой они содержатся, помечают специальной меткой, чтобы персонал относился к этим пациентам с повышенной осторожностью, а после выписки подверг их клетки тщательной дезинфекции. При проведении обычного курса терапии инфицированных резистентными бактериями животных

¹ В приложении к этой книге автор указал дозировку всех препаратов, обсуждаемых в данной статье.

рекомендуется лечить в последнюю очередь, чтобы не заразить остальных. Персонал следует проинструктировать на предмет пользования одноразовыми перчатками и тщательного соблюдения всех мер гигиены во время уборки за этими пациентами. Ну и наконец, время пребывания таких животных в клинике следует максимально сократить.

Литература

- Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, et al: Once-daily dosing of aminoglycosides: Review and recommendations for clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 39:677, 1997. *This is one of the most current comprehensive references that cites evidence for once-daily dosing of aminoglycosides.*
- Hariharan H, McPhee L, Heaney S, et al: Antimicrobial drug susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Can Vet J* 36:166, 1995. *This is one of the few references that reports on the susceptibility pattern of Pseudomonas isolated from veterinary species.*
- Jang SS, Breher JE, Dabaco LA, et al: Organisms isolated from dogs and cats with anaerobic infections and susceptibility to selected antimicrobial agents. *J Am Vet Med Assoc* 210:1610, 1997.
- Lloyd DH, Lampert al., Feeney C: Sensitivity to antibiotics amongst cutaneous and mucosal isolates of canine pathogenic staphylococci in the UK, 1980-1996. *Vet Derm* 7:171, 1996. *This is one of the most recent and useful references that describes staphylococcal susceptibility patterns from isolates of dogs.*
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): NCCLS Document M7-A3. Vol. 15, No. 14. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 771 East Lancaster Ave., Villanova, PA. 19085, 1995. *This is a critical document for performing and interpreting culture and sensitivity results for resistant infections.*
- Neu HC: The crisis in antibiotic resistance. *Science* 257:1064, 1992. *This is a thorough and often-quoted reference that summarizes the current problem in antibacterial drug resistance that has caused serious problems in human medicine.*
- Nichols RL, Mizik AC: Enterococcal infections in surgical patients: The mystery continues. *Clin Infect Dis* 15:72, 1992. *This reference is helpful for veterinarians to understand the importance of enterococcal infections in animals.*
- Walker RD, Stein GE, Hauptman JG, et al: Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin administered orally to healthy dogs. *Am J Vet Res* 53:2315, 1992.

Антибактериальная терапия собак и кошек с нейтропенией

ЭНТОНИ К.Г. АБРАМС-ОГГ
СТИВЕН А. КРУТ

Нейтропения чаще всего возникает в результате ослабленного гранулопоэза или сильнейшего инфицирования. Все клинические симптомы вызываются не нейтропенией самой по себе, а лежащими в ее основе болезнями и инфекциями. При наличии нейтропении существует повышенный риск возникновения бактериальных и грибковых инфекций, которые с большим трудом поддаются лечению. После инфицирования у большинства животных с нейтропенией возникает лихорадка. Иногда к этому добавляются апатия, потеря аппетита и тахикардия. При тяжелых инфекциях у животных может возникнуть состояние септического шока. При ослабленном гранулопоэзе симптомы местного воспаления являются малозаметными, а потому бывает трудно определить инфицированное место.

К самым значительным факторам, влияющим на риск возникновения и результат развития инфекции, относятся интенсивность и продолжительность нейтропении. Животные считаются подверженными риску инфицирования, если количество нейтрофилов снижается до уровня менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ (200 мкл). Этот риск экспоненциально возрастает с обострением нейтропении. Таким образом, животные считаются подверженными риску заражения в умеренной, высокой и очень высокой степени, когда количество нейтрофилов меньше или равно $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000 мкл), $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (500 мкл) и $0,2 \times 10^9/\text{л}$ (200 мкл) соответственно. Уменьшение количества нейтро-

филов связано с повышением риска инфицирования. Причем кошки с пониженным количеством нейтрофилов менее подвержены угрозе заражения, чем собаки с аналогичным количеством.

Большинство инфекций можно контролировать с помощью соответствующей антимикробной терапии, но лишь в том случае, если нейтропения продолжается менее 7 дней. Инфекции, осложненные средней по продолжительности нейтропенией (7–14 дней), с большим трудом поддаются излечению. Естественно, что если нейтропения продолжается свыше 14 дней, то лечить ее еще труднее, особенно когда количество нейтрофилов составляет менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ (200 мкл).

Разрушение естественных барьеров и иммунодепрессия увеличивают риск возникновения и интенсивность протекания инфекций с нейтропенией. Естественные барьеры могут быть разрушены в результате поражения желудочно-кишечного тракта парвовирусной инфекцией и противораковой химиотерапией, что облегчает возможность вторжения кишечных бактерий. Внутривенная катетеризация увеличивает риск инфицирования кожными микроорганизмами. Из-за ранее возникшего заболевания, плохого питания или терапии иммунодепрессия может сопровождаться угнетением костного мозга. У людей, страдающих нейтропенией, сопровождаемой лимфопенией или моноцитопенией, возрастает риск заражения инфекционными заболеваниями.

МИКРОБИОЛОГИЯ

Инфекции, вторичные по отношению к нейтропении, могут быть вызваны нозокомиальными или контагиозными микроорганизмами, а также микроорганизмами, находящимися в окружающей среде. Однако самым богатым источником инфекции является собственная микрофлора пациента, особенно та, что содержится в желудочно-кишечном тракте. Чаще всего там обнаруживаются грамположительные кокки (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) и грамотрицательные кишечные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*). *Pseudomonas spp.* встречаются реже, однако именно они представляют наибольшую проблему с точки зрения сопротивляемости к действию лекарств. Хотя в кишечном тракте в большом количестве содержатся анаэробные бактерии, при нейтропении они менее опасны с точки зрения возникновения инфекций. Однако существуют доказательства того, что во время парвовирусных инфекций *Clostridium perfringens* способствуют сепсису. В некоторых ветеринарных клиниках клостридии относят к числу наиболее значительных нозокомиальных патогенов, однако их роль в возникновении сепсиса во время нейтропении неизвестна.

Самыми распространенными местами инфекций являются кровотоки (бактериемия) и легкие. Пневмония может быть вызвана микрофлорой, содержащейся в верхних дыхательных путях, или миграцией кишечных бактерий. Может возникать и местный целлюлит, проявляющийся в виде отека конечностей. Другие возможные места инфекций — это полость рта, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, сердце и центральная нервная система.

При продолжительной антибактериальной терапии могут возникнуть грибковые инфекции, вызванные *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* Впрочем, животных они поражают реже, чем людей. Это различие отчасти связано с тем, что в ветеринарии применяется менее интенсивная противораковая химиотерапия.

ЛЕЧЕНИЕ

Нейтропения у собак и кошек обычно бывает весьма не продолжительной и умеренной. Умелая терапия правильно подобранными антибиотиками и надлежащим уходом в большинстве случаев приносит свои плоды.

Изоляция животного уменьшает риск заражения. Животные с нейтропенией, не нуждающиеся в особом уходе, могут содержаться дома. Если же они проходят лечение в ветеринарной клинике, то не должны контактировать с другими пациентами. Перед приемом пациента с нейтропенией ветеринарный врач должен тщательно вымыть руки и переодеться. В особо опасных случаях следует использовать перчатки и специальные халаты, обеспечивающие максимально возможную изоляцию. У каждого из таких пациентов должен быть свой термометр. Кормить собак и кошек с тяжелой степенью нейтропении следует консервами, а не объедками со стола.

Антибактериальная терапия

Антибактериальная терапия является главным средством лечения нейтропении. Она может подразделяться на три категории: 1) профилактическая терапия; 2) эмпири-

ческое лечение во время приступов лихорадки; 3) лечение выявленных инфекций.

Профилактическая терапия

Антибактериальная профилактика для бессимптомных пациентов должна применяться вне зависимости от того, опустилось ли количество нейтрофилов ниже уровня $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (500 мкл) или подобное понижение еще только предстоит. Антибактериальная терапия имеет своей целью сокращение количества содержащихся в кишечной флоре грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, поскольку именно они чаще всего вызывают инфекцию. Не следует беспокоить анаэробную популяцию без особой нужды, так как она способствует сопротивляемости организма по отношению к чрезмерному размножению грибов и колонизации его патогенами. Вторая цель профилактической терапии — обеспечить лекарственную поддержку тканей, чтобы сдержать начинающуюся бактериальную инфекцию. Виды профилактической терапии приводятся в таблице 1.

Однако антибактериальная профилактика несет в себе и плюсы и минусы. К положительным последствиям можно отнести препятствование размножению инфекции, отсрочку ее начала и уменьшение скорости перерастания во всеобъемлющий сепсис. Все это облегчает домашний уход за животными с нейтропенией и улучшает качество их жизни. Особенно полезна такая профилактика во время длительной и тяжело протекающей нейтропении. К отрицательным последствиям относятся возникновение устойчивых микроорганизмов, потеря аппетита в результате приема лекарств, а также тошнота и диарея — особенно у кошек. Кроме того, профилактика может оказаться неоправданно дорогой, хотя в любом случае лечить сепсис намного дороже, чем предотвращать его.

Мы постоянно прибегаем к профилактике цефалексином собак, проходящих последовательный курс химиотерапии для лечения лимфом, а также принимающих L-аспарагиназу, винкристин, циклофосфамид и доксорубин. Однако польза от этой меры еще не нашла своего надлежащего подтверждения. При этом мы отказались от антибактериальной профилактики во время приема ряда других лекарств, полагающихся при химиотерапии, — например, циклофосфамида, винкристина (онковин) и преднизона (коп); или такой комбинации, как винкристин, доксорубин (адриамицин) и циклофосфамид (вак). Для всех бессимптомных животных профилактика начинается с того момента, когда отмечается количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (500 мкл), и продолжается до тех пор, пока это количество не превысит уровень $2 \times 10^9/\text{л}$ (2000 мкл). До этого момента следует воздерживаться от применения препаратов, сопутствующих химиотерапии. Животных, у которых эпизодически возникает вызванный химиотерапией сепсис, также следует подвергать антимикробной профилактике во время сопутствующего лечения. Кроме того, мы используем профилактику, когда велик риск начала тяжелой и продолжительной формы нейтропении — такой как панцитопения, вызываемая фенилбутазоном у собак и ретровирусными инфекциями у кошек. Противогрибковая профилактика нистатином, итраконазолом или флуконазолом применяется у людей, однако для животных она нецелесообразна.

Таблица 1. Профилактическая антибактериальная терапия (пероральная) собак и кошек с нейтропенией

Антибактериальные препараты	Дозировка	Комментарий
Триметоприм-сульфаметоксазол	15 мг/кг (комбинированная доза) каждые 12 часов	Недорого. Нет профилактики <i>Pseudomonas spp.</i> При продолжительном использовании есть риск развития сухого кератоконъюнктивита. Может тормозить восстановление костного мозга после выраженного его угнетения. Все как и в предыдущем случае, но дороже.
Триметоприм-сульфадiazин (Трибриссен)	15 мг/кг (комбинированная доза)	Все как и в предыдущем случае, но дороже.
Орметоприм-сульфадиметоксин (Примор)	55 мг/кг в 1-й день, затем 27,5 мг/кг каждые 24 часа	Все как и в предыдущем случае, но дороже.
Энрофлоксацин (Байтрил)	5–10 мг/кг каждые 12 часов	Дорогостоящий. Профилактика <i>Pseudomonas spp.</i> Более выраженная анорексия и рвота, чем при больших дозах других препаратов
Ципрофлоксацин (Ципро)	7,5–15 мг/кг каждые 12 часов	Как с энрофлоксацином. Таблетки меньше, но более сильнодействующие.
Орбифлоксацин (Орбакс)	2,5–5,0 мг/кг каждые 12 часов	Менее изучен, чем энрофлоксацин и ципрофлоксацин.
Цефалексин (Ново-лексин)	30 мг/кг каждые 12 часов	Дорогостоящий. Нет профилактики <i>Pseudomonas spp.</i> Лучше усваивается при использовании капсул, а не таблеток.
Амоксициллин (Моксилеан)	10–20 мг/кг каждые 12 часов	Недорого. Нет профилактики <i>Pseudomonas spp.</i> Нет альтернативы, подходит для лечения кошек с нетолерантностью к другим препаратам. Вызывает менее сильные дисбактериозы, чем ампициллин.
Амоксициллин-клавуланат (Клавамокс)	12,5 мг/кг каждые 12 часов	Дорогостоящий. Нет профилактики <i>Pseudomonas spp.</i> Нет альтернативы, применим для лечения кошек с нетолерантностью к другим препаратам. Повышенная эффективность против <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Escherichia coli</i> и <i>Bacteroides spp.</i> по сравнению с амоксициллином.

Эмпирическое лечение животных с лихорадкой, вызванной нейтропенией

У бессимптомных и подверженных риску возникновения нейтропении животных следует постоянно контролировать температуру тела. Это надо делать 2–4 раза в день или в тот момент, когда у животного начинается вялость или возникает анорексия. В домашних условиях легче всего измерять температуру в подмышечной области, однако следует учитывать, что она примерно на 1 °C ниже, чем ректальная температура. Когда ректальная температура у собаки превышает 39 °C (у кошки — 39,2 °C), это должно вызвать подозрения. Когда же она превысила 39,5 °C, это верный признак лихорадки.

Если у животных с нейтропенией возникает лихорадка или необъяснимое угнетение и потеря аппетита, скорее всего, это вызвано бактериями. Таких животных следует подвергнуть тщательному обследованию на предмет обнаружения незначительных признаков местного воспаления и соответствующих образцов бактерий в лабораторных анализах культур, взятых в таких местах. Если воспалений не обнаружено, то следует провести культивирование крови. В своих исследованиях мы пользовались двумя такими образцами по 5–15 мл, взятых одновременно из разных вен. Однако подобное исследование является весьма дорогостоящим. Более того, результаты могут быть получены только через 2–7 дней, зачастую оказываются отрицательными, а потому не могут влиять на первоначально назначенную терапию. По этим причинам мы далеко не всегда выделяем кровяные культуры во время противораковой химиотерапии, особенно если предполагаем, что нейтропения окажется кратковременной или что животное заражено парвовирусной инфекцией. Впрочем, исследование таких культур необходимо, если животное серьезно больно или диагноз нейтропении находится под вопросом.

Чтобы локализовать место инфекции или определить степень серьезности заболевания, следует прибегнуть к

дополнительным тестам. Мы анализировали сывороточную глюкозу, мочевины, а также кислотно-щелочной баланс и специфическую тяжесть мочи у всех наших пациентов. Если имеются респираторные симптомы, а причина нейтропении неизвестна, то надо прибегнуть к рентгенографии грудной клетки и культивированию образцов, полученных после лаважа респираторного тракта (транстрахеальных или бронхоальвеолярных). Как правило, мы делаем такую рентгенографию раковым пациентам, и лишь затем, если это выявило признаки пневмонии, проводим исследование образцов культур. Обычная рентгенография может и не выявить пневмонию, поэтому если животное серьезно больно, но четко локализованные симптомы отсутствуют, зато имеются респираторные симптомы или животное не реагирует на антимикробную терапию, необходимо исследовать культуру бактерий, полученных после лаважа респираторного тракта.

К анализу мочи и ее культивированию следует прибегать в том случае, если имеются признаки заболеваний мочевого тракта. Не следует использовать цистоцентез, когда количество тромбоцитов менее или равно $50 \times 10^9/\text{л}$ ($50\,000/\text{мкл}$). Ввиду опасности занесения инфекции следует избегать и катетеризации. Если у животного боли, необходимо провести рентгенографию брюшной полости или ультразвуковое исследование, а также сделать биохимический анализ сыворотки. Эти тесты применимы и в тех случаях, когда причина нейтропении неизвестна или животное серьезно больно. По итогам тестирования может потребоваться проведение биопсии.

Пока ожидаются результаты исследования культур, следует начать эмпирическую антимикробную терапию. Для этого надо отобрать те бактерицидные препараты, которые обладают низкой токсичностью при воздействии на костный мозг, но при этом оказываются достаточно эффективными в борьбе с грамотрицательными кишечными бациллами, *Pseudomonas spp.*, грамположитель-

Таблица 2. Эмпирическая антибактериальная терапия при лечении лихорадки у собак или кошек с нейтропенией

Антибактериальный препарат	Комментарий
Комбинированная терапия	
Аминогликозид + цефазолин или цефалотин (первое поколение цефалоспоринов)	Обычно используется в ветеринарной медицине. Относительно недорого. Может не воздействовать на <i>Pseudomonas spp.</i> Цефалоспорины увеличивают риск нефротоксичности(?)
Аминогликозид + ампициллин	Обычно используется для лечения парвовирусных инфекций. Относительно недорого. Может не воздействовать на <i>Pseudomonas spp.</i> и <i>Staphylococcus spp.</i> Повышенная эффективность против анаэробов по сравнению с предшествующей комбинацией. Обычно вызывает проблемы с желудочно-кишечной микрофлорой.
Аминогликозид + антипсевдомональный пенициллин или цефтазидим	Дороже предшествующих комбинаций. Действует сразу против <i>Pseudomonas spp.</i> и <i>Enterobacteriaceae</i> . Менее активна против грамположительных микроорганизмов. При использовании тикарциллин-клавуланата может предотвращать бета-лактамазную активность.
Энрофлоксацин вместо аминогликозида в предшествующей комбинации	Менее хорошо изучена, чем аминогликозидные комбинации. Дороже их, зато не вызывает нефротоксичности. Скорее всего, оказывает не синергетический, а дополнительный эффект.
Комбинация из двух бета-лактамных антибиотиков *	Не вызывает аминогликозидной нефротоксичности. Повышает вероятность развития резистентности(?) Продлевает нейтропению(?) Возможный антагонизм.
Моноterapia	
Цефокситин (второе поколение цефалоспоринов [цефамидин])	Заменяет аминогликозид + ампициллин. Не эффективен против <i>Pseudomonas spp.</i> , но действует на анаэробы. Как правило, вызывает нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.
Цефтазидим (третье поколение цефалоспоринов)	Дорогостоящий. Менее эффективен против грамположительных микроорганизмов, чем комбинированная терапия.
Имипенем-циластатин (карбапенем)	Дорогостоящий. Эффективен против всего спектра микроорганизмов.

* Например, первое поколение цефалоспоринов + антипсевдомональный пенициллин, первое поколение цефалоспоринов + цефтазидим, цефтазидим + антипсевдомональный пенициллин.

Дозировка. Все в/в инъекции вводятся медленно в течение 15–20 минут, если не назначено иначе. Оптимальная доза неизвестна. Для снижения риска возникновения нефротоксичности при использовании аминогликозидных антибиотиков мы предпочитаем пониженную дозу, вводимую один раз в день. При этом мы полностью отказались использовать их при лечении дегидратированных животных или животных, получавших фуросемид.

Аминогликозиды: амикацин (амиглит-V) 5–10 мг/кг каждые 8 часов или 15–20 мг/кг каждые 24 часа, в/в, в/м или п/к; гентамицин (гентаонин) 2–4 мг/кг каждые 8 часов или 5–6 мг/кг каждые 24 часа в/в, в/м или п/к; нетилимидин (нетромицин) 2–4 мг/кг каждые 8 часов в/в; тобрамицин (небцин) 2 мг/кг в/в, в/м или п/к.

Цефалоспорины: цефазолин (цефазолин) 20–30 мг/кг каждые 6–8 часов в/в, в/м или п/к; цефалотин (кефлин) 25–40 мг/кг каждые 6–8 часов в/в, в/м или п/к; цефокситин (цефокситин) 20–40 мг/кг каждые 6–8 часов в/в; цефтазидимин (фортац) 25–30 мг/кг каждые 8 часов в/в или п/к. Мы применяем эти цефалоспорины в дозировке 30 мг/кг каждые 8 часов в/в.

Антипсевдомональные пенициллины: пиперациллин (пипрацин) 50–70 мг/кг каждые 6–8 часов в/в или в/м; тикарциллин (тикар) 40–75 мг/кг каждые 6–8 часов в/в или в/м; тикарциллин-клавуланат (тиментин) 30–50 мг/кг каждые 6–8 часов в/в.

Разные: ампициллин (ампицин) 20–40 мг/кг каждые 6–8 часов в/в, в/м или п/к; энрофлоксацин (байтрил) 5–10 мг/кг каждые 12 часов в/в или в/м; имипенем-циластатин (примаксин) 3–10 мг/кг в/в каждые 8 часов (в/в введение в течение 1 часа). Мы обычно используем 5 мг/кг.

ными кокками. При выборе лекарств могут помочь уже полученные результаты исследований, местные симптомы, анализ телесной жидкости по методу Грама и тестирование на восприимчивость к антибиотикам нозокомальных патогенов. Если ранее уже проводилась профилактика фторхинолонами, то приступы лихорадки могут быть вызваны грамположительными или анаэробными микроорганизмами. В любом случае стоит использовать стандартную дозировку. Перечень антимикробных лекарств содержится в таблице 2. Исторически сложилось так, что комбинированная терапия пользовалась предпочтением перед единичными средствами, поскольку это увеличивало антибактериальный спектр действия, усиливало эффект при минимальной токсичности и сокращало сопротивляемость бактерий. В большинстве случаев аминогликозиды комбинируются с бета-лактамными антибиотиками. Однако допустимы и другие варианты, тем более что аминогликозиды нефротоксичны. Следует отметить, что энрофлоксацин обладает ограниченной эффективностью против грамположительных и анаэробных микроорганизмов, особенно у пациентов с нейтропенией. При инфекциях, осложненных приступами нейтропении, — а именно с этим в основном сталкиваются ветеринары — различные варианты терапии могут оказывать одинаково эффективными. Мы, как правило, используем энрофлоксацин с цефазолином для лечения раковых пациентов; ампициллин с гентамицином или цефо-

токсиком — для парвовирусных инфекций; и имипенем-циластатин — для начальной стадии лечения животных с обширным сепсисом, вызванным тяжелой формой нейтропении неустоенного происхождения.

Сначала предпочтительно внутривенное введение лекарства. Внутривенная катеризация переносится легче, чем повторные венопункции. Кроме того, зачастую она необходима для инфузионной терапии. Однако во время введения катетера следует соблюдать асептику. Для ухода за местами уколов и наложения повязок можно использовать мази повидон-йодом. Перед введением инъекций следует протереть кожу спиртом и дать ему высохнуть. Если имеются признаки флебита, катетер надо удалить и выполнить культивирование патогенной микрофлоры, а место его постановки обработать. В том случае, когда катеризация необходима на несколько дней, лучше всего воспользоваться яремными катетерами.

Если животное получает аминогликозиды, необходимо контролировать функцию почек (цилиндры, глюкозурия, азотемия), особенно когда продолжительность лечения превышает 5 дней. Нетилимидин является менее нефротоксичным, чем аминогликозиды, но стоит дороже. Если животному меньше 6 месяцев, не следует использовать энрофлоксацин, ввиду возможности влияния на хрящевую ткань, хотя и неизвестно — существует ли подобный риск после кратковременного курса стандартной терапии. Большинство антибиотиков подавляют функцию тромбоцитов.

Этот эффект проявляется особенно ярко при применении пенициллинов, поэтому у животных с тромбоцитопенией могут возникать кровотечения, особенно если количество тромбоцитов меньше или равно $20 \times 10^9/\text{л}$ (20 000 мкл). Наименьшее воздействие на тромбоциты оказывают фторхинолоны. У здоровых собак цефазолин вообще не подавляет функции тромбоцитов.

В течение 72 часов после начала антимикробной терапии ожидается ослабление лихорадки и улучшение самочувствия животного. (Усиление угнетения, сопровождаемое падением температуры, может являться признаком наступления септического шока.) Вопрос о продолжительности антимикробной терапии является достаточно спорным. Длительная терапия увеличивает расходы, продолжительность госпитализации и риск возникновения грибковых инфекций. Поэтому лечение должно продолжаться от 1 до 7 дней, до тех пор, пока не спадет лихорадка, а количество нейтрофилов не превысит $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000 мкл). Отказ от внутривенной и переход к оральной терапии (см. таблицу 1) во время этого периода сокращает расходы и срок пребывания в клинике. При терапии раковых пациентов, у которых во время приступов лихорадки не удается точно определить место инфекции, мы прерываем внутривенное вливание на следующий день после того, как количество нейтрофилов достигло или превысило уровень в $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000 мкл), а лихорадка исчезла. При этом мы продолжаем курс антимикробной профилактики тех животных, у которых она проводилась ранее, или начинаем оральную терапию тех животных, которые были ее лишены. Животные, выздоравливающие после парвовирусной инфекции, обычно не нуждаются в оральном приеме антимикробных средств. Если у животного продолжительная нейтропения сопровождается панцитопенией, то антимикробная терапия может растянуться на 10 дней — то есть до тех пор, пока не прекратится лихорадка.

Лихорадка может не прекратиться, если: 1) она была вызвана не бактериями, а какими-либо иными причинами; 2) микроорганизмы оказались нечувствительными к антимикробным препаратам; 3) защитные силы организма оказались сильно подавлены. Последняя ситуация, изредка встречающаяся в ветеринарии, имеет место в случае продолжительной и тяжелой нейтропии. Результаты бактериального культивирования могут помочь в выявлении причин, вызвавших лихорадку. Если все дело в устойчивости микроорганизмов, то антимикробная терапия должна исходить из результатов тестов на восприимчивость. Если микроорганизм окажется чувствительным к применяемым средствам или возникнут сложности с идентификацией бактерии, вызвавшей лихорадку, то могут потребоваться другие средства. Когда состояние животного стабильно, то можно продолжать текущее лечение до прекращения лихорадки и восстановления количества нейтрофилов, как об этом уже говорилось ранее. Если же состояние пациента ухудшается, то следует дополнить лечение другими видами антибактериальных препаратов. Их выбор зависит от тех препаратов, которые использовались вначале. Неудача с использованием цефотоксина или аминогликозида в комбинации с первым поколением цефалоспоринов потребует дополнительных средств против *Pseudomonas spp.* в виде тикарциллина, пиперациллина, цефтазидима или имипенем-циластатина. При наличии симптомов кишечного поражения, кото-

рые могут быть вызваны устойчивыми грамотрицательными кишечными микроорганизмами, потребуется дополнительная терапия в виде аминогликозида, энрофлоксацина, цефотоксина, цефтазидима и имипенем-циластатина. Если же имеются признаки флебитов или поражений кожи и полости рта, то это может быть связано с устойчивыми грамположительными микроорганизмами. Тогда дополнительное лечение должно состоять из клиндамицина (фосфат далацина С) в дозе 10 мг/кг в/в, п/к каждые 12 часов, поскольку данный препарат является бактериостатическим. Ванкомицин и тейкопланин — препараты для лечения устойчивых грамположительных инфекций у людей, и опыт их использования в ветеринарии весьма ограничен. Непрекращающаяся лихорадка также может быть вызвана анаэробными бактериями, особенно у кошек. Дополнительная терапия должна включать метронидазол (Флагил) в дозе 10–15 мг/кг каждые 8 часов в/в (часовое введение), клиндамицин, цефотоксин или имипенем-циластатин. Хотя последний препарат является весьма дорогим, оно все же обойдется дешевле, чем комбинированный прием энрофлоксацина, цефазолина и метронидазола, и способно их заменить.

Выполнение всех этих рекомендаций может оказаться невозможным из-за цены препаратов или неспособности владельца оплатить госпитализацию животного. В таком случае при стабильном состоянии животного сначала следует попробовать оральную антимикробную терапию. Кроме того, ее же можно рекомендовать и для лечения животных с нейтропенией, у которых отмечалась длительная лихорадка, но состояние которых оставалось стабильным. Для животных, страдающих нейтропенией или лихорадкой в сильной степени, рекомендованы энрофлоксацин или ципрофлоксацин плюс цефалексин или амоксициллин-клавулат. Пациентам с умеренной нейтропенией и лихорадкой рекомендована терапия, приведенная в таблице 1. Тетрациклины, используемые для лечения нейтропии, вызванной *Ehrlichia canis*, также способны контролировать развитие вторичных инфекций. Рекомендация доксицилина основана на том, что он причиняет меньше беспокойства кишечной флоре, чем тетрациклин или окситетрациклин. В любом случае заболевшее животное нуждается в постоянном наблюдении, чтобы была возможность вовремя предотвратить ухудшение состояния. Для этих же целей необходимо иметь под рукой средства парентеральной терапии. Если у животного гиповолемия, рвота или у него имеются повреждения слизистой кишечника, то оральная терапия явно не подходит.

Эмпирическая противогрибковая терапия редко используется при лечении кошек или собак. Если нейтропения и соответствующая антибактериальная терапия продолжаются свыше 10 дней, то фекалии животного следует подвергнуть цитологическому анализу на предмет обнаружения бурного роста *Candida spp.*, особенно в том случае, когда использовались те антибактериальные препараты, которые способны воздействовать на устойчивость кишечной флоры (например амоксициллин, цефокситин, метронидазол).

Терапия для выявленных инфекций

Данная терапия должна состоять из бактериальных антибиотиков, выбор которых осуществляется по результатам тестов на восприимчивость. При выборе между вну-

тривенным или оральным способами приема лекарств следует руководствоваться теми же соображениями, которые обсуждались при изложении эмирической терапии. Подвергалась обсуждению и длительность терапии при лечении животных с бактериемией, не имеющей локализации в других органах. Терапия для лечения пневмонии, мочевыводящих путей и инфекции мягких тканей должна продолжаться не менее 7 дней, пока количество нейтрофилов не достигнет уровня как минимум $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1000 мкл) и не произойдет устранения всех клинических симптомов. Даже после восстановления количества нейтрофилов течение инфекции может ухудшиться, а воспаление обостриться. Однако этого не должно произойти, если антимикробные средства были подобраны правильно. О том, что делать в случае продолжения лихорадки, мы уже говорили.

Амфотерицин В подходит для лечения такой инфекции, как *Aspergillus spp.* Кроме того, он может использоваться при терапии системного кандидоза. Для этой же цели годятся кетоконазол и итраконазол. Кишечный кандидоз лечится нистатином, кетоконазолом или итраконазолом, а мочевыводящей системы — флуконазолом, однако последнее средство стоит весьма дорого.

Литература

- Abrams-Ogg ACG, Kruth SA: Infections associated with neutropenia in the dog and cat. In: Prescott JF, Baggot JD, eds: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*, 2nd ed. Ames, IA: Iowa State University Press, 1993, p 378. *A review of the causes and treatment of neutropenia and associated infections in dogs and cats with references to human medical literature.*
- Catalfamo JL, Dodds WJ: Hereditary and acquired thrombopathias. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18:185, 1988. *A review of platelet dysfunction including the effects of antimicrobial agents.*
- Couto CG: Management of complications of cancer chemotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:1037, 1990. *A discussion of diagnosis and therapy of infections complicating neutropenia in veterinary cancer patients.*
- Kunkle GA, Sundlof S, Keisling K: Adverse effects of oral antibacterial therapy in dogs and cats: An epidemiologic study of pet owners' observations. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:46, 1995. *A study of the adverse effects of oral antimicrobial agents in dogs and cats with various disorders.*
- Legendre AM: Antimycotic drug therapy. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 327. *A review of antimycotic drugs and treatment guidelines for specific fungal infections.*
- Matus RE: Chemotherapy of lymphoma and leukemia. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 452. *A description of the chemotherapy protocol for lymphoma for which we are currently using oral antimicrobial prophylaxis.*
- Reller LB: What the practicing physician should know about blood cultures. In: Koontz F, ed: *Blood Culture Controversies-Revisited*. Iowa City, IA: American Society of Microbiology Audioconference, 1994, p 1. *A review of the diagnosis by blood culture of bacteremia and fungemia in humans.*
- Turk J, Fales W, Miller M, et al: Enteric *Clostridium perfringens* infection associated with parvoviral enteritis in dogs: 74 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc* 200:991, 1992. *A retrospective study of necropsy accessions documenting clostridial proliferation in the intestinal tracts of dogs with parvoviral enteritis.*
- Weiss DJ: Leukocyte disorders and their treatment. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 452. *A comprehensive review of the causes and management of neutropenia in the dog and cat.*
- Wilkins B, Sullivan P, McDonald TP, et al: Effects of cephalothin, cefazolin, and cefmetazole on the hemostatic mechanism in normal dogs: Implications for the surgical patient. *Vet Surg* 24:25, 1995. *A study investigating the effects of three cephalosporin antibiotics on platelet function and coagulation in dogs.*

Лечение сепсиса

ЭЛИЗАБЕТ М. ХАРДИ

Поиски новых средств лечения бактериальных инфекций сталкиваются со множеством проблем. Терапевтические средства, ставящие своей целью блокировать эндотоксин, хорошо выполняют свою работу, однако отнюдь не способствуют увеличению жизни стареющей человеческой популяции. Лекарства, которые блокируют воспалительные медиаторы, иногда вызывают увеличение смертности, что можно объяснить подавлением ими иммунной системы. Эти и им подобные роковые казусы заставляют исследователей более детально изучать больных сепсисом, чтобы доскональнее понять, как усилить иммунный ответ организма на вторгшуюся в него инфекцию. Текущие терапевтические рекомендации на удивление традиционны: принимать антибиотики, обеспечивать надлежащую поддержку сердечно-сосудистой деятельности, увеличивать снабжение тканей кислородом,

защищать организм от кислородных радикалов, удалять очаг инфекции и лечить заболевания отдельных органов. На этом фоне даже такой метод, как усиленное очищение организма от эндотоксинов без воздействия на каскад воспалений, может показаться многообещающим.

В случае сепсиса самым главным является оперативность его распознавания и лечения. 92% людей, лечение которых началось своевременно, выжили. Из пациентов, у которых возникал септический шок, а гипотония сохранялась несмотря на адекватную инфузионную реанимацию, выживало 54%. Недавнее исследование, проведенное на собаках, показало, что благодаря только двум из четырех клинических критериев (см. таблицу 1) при диагностировании сепсиса удается добиться 97%-ной чувствительности и 64%-ной специфичности. Второе исследование на собаках и кошках продемонстрировало, что уровень рН

Таблица 1. Критерии, указывающие на наличие сепсиса у собак

Что измеряется	Полученные результаты
Температура тела	< 38 °C, > 39 °C
Пульс	> 120 ударов в минуту
Частота дыхания	> 20 раз в минуту
Количество лейкоцитов или диапазон нейтрофилов	> 3%

менее 7,2, РСО₂ свыше 55 мм Нг, концентрация глюкозы менее 50 мг/дкл и концентрация соли молочной кислоты свыше 5,5 ммоль/л в образце брюшной жидкости обладают чувствительностью от 71 до 86% и 100%-ной специфичностью при диагностировании бактериального перитонита по сравнению с небактериальным кровоизлиянием.

АНТИБИОТИКИ

Многочисленные медицинские исследования продемонстрировали, что чем раньше начинается прием нужных антибиотиков, тем больше у пациента шансов остаться в живых. При лечении перитонитов один антибиотик оказывается таким же эффективным, как комбинированные препараты, если только он уничтожает *Bacteroides spp.* и *Enterobacteriaceae*. Для пациентов с сепсисом ввиду измененной фармакокинетики зачастую бывают необходимы повышенные дозы. Оптимальный режим терапии пока не установлен, однако дозировки тех препаратов, которые традиционно использовались при лечении сепсиса, претерпели значительные изменения (см. таблицу 2). В процессе уничтожения микроорганизмов некоторые антибиотики в той или иной степени способствуют высвобождению эндотоксинов, что — и это показали ретроспективные исследования на людях — может причинить вред. Когда остальные факторы уравновешены, лечение пациентов с септическими травмами подобного рода антибиотиками (азтреонам, цефтазидимин, цефотаксин натрия) приводит к более высокой смертности, чем лечение антибиотиками, не допускающими высвобождения эндотоксинов. Поэтому антибиотиков первого рода следует избегать — по крайней мере до тех пор, пока продолжающиеся научные исследования не установят истину.

Два микроорганизма заслуживают специального упоминания. Во-первых, ведутся споры по поводу того, является ли *Enterococcus* сильным патогеном при внутрибрюшной инфекции. Было обнаружено, что наличие *Enterococcus* в организме человека при внутрибрюшной инфекции является верным признаком того, что лечение потерпит неудачу. Вероятно, это происходит потому, что у старых пациентов данная бактерия представляет собой сильный патоген, местом происхождения которого является толстый отдел кишечника. Поэтому при лечении перитонита у таких пациентов следует использовать препараты, эффективные против устойчивых грамположительных микроорганизмов. Вторая проблема связана со стрептококками группы G, которые вызывают у собак синдром токсического шока. Неправильное лечение энрофлоксацином может сыграть роковую роль в быстром развитии заболевания. Собакам с подобным синдромом (некротизирующим фасцитом, респираторными нарушениями) следует назначать бета-лактамы или макролидные антибиотики.

Таблица 2. Дозировка анитриаенных антибиотиков для лечения сепсиса у кошек и собак

Лекарство	Доза (в/в)
Ампициллин	20–40 мг/кг каждые 6–8 часов
Ампициллин-сульбактам	20 мг/кг каждые 6 часов
Тикарциллин-клавулановая кислота	40–50 мг/кг каждые 6–8 часов
Цефазолин	20–25 мг/кг каждые 4–8 часов
Цефокситин	30 мг/кг каждые 5 часов
Цефотетан	30 мг/кг каждые 5–8 часов
Имипенем	0,7–1,1 мг/кг каждые 8 часов
Ванкомицин	15 мг/кг каждые 6 часов
Гентамицин	6 мг/кг каждые 24 часа
Амикацин	20 мг/кг каждые 24 часа
Энрофлоксацин	5–20 мг/кг каждые 12 часов
Метронидазол	15 мг/кг каждые 12 часов
Клиндамицин	11 мг/кг каждые 12 часов

ПОДДЕРЖАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

При сепсисе для поддержания объема в сосудах без сопутствующего отека тканей обычно используются коллоиды (см. таблицу 3). При этом гидроксипропиловый крахмал (ГЭК) имеет преимущество перед всеми другими коллоидами, включая альбумин человека. Он предотвращает коагуляцию эндотелиальных клеток и уменьшает плазменную концентрацию растворимых молекул у пациентов с сепсисом. Кроме того, он улучшает висцеральную перфузию. Кошки и собаки реагируют на ГЭК по-разному. У кошек большие дозы ГЭК вызывают рвоту и гипотонию, поэтому болюсные объемы препарата необходимо вводить постепенно. После первоначальной реанимации кошкам требуется 0,5–1,5 мл/кг препарата в час в течение 1–2 дней, в результате чего капилляры быстро закрываются, приводя к увеличению объема кровотока. Собаки более толерантны к быстрому введению ГЭК, однако им требуется больше времени для восстановления целостности сосудов, поэтому рекомендуемая доза — 0,8–1 мл/кг в час на протяжении 3–4 дней.

Если восстановление объема кровотока не решает проблемы гипотонии, то для повышения кровяного давления пациентам с сепсисом назначают инотропные и сосудосуживающие препараты. Однако специалисты спорят по поводу момента начала данной терапии — до возникновения гипотонии или уже тогда, когда она имеется в наличии — и по поводу того, какой из препаратов следует использовать первым. Как и допамин, добутамин увеличивает снабжение кислородом всех тканей тела, а норэпинефрин улучшает висцеральную утилизацию кислорода (см. таблицу 3). Хотя эпинефрин гарантированно повышает кровяное давление, при сепсисе он вызывает усиление лактатного ацидоза, поэтому к нему следует прибегать лишь в крайних случаях.

НАСЫЩЕНИЕ ТКАНЕЙ КИСЛОРОДОМ

При лечении сепсиса необходимо обеспечивать оптимальное снабжение тканей кислородом. Эта цель достигается благодаря максимально возможному улучшению функционирования сердечно-сосудистой системы, обеспечению эритроцитами или гемоглобином для транспортировки кислорода, увеличению вдыхаемой концентрации кислорода и предотвращению развития микротром-

Таблица 3. Примеры терапии при лечении сепсиса у кошек и собак

Цель	Препарат или лечение	Доза	Комментарии
Устранить инфекцию	Антибиотики, хирургия	См. таблицу 2	Продолжайте применение антибиотиков, пока количество лейкоцитов не восстановится до нормы
Восстановить объем крови в сосудах	Заместительная терапия кристаллоидами Гидроксиэтиловый крахмал	Необходимая для реанимации, затем до 15 мл/кг/ч в/в Необходимая для реанимации, затем до 15–30 мл/кг/24 ч в/в	Если использовались коллоиды, сократить на 40–60% Реанимировать болюсно в дозе 5 мл/кг, кошкам вводить медленно (см. текст)
Нормализовать уровень глюкозы и кислотно-щелочной баланс	Декстроза, калий, кальций, магний	По мере необходимости	
Увеличить сердечный выброс	Добутамин	5–10 мкг/кг/мин (собака), 2,5–5 мкг/кг/мин (кошка)	Использовать в начале сепсиса
Повысить кровяное давление	Норэпинефрин	0,5–1 мкг/кг/мин	Защитить ЖКТ после восполнения объема
Максимальная доставка кислорода	Уплотненные эритроциты или заменитель гемоглобина вдыхаемого кислорода	Добиться гематокрита > 25%, гемоглобина > 10 г/дкл; 4–8 часов 100%-ного кислорода, затем 40%-ного кислорода	Продолжать до излечения сепсиса
Предотвратить образование микротромбов	Гепарин	100 МЕ/кг п/к каждые 8 часов	
Восстановить уровень протеинов плазмы крови	Свежезамороженная плазма	Поддерживать альбумин > 2 г/дкл	
Удалить свободные радикалы	Дефероксамин	5–15 мг/кг в/в	Вводить медленно, контроль гипотонии
Защитить слизистую кишечника	Раннее кишечное кормление	Начать с 2–5 мл жидкого питания каждые 4–6 часов	Установить еюностомическую трубку, если наблюдается регургитация
Лечение илеуса	Назогастральная аспирация Метоклопрамид	Аспирировать каждые 4–6 часа 0,2–0,5 мг/кг каждые 6–8 часов, 0,01–0,02 мг/кг/ч в/в	Проводить как можно раньше, не опоздать
Лечение респираторных заболеваний	Использовать респиратор	0,1 г/кг в/в	Объем и давление крови нормализуются первыми
Лечение олигурии	Маннитол Допамин Фуросемид	1–3 мкг/кг/мин 1 мг/кг/ч в/в за 4 часа	Использовать с фуросемидом

бов (см. таблицу 3). Для животных с сепсисом это может оказаться не очень хорошо. Интенсивная инфузионная терапия может привести к отеку легких и тканей. Эта проблема горячо обсуждается, и до тех пор пока не достигнуто соглашение, ветеринарные врачи могут заблуждаться относительно побочных эффектов данного лечения. Участники недавнего круглого стола пришли к выводу, что концентрация гемоглобина должна превышать 10 г/дкл у людей, внутрисосудистый объем которых уже приведен в норму. Этот уровень должен соответствовать как минимум 20% значению гематокрита, хотя многие ветеринарные врачи доводят эту цифру до 25%. Изучение зараженных сепсисом мышей может помочь разобраться в проблеме последствий обогащения тканей кислородом. Мыши, которых подвергали кратковременной гипероксии (то есть 4–8 часов они дышали чистым кислородом), демонстрировали улучшение выживаемости в краткосрочный период, однако это никак не отражалось на их отдаленном будущем. Если же 8 часов они дышали 100%-ным кислородом, а затем еще 5 дней 40%-м, то у них улучшалось функционирование кишечного барьера, уменьшалась миграция бактерий и повышалась выживаемость в долгосрочный период времени.

Проводится интенсивное изучение того, как предотвращать или своевременно обнаруживать образование микротромбов, поскольку именно загадка тромбоза является главным препятствием на пути предотвращения многочисленных дисфункций внутренних органов. У зараженных сепсисом крыс одновременное введение гепа-

рина и антитромбина III предотвращало тромбоцитопению, уменьшало поражение органов и способствовало улучшению выживаемости. Однако антитромбин III слишком дорогостоящий, поэтому есть смысл заменять его гепарином (см. таблицу 3) или плазмой.

Пока еще не определен наилучший способ измерения степени снабжения кислородом больных сепсисом. PCO_2 слизистой желудка и pH_i являются чувствительными индикаторами, однако на пути их широкого распространения стоят определенные методологические проблемы. Недавно созданный волоконно-оптический диоксидно-углеродный сенсор (Паратренд 7), вводимый непосредственно в слизистую оболочку, может позволить проводить продолжительный мониторинг. В любом случае при использовании нынешних технологий главной целью является слежение за тем, чтобы у собак уровень pH_i превышал 7,25.

Для общего измерения перфузии (она должна быть равна или быть меньше 2,5 ммоль/л) часто используется лактат крови. Проблема с измерением лактата состоит в том, что больные сепсисом при утилизации кислорода выделяют и окисляют пируват гораздо быстрее, чем здоровые. Побочным эффектом увеличения количества пирувата является усиление производства лактата.

Таким образом, молочный ацидоз может быть вызван или ухудшением снабжения кислородом, или измененным метаболизмом.

Если предприняты надлежащие меры для максимально возможного улучшения снабжения кислородом, то

метаболический ацидоз или высокое содержание лактата могут являться результатом метаболических изменений.

КИСЛОРОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Усиленное производство свободных радикалов, образующихся при распаде молекул кислорода, играет огромную роль в патофизиологии сепсиса. У выживших выявлен более высокий потенциал антиоксидантов плазмы, чем у погибших, что указывает на решающую роль свободных радикалов. Доказано, что раннее назначение антиоксидантов оказывает самое благоприятное влияние на выживаемость лабораторных животных. Введение дефероксамина в самом начале лечения сепсиса также может оказаться весьма эффективным (см. таблицу 3). Другими препаратами, способствующими элиминации свободных радикалов из организма являются аллопуринол, маннитол, диметил сульфоксид, гидрохлорид хинакрин, кортикостероиды и аденозин.

УНИЧТОЖЕНИЕ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

Удаление очага сепсиса может производиться с помощью хирургической очистки, иссечения или дренажа. Выраженная абдоминальная контаминация может потребовать операции на открытой полости или повторного дренажа. В гуманной медицине подкожное дренирование абсцессов при компьютерной томографии или ультразвуковом обследовании уже вошло в практику. Однако этот метод имеет определенные ограничения при применении на собаках, поскольку у них отсутствует тенденция к возникновению брюшных абсцессов. У кошек подобные абсцессы встречаются гораздо чаще, но в грудной клетке, поэтому их безопаснее удалять при открытополостной операции.

ДИСФУНКЦИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

У больных сепсисом встречаются многочисленные дисфункции внутренних органов, что происходит в результате накопления микроциркуляторных инсультов. Для успешного излечения сепсиса необходимо понять причины этих инсультов и научиться бороться с ними. В настоящее время врачи должны как можно быстрее выявлять и бороться с дисфункциями внутренних органов. Сейчас уже признано, что несостоятельность пищеварительного канала является «триггерным» механизмом для развития других проблем внутренних органов. Это происходит в результате миграции бактерий и высвобождения эндотоксина. Подобным же образом несостоятельность легких (которая может быть вызвана аспирационной пневмонией, легочной тромбоэмболией или синдромом дисфункции дыхательной системы) может послужить началом целого ряда заболеваний, вызванных недостаточным снабжением кислородом. У собак с перитонитом наблюдаются поражение ЖКТ, панкреатит и респираторная недостаточность. В конечном счете все это может привести и к почечной недостаточности. Кстати, у кошек с сепсисом респираторная недостаточность возникает раньше.

Раннее начало энтерального кормления способно предотвратить дисфункцию желудочно-кишечного тракта. При этом нет необходимости вводить большое количество жидкого питания, поскольку даже в небольших дозах оно окажет защитный эффект. Ввиду того, что у животных часто наблюдается рвота или регургитация, питательные трубки следует устанавливать в тонком кишечнике. Мож-

но использовать как еюностомические, так и гастроеюностомические трубки, однако последние являются более дорогостоящими.

Корма должны содержать глутамин и клетчатку для поддержания целостности слизистой оболочки кишечника. У больных сепсисом часто возникают проблемы с кишечной абсорбцией, поэтому необходимы питательные растворы, в состав которых входят пептиды. Энтеральное питание не следует прерывать даже при возникновении панкреатита, поскольку считается, что введение корма через питательную трубку, установленную ниже поджелудочной железы, способствует ее излечению.

Рвота и тошнота способны привести к респираторной недостаточности. В этом случае использование назогастральной аспирационной трубки позволит удалять содержимое желудка прежде, чем может случиться его вдыхание.

Для предотвращения илеуса можно использовать метоклопромид. Для облегчения состояния собак с сепсисом с дисфункцией легких ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст. при комнатной атмосфере, $Paco_2 > 60$ мм рт. ст.) или респираторное истощение, следует воспользоваться респиратором, причем надо сделать это в самом начале заболевания, не дожидаясь обострения респираторной недостаточности.

ФИЛЬТРАЦИЯ КРОВИ И СВЯЗЫВАНИЕ ЭНДОТОКСИНОВ

После неудачи с клиническим испытанием медиаторных блокаторов некоторые исследователи вернулись к старой идее: поскольку эндотоксин и другие продукты жизнедеятельности бактерий инициируют целый каскад воспалительных явлений, то следует просто избавлять организм от этих продуктов и тем самым предотвращать их вредоносный эффект. В большинстве экспериментов использовалась гемофильтрация с особо чувствительными фильтрами, однако одно исследование показало, что можно добиться существенного очищения организма от эндотоксина благодаря внутривенному вливанию липидов (интралипид, 1 г триглицерида/кг). Липиды связывают эндотоксин, после чего он очищается в клетках печени, в то время как несвязанный эндотоксин пожирается макрофагами. При исследовании на крысах было достигнуто повышение выживаемости, что объяснялось сокращением высвобождения медиаторов.

Литература

- Bolt J, Muller M, Heesen M, et al: Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 24:385, 1996. *One study examining the role of hydroxyethyl starch in septic patients; also reviews the topic.*
- Gennari R, Alexander JW: Effects of hyperoxia on bacterial translocation and mortality during gut-derived sepsis. *Arch Surg* 131:57, 1996. *Defines the role of oxygen supplementation in the prevention of gut organ failure.*
- Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al: Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 224:97, 1996. *Defines the cause of lactic acidosis during sepsis.*
- Hauptman JG, Walshaw R: Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in the dog. *Proceedings of the sixth annual ACVS Symposium, San Francisco, 1996, p 26. Defines the utility of clinical criteria for the diagnosis of sepsis.*
- Kirby R: Synthetic colloids. *Proceedings of the fifth IVECC Symposium, San Antonio, 1996, p 884. Describes the various colloids*

and outlines the differing responses of septic dogs and cats to colloid therapy.

Miller CW, Prescott JF, Mathews KA, et al: Streptococcal toxic shock syndrome in dogs. J Am Vet Med Assoc 209:1421, 1996. *A description of Streptococcal toxic shock in seven dogs.*

Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, et al: Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. J Exp Med 182:267, 1995. *Examines the effect of infusing a lipid emulsion after cecal ligation and puncture in rats.*

Sibbald WJ, Vincent JL: Roundtable conference on clinical trials for the treatment of sepsis. Crit Care Med 23:394, 1995. *Review of*

current therapies for human sepsis, ranking them according to the scientific evidence supporting their use.

Swann H, Hughes D: Use of abdominal fluid pH, pO₂, pCO₂, [glucose], [lactate] to differentiate bacterial peritonitis from non-bacterial causes of abdominal effusion in dogs and cats. Proceedings of the fifth IVECC Symposium, San Antonio, 1996, p 884. *Defines the criteria for the diagnosis of bacterial peritonitis.*

Yang S, Hauptman JG: The efficacy of heparin and antithrombin III fluid-resuscitated cecal ligation and puncture. Shock 2:433, 1994. *Heparin and antithrombin III infusion was associated with reduced organ failure in septic rats.*

Поражения глаз при системных инфекционных заболеваниях

БРАЙАН К. ДЖИЛДЖЕР

Давно известно, что глаза — зеркало души. Но на самом деле их можно считать и «зеркалом тела», поскольку именно через глаза опытный клиницист может непосредственно наблюдать сосудистое и внеклеточное пространство. В здоровых глазных сосудах происходит фильтрация инфекционных микроорганизмов из кровотока. Подобное обстоятельство в совокупности с тем, что глаза являются высокочувствительным органом, может объяснить тот факт, почему они зачастую первыми из всех остальных органов вступают в борьбу с системными инфекциями.

Изучение состояния глаз является важнейшим диагностическим средством при оценке состояния заболевшего животного, поэтому оно должно быть неременной частью каждого обследования. Для более полного анализа врач должен правильно интерпретировать симптомы поражения глаза. Например, он обязан отличать конъюнктивную гиперемию от инъекции эписклеральных сосудов, которое вызывается глаукомой. Умелое использование тонометра, офтальмоскопа и других приборов повышает точность диагноза.

Лечение заболеваний глаз, возникающих в результате системных инфекций, — это в первую очередь лечение самих инфекций и уже потом воспаления глаз. Подобное воспаление является вторичной реакцией организма и отнюдь не связано с какими-либо специфическими инфекциями, которые могут повредить зрению.

Для лечения внутриглазного воспаления часто используются стероидные и нестероидные препараты. Мидриатические лекарства (например, атропин, тропикамид) применяются для облегчения внутриглазной боли (вследствие паралича ресничной мышцы), предотвращения адгезии и других внутриглазных осложнений (таблица 1).

КОНЬЮНКТИВИТ (таблица 2)

Вирус чумы собак

Вирус чумы собак, который в основном поражает молодых собак, способен вызывать кратковременный конъюнктивит, сопровождаемый слизисто-гнойными истечениями из субконъюнктивальных мешков и носовой полости.

За конъюнктивитом обычно следуют апатия, анорексия и неврологические симптомы, состоящие из фокальных судорожных приступов и прогрессирующего пареза. В нетапетальном глазном дне можно наблюдать хорошо заметные поражения серебристо-желтого цвета, вызванные локальным ретинитом. Серые, гипорефлективные с гиперпигментированным кольцом поражения при ретините или ретинохороидите изредка можно наблюдать и в тапетальном дне. Хронические поражения могут проявляться в виде гиперрефлективных дисков, что является признаком ретинального рубцевания. Может возникать и оптический неврит, который впоследствии приводит к мидриазу и слепоте. Диагностическое тестирование вируса чумы собак состоит из конъюнктивного цитологического исследования (идентификация внутрицитоплазматических телец-включений и проведение реакции иммунофлюоресценции) и серологического исследования (проведение реакции иммунофлюоресценции) как сыворотки, так и спинномозговой жидкости.

Герпесвирус кошек

Герпесвирус кошек (вирус ринотрахеита кошек) может вызывать воспаление до 80% поверхности глаза. Большинство кошек заболевают в начале жизни. У молодых особей он постепенно приводит к конъюнктивиту и риниту, которые могут проходить самостоятельно приблизительно за 21 день. У взрослых кошек герпесвирус может вызывать хронический конъюнктивит и патогномический дендритный кератит. Диагностика подобного состояния должна основываться на истории болезни, клинических симптомах и цитологическом исследовании смыва с конъюнктивы глаза. Диагностические тесты, использующие полимеразную цепную реакцию, весьма чувствительны, а потому наиболее подходят для подтверждения герпесвирусной инфекции, хотя бессимптомные кошки-носители тоже могут давать положитель-

ную реакцию на этот тест. Лечение конъюнктивита паллиативно и предусматривает использование широкого спектра антибиотиков (например, окситетрациклина), предотвращающих развитие вторичной инфекции. Лечение тяжелой формы кератита, вызванного герпесвирусом, проводится специфическими противовирусными препаратами (трифлуридином, вироптиком), что будет обсуждаться в дальнейшем.

К числу других, менее распространенных инфекций, вызывающих конъюнктивит, относятся хламидиоз (*Chlamydia psittaci*) и микоплазмоз (*Mycoplasma felis*). Вызванный ими конъюнктивит аналогичен тому, который вызывается герпесвирусом. Диагноз ставится на основе цитологического исследования смыва с конъюнктивы глаза с последующим культивированием данного микроорганизма. Внутрицитоплазматические тельца-включения, находящиеся в эпителиальных клетках конъюнктивы, могут наблюдаться вместе с хламидиями. Местное применение окситетрациклина (террацимина) эффективно для уничтожения обоих микроорганизмов.

РОГОВИЦА

Инфекционный гепатит собак

Примерно у 20% собак, выздоравливающих после инфекционного гепатита (аденовирус 1-го типа), развивается отек роговицы, который случается внезапно и, как правило, быстро проходит. Ему может предшествовать или его может сопровождать умеренный передний увеит. Изредка он случается и после вакцинации аденовирусом 1-го (0,4%) или 2-го типа.

Особенно чувствительны к этому афганские борзые. Отек роговицы обычно проходит сам собой, однако для лечения увеита полезно воспользоваться местными противовоспалительными препаратами (см. таблицу 1).

УВЕИТ

Пятнистая лихорадка Скалистых гор

Пятнистая лихорадка Скалистых гор (ПЛСК), вызываемая *Rickettsia rickettsi* и передаваемая клещами, прежде всего является заболеванием, влекущим за собой инфекцию сосудистого эндотелия и перителлиальной гладкой мускулатуры. Такие поражения глаз, как субконъюнктивное кровоизлияние, гифема, передний увеит, петехии на роговице, отек роговицы и окологосудистый воспалительный клеточный инфильтрат, вызваны именно этой сосудистой инфекцией. Данные симптомы являются умеренными и устраняются системным назначением тетрациклина.

Таблица 1. Неспецифическая терапия для лечения воспалительных заболеваний глаза

	Доза
Стероидные офтальмологические препараты местного действия	
Преднизона ацетат 1,0%	2–4 раза в день
Дексаметазона гидрохлорид 0,1%	2–4 раза в день
Нестероидные офтальмологические препараты местного действия	
Флупироксен натрия 0,03%	2–4 раза в день
Супрофен 1%	2–4 раза в день
Диклофенак 0,1%	3 раза в день
Мидриатические препараты	
Атропин 1%	Каждые 24 часа
Тропикамид 0,05%	4 раза в день

Диагноз может подтверждаться серологическими тестами (микроиммуофлуоресценция).

Эрлихиоз

Поражения глаз при эрлихиозе (*Ehrlichia canis*) сходны с симптомами ПЛСК, однако протекают более выраженно и имеют более широкое распространение. Передний увеит, гифема, серозное и экссудативное отслоение сетчатки, хориоретинит и окологосудистая экссудация на роговице — вот наиболее типичные симптомы инфекции *E. canis*. Поражение глаз является результатом воспаления сосудов или тромбоцитопении. Диагноз ставится на основании серологических тестов (непрямой антителный флюоресцентный тест или иммуноферментный анализ, ИФА).

Вирус *E. platys*, вызывающий инфекционную тромбоцитопению у собак, способен быть причиной и переднего увеита. Другие характерные проявления данной инфекции — это тромбоцитопения, анемия, тромбоцитарные тельца-включения и повышение сывороточного титра (ИФА). Лечение обоих типов *Ehrlichia* включает в себя обычные глазные противовоспалительные средства и назначение тетрациклина.

Вирус лейкемии кошек

Роль, которую вирус лейкемии кошек (ВЛК) играет в возникновении увеита, остается предметом обсуждений. Пока неизвестно — то ли данный вирус непосредственно вызывает увеит, то ли у больных лейкемией кошек увеит бывает вызван соответствующим заболеванием лимфомы. Считается, что патологическая реакция зрачка на свет, называемая синдромом «судорожного зрачка», вызвана ВЛК-инфекцией. Другие поражения глаз (гифема, ретиальное кровоизлияние, передний увеит) могут не являться непосредственным следствием данной инфекции, но, вполне вероятно, вызываются спровоцированной ею анемией или вторичными инфекциями.

Вирус иммунодефицита кошек

Вирус иммунодефицита кошек может вызывать такие первичные поражения глаз, как передний увеит, глаукома или воспаление плоской части ресничного тела (планит). Чаще всего встречается передний увеит, состоящий из воспалительной гиперемии стекловидного тела, периферическая гиперемия радужки и гипотония. Планит встречается реже и проявляет себя в виде белой, пятнистой инфильтрации в передней части стекловидного тела глаза. Неспецифическое лечение воспаления глаз у кошек состоит из местного применения кортикостероидов.

Инфекционный перитонит кошек

Инфекционный перитонит кошек (ИПК) вызывается коронавирусом. Некоторые клинические формы являются общепризнанными (выпотная, невыпотная и смешанная). Поражения глаз обычно наблюдаются при невыпотной форме, причем они, поначалу могут протекать и без других системных клинических симптомов. Пиогранулематозный увеит является типичным примером такого заболевания. На первой стадии он состоит из ретиального васкулита, отслоения сетчатки с экссудативным субретиальным отделяемым и ретиального кровоизлияния. Передние сегментарные поражения могут состоять из выраженной воспалительной гиперемии стекловидно-

Таблица 2. Системные инфекционные заболевания, проявляющиеся поражениями глаз

Симптомы	Заболевания	Диагностика
Собаки		
Конъюнктивиты	Чума собак	ИФА при цитологическом исследовании конъюнктивы, серологические тесты
Отек роговицы	Инфекционный гепатит собак	Серологические тесты
Увеит	Инфекционный гепатит собак	Серологические тесты
	Бруцеллез	
	Лептоспироз	
	Бластомикоз	Серологические (ИАГ) и цитологические исследования
	Кокцидиоидомикоз	Серологические (РСК) и цитологические исследования
	Токсоплазмоз	Серологический тест (ELISA)
	Лейшманиоз	Серологический тест
	Пятнистая лихорадка Скалистых гор	Серологический тест (микроиммунофлуоресценция)
	Эрлихиоз (<i>E. canis</i>)	Серологический тест (ИФА)
	Циклическая тромбоцитопения (<i>E. platys</i>)	Серологический тест (ИФА)
	Дирофиляриоз	Тест Кнотта, ELISA
Ретиниты, хориоретиниты	Бластомикоз	ИАГ, цитологическое исследование
	Гистоплазмоз	Серологический тест (РСК)
	Криптококкоз	Цитологические и серологические исследования
	Кокцидиоидомикоз	Серологические (РСК) и цитологические исследования
	Токсоплазмоз	Серологические тесты
	Лейшманиоз	Серологические тесты
	Пятнистая лихорадка Скалистых гор	Серологические тесты
	Эрлихиоз (<i>E. canis</i>)	Серологические тесты (ИФА)
	Прототекс	Цитология, культуральные исследования
	Аспергиллез	Цитологическое исследование
Кошки		
Конъюнктивиты	Герпесвирус кошек	Цитологические исследования (ПЦР)
	Хламидиоз	Цитологические исследования
	Микоплазмоз	Цитологические исследования
Кератит, отек роговицы	Герпесвирус кошек	Цитологические исследования (ПЦР)
Увеит	Вирус лейкемии кошек	
	Вирус иммунодефицита кошек	
	Инфекционный перитонит кошек	
	Бластомикоз	ИАГ, цитологические исследования
	Кокцидиоидомикоз	Серологический тест (РСК), цитология
	Токсоплазмоз	Серологические тесты (ELISA, IgM, IgG, антиген)
	Лейшманиоз	
Ретиниты, хориоретиниты	Инфекционный перитонит кошек	
	Бластомикоз	Серологические (ИАГ) и цитологические исследования
	Гистоплазмоз	Серологический тест (РСК)
	Криптококкоз	Цитологические и серологические исследования
	Кокцидиоидомикоз	Серологические (РСК) и цитологические исследования
	Токсоплазмоз	Серологические тесты

ИАГ — иммунодиффузия в агаровом геле; РСК — реакция связывания комплемента; ИФА — иммуноферментный анализ; ПЦР — полимеразная цепная реакция

го тела, кератического преципитата в виде «бараньего жира», гифем, гипопиона, миоза, отека радужной оболочки глаза и гипотонии. Диагностика ИПК ставится на основе клинических симптомов, повышенного содержания белка в сыворотке крови и тканевой биопсии (которая является неспецифической). Неоднократно диагноз ставился и методом исключения всех остальных причин или после некропсии. Лечение ИПК с поражением глаз является неспецифическим (см. таблицу 1).

Бластомикоз

Blastomyces dermatidis представляет собой грибок, который чаще всего поражает молодых собак, живущих в эндемичных районах. Примерно 30% собак, страдающих от системной бластомикозной инфекции, имеют соответствующие поражения глаз. Глазные симптомы бластомикоза таковы: передний увеит, блефароспазм, светобоязнь, эпифора, миоз, воспалительная гиперемия стекловидного тела, хориоретинит, субретинальная гранулема, воспаление зрительного нерва, эндофтальмит и вторичная глаукома. Надежнее всего диагноз бластомикоза можно поставить благода-

ря идентификации соответствующего микроорганизма в аспирационном материале, полученном из лимфатического узла или субретинального пространства, а также цитологического исследования кожных поражений. Кроме того, можно применить серологическое тестирование с использованием иммунодиффузии в агаровом геле. Для успешного лечения бластомикоза рекомендуется итраконазол, а для избавления от воспаления глаз можно прибегнуть к неспецифической терапии (см. таблицу 1). Если налицо эндофтальмит (то есть воспаление всего глаза) или вторичная глаукома, то стоит прибегнуть к энуклеации.

У кошек бластомикоз встречается реже, чем у собак. Однако кошки могут заражаться в эндемичных районах, и тогда наиболее распространенными симптомами будут одышка и хронический кашель. Ретинальные гранулематозные поражения у кошек встречаются чаще всего. Диагноз и лечение здесь такие же, как и для собак.

Криптококкоз

Криптококкоз — это системное грибковое заболевание, вызванное *Cryptococcus neoformans*. Как правило, зара-

жение происходит через дыхательные пути. При диссеминированном криптококкозе могут возникнуть и поражения глаз, причем наиболее часто встречающиеся признаки — это хориоретинит, гранулематозный ретинит, отслоение сетчатки и воспаление зрительного нерва. Хориоретинит имеет следующие типичные признаки: мультифокальные поражения в тапетальном глазном дне с темным центром, ясная периферия и темное периферийное кольцо («бычий глаз» или вид «мишени»). Другие клинические симптомы могут включать неврологические признаки (например, угнетение, судороги), вызванные менингоэнцефалитом. Диагноз ставится благодаря идентификации данного микроорганизма в субретинальной или спинномозговой жидкости, а также в жидкости, полученной из стекловидного тела. Возможно использование серологического тестирования (реакция латекс-агглютинации криптококкового антигена). Существует несколько отчетов, в которых сообщается об успешном лечении криптококкоза у кошек и собак кетоконазолом. Итраконазол или флуконазол тоже достаточно эффективны, причем они могут вызывать меньше побочных эффектов, чем кетоконазол. Быстрое уменьшение серологического титра может послужить основанием для благоприятного прогноза. Впрочем, для лечения подобного заболевания никаких иных средств, кроме общей антигрибковой терапии, не требуется.

Токсоплазмоз

Toxoplasma gondii представляет собой внутриклеточный кокциальный микроорганизм, которым чаще всего заражаются кошки. Впрочем, эта болезнь не является слишком распространенной. *T. gondii* также может инфицировать людей, собак и другие виды животных. У кошек токсоплазмоз способен вызывать передний увеит или хориоретинит. В некоторых отчетах сообщается о том, что именно токсоплазмоз является наиболее распространенной причиной, вызывающей увеит. Диагностика токсоплазмоза достаточно сложна. Можно воспользоваться тестом ELISA для выявления IgM, IgG или циркулирующих антигенов, специфичных для *T. gondii*. Титр антител, превышающий или равный 1:64 IgM или IgG, а также положительный результат теста ELISA при исследовании сыворотки, могут считаться признаками токсоплазмоза.

Роль токсоплазмоза в возникновении глазных заболеваний плохо изучена. Обычно увеит лечится неспецифическими средствами (см. таблицу 1), причем так продолжается до тех пор, пока не появляются признаки системного заболевания. После этого следует орально принимать клиндамицин (Антироб), но при этом соблюдать осторожность. Дело в том, что экспериментальные исследования показали — клиндамицин препятствует функционированию макрофагов и поэтому способен ухудшать течение заболевания. Более того, поскольку развитие токсоплазмоза у кошек носит циклический характер, эффективность клиндамицина остается под вопросом.

Лейшманиоз

Лейшманиоз вызывается простейшим микроорганизмом (*Leishmania donovani*), который распространен в районе Средиземноморья, а в США встречается весьма редко.

Системный лейшманиоз приводит к выраженному негранулематозному переднему увеиту, ретиниту, ретинальному кровотечению и отслоению сетчатки. Диагноз ставится на основании серологического тестирования и по характерным клиническим симптомам.

РЕТИНИТ-ХОРИОРЕТИНИТ

Гистоплазмоз

Histoplasma capsulatum — грибковый микроорганизм, вызывающий пневмонию у кошек и собак. При диссеминированном гистоплазмозе возникают мультифокальный ретинит и хориоретинит. Поражения глаз всегда имеют непосредственное отношение к системным нарушениям (одышка, кожные поражения, вялость). Диагноз ставится по результатам серологического анализа (реакция связывания комплемента) или идентификации данного микроорганизма при цитологическом исследовании. Кетоконазол, итраконазол или флуконазол дают положительный эффект при лечении гистоплазмоза.

Кокцидиоидомикоз

Coccidioides immitis — это почвенный грибок, найденный в пустыне на юго-западе США. Обычно он поражает легкие собак, вызывая пневмонию. При диссеминированном кокцидиоидомикозе могут возникать такие поражения глаз, как передний увеит, гранулематозный хориоретинит и эндофтальмит, а также отслоение сетчатки. Диагноз ставится по результатам серологического анализа (реакция связывания комплемента), идентификации микроорганизма в цитологических образцах и на основании гистологических картины. Воспаление глаз лечится с помощью неспецифических противовоспалительных препаратов, а системное инфицирование — кетоконазолом. Если глазная инфекция протекает тяжело и лечение оказывается неэффективным, может возникнуть необходимость в энуклеации.

Прототекоз

Prototheca zopfii и *P. wickerhamii* относятся к бесхлорофильным водорослям. Они вызывают прототекоз у собак. Системное заражение *Prototheca* приводит к диарее с кровью, прогрессирующей потере массы тела и угнетению. Поражения глаз при диссеминированном прототекозе прежде всего проявляются на задних сегментах глаза (стекловидное тело, сетчатка и сосудистая оболочка) и состоят из хориоретинита, отслоения сетчатки, ретинального кровотечения и, в некоторых случаях, панuveита-эндофтальмита. Диагноз ставится на основании идентификации данного микроорганизма в цитологических образцах (аспирация содержимого глаза, фекалии), культуры *Prototheca* и, наконец, гистопатологических данных. Лечение собак с диссеминированной формой прототекоза может проводиться различными антибиотиками или противогрибковыми препаратами (амфотерицин В и тетрациклин, кетоконазол, итраконазол, клотримазол), однако редко приводит к успеху.

Аспергиллёз

Распространители аспергиллёза могут вызывать поражение глаз — как правило, в виде панuveита и гранулематозного отслоения сетчатки. Кроме того, у собак по-

ражаются и верхние дыхательные пути. Диагностика проводится путем идентификации гифов с септами (нити грибки), выделенных из аспирационного материала глаза, на основании цитологического исследования, серологического анализа или гистологических особенностей. При лечении диссеминированного аспергиллёза амфотерицин В и кетоконазол приводят к ограниченному успеху.

Литература

- Brooks DE, Legendre AM, Gum GG, et al: The treatment of canine ocular blastomycosis with systemically administered itraconazole. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1:263, 1991. *A retrospective study describing a large number of cases of ocular blastomycosis and its treatment with itraconazole.*
- Davidson MG, Lappin MR, Rottman JR, et al: Paradoxical effect of clindamycin in experimental, acute toxoplasmosis in cats. *Antimicrob Agents Chemother* 40:1352, 1996. *A research paper of ocular toxoplasmosis describing treatment effects of clindamycin.*
- Davidson MG, Nasisse MP, Breitschwerdt EB, et al: Ocular effects of canine Rocky Mountain spotted fever. *J Am Vet Med Assoc* 194:777, 1989. *A retrospective study of ocular effects of RMSF with comparison to ehrlichiosis.*
- English RV, Davidson MG, Nasisse MP, et al: Intraocular disease associated with feline immunodeficiency virus infection in rats. *J Am Vet Med Assoc* 196:1116, 1990. *A retrospective study with excellent descriptions of FIV-induced uveitis with comparisons to other cases of feline uveitis.*
- Martin CL: Ocular infections. In: Greehe CE, ed: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1990, pp 197–214. *An excellent review of infectious ocular diseases.*

Вирус лейкемии кошек

Элис М. Вуло

ОБЩИЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Вирус лейкемии кошек (ВЛК*) представляет собой онкорнавирус типа С, принадлежащий к группе ретровирусов. Он способен передаваться как вертикальным, так и горизонтальным путем. Данный вирус может выделяться из организма множеством способов, чаще всего со слюной. В окружающей среде ВЛК является очень нестабильным, поэтому даже при самых благоприятных условиях живет всего несколько часов. Для заражения требуется очень тесный контакт между кошками. Сообщения о случаях заражения этим вирусом в популяциях кошек отличаются большим разнообразием, однако в среднем зараженными оказываются менее 3% сельских кошек и почти 30% городских, живущих более скученно. В практике автора наблюдалось очень немного кошек, зараженных ВЛК, поскольку в большинстве приютов таких кошек просто не принимают, а владельцы породистых кошек обзаводятся уже проверенными на отсутствие данного вируса животными и потом практически не позволяют им общаться с себе подобными. Хотя для предотвращения заражения ВЛК могут помочь прививки, эпидемиологические исследования показали, что с ростом вакцинации на первый план выходят другие факторы.

Заражение ВЛК может произойти самыми разными способами. Это зависит от множества факторов, включая возраст животного, состояние его иммунной системы и наличие иных заболеваний. Зачастую заражение происходит в результате вирулентности вирусной цепочки, а также продолжительности общения с вирусоносителем. У инфицированных кошек может развиваться регрессивная инфекция, приводящая к самоочищению организма и иммунитету (мимолетная инфекция), или прогрессивная инфекция, приводящая к устойчивой ви-

мии. В процессе инфицирования транскрибированная вирусная ДНК внедряется в геном клетки. Даже у кошек, зараженных мимолетной инфекцией, какое-то время могут сохраняться латентные (нереплицируемые) клетки, зараженные ВЛК. Через несколько месяцев, а то и лет, организм самостоятельно избавляется от этих латентно-инфицированных клеток. В течение этого срока все обычные диагнозы на ВЛК дают отрицательные результаты. Однако существует вероятность того, что в результате стресса данная инфекция может реактивироваться. Кроме того, у некоторых кошек, зараженных мимолетной инфекцией, впоследствии могут развиться лимфомы, дающие отрицательный результат на ВЛК.

Клинические симптомы и лабораторные результаты устойчивой ВЛК-инфекции хорошо изучены. Обычно заболевание приводит к прямому воздействию вируса на костный мозг (подавление костного мозга, миелопролиферативное заболевание) или лимфоидную ткань (лимфома), однако чаще всего оно вызывает вирусное подавление иммунитета, в результате чего любая болезнь может привести к летальному исходу. ВЛК также способен непосредственно воздействовать на нервную систему, вызывая при этом такие редкие симптомы, как периодическая анизокория или недержание мочи.

ДИАГНОСТИКА ВЛК

Какое именно тестирование на антигены следует применять?

Все ВЛК-тесты базируются на обнаружении вирусного антигена р27. Чем больше споров идет по поводу того или иного вида тестирования, тем совершеннее становятся его методы. За последнее время было создано много высоконадежных способов тестирования ВЛК-антигена. Какой из них выбрать для данного пациента, зависит от возможностей ветеринара, его знаний патогенеза ВЛК и того, как он повлияет на результаты анализа (таблица 1),

* В ветеринарии принято обозначение FeLV (Feline Leukemia Virus). — Прим. ред.

Таблица 1. Патогенез вируса лейкемии кошек

При инфицировании ВЛК реплицируется весьма своеобразным образом, что может повлиять на результаты тестирования и клинические симптомы каждой конкретной кошки.

СТАДИЯ 1: 2–4 дня

Репликация. В местной лимфоидной ткани (ретроглотовой, миндалинной, слизистой желудочно-кишечного тракта)
Клинические симптомы. Отсутствуют или слабая вирусная лихорадка

Статус ВЛК. В это время все тесты отрицательные

Прогноз. Большинство выздоравливают

СТАДИЯ 2: 1–14 дней

Репликация. Несколько циркулирующих лимфоцитов и одноядерных клеток (первичная вирусемия)

Клинические симптомы. Отсутствуют или слабые вирусные симптомы

Статус ВЛК. Тест ELISA (сыворотка) положительный, ПЦР может быть положительной (ИФА, слюна, слезная жидкость — отрицательный)

Прогноз. Большинство выздоравливают, возможна латентная стадия (6–30 месяцев)

СТАДИЯ 3: 3–12 дней

Репликация. Системные лимфоидные центры (зачаточные центры)

Клинические симптомы. Отсутствуют или вирусные симптомы от слабых до умеренных

Статус ВЛК. Тест ELISA (сыворотка) положительный, ПЦР положительная (ИФА, слюна, слезная жидкость — отрицательный)

Прогноз. Многие выздоравливают; в будущем возможна лимфосаркома

СТАДИЯ 4: 7–21 день

Репликация. Клетки ствола костного мозга, клетки эпителия

Клинические симптомы. Возможны все гематологические и системные симптомы, связанные с ВЛК

Статус ВЛК. Тест ELISA (сыворотка) положительный, ПЦР, ИФА костного мозга — результат положительный (периферическая кровь — ИФА положительный или отрицательный; слюна, слезная жидкость — отрицательный)

Прогноз. Вероятно развитие персистирующей инфекции

СТАДИЯ 5: 14–18 дней

Репликация. Костный мозг; общая вирусемия

Клинические симптомы. Возможны все гематологические и системные симптомы, связанные с ВЛК

Статус ВЛК. Тест ELISA (сыворотка) положительный, ПЦР, костный мозг и ИФА периферической крови — положительный; слюна, слезная жидкость — отрицательный

Прогноз. Постоянная вирусемия, выздоровление на этой стадии редко

СТАДИЯ 6: 28–? дней

Репликация. Вирусемия костного мозга, широко распространенная эпителиальная и лимфоидная репликация

Клинические симптомы. Все симптомы, связанные с ВЛК

Статус ВЛК. Тест ELISA (сыворотка), ПЦР и ИФА периферической крови, а также тест ELISA (слюна и слезная жидкость) могут быть положительными

Прогноз. Долговременный прогноз — гибель, причем 85% городских кошек умирают в течение 3 лет. В отдельных случаях и при хорошем ветеринарном уходе продолжительность жизни возрастает

количества уже протестированных кошек и возможной интерпретации результатов. В идеальном варианте каждая кошка должна пройти тестирование на ВЛК.

Американская ассоциация практикующих ветеринаров-фелинологов разработала руководство, в котором учитываются все возможные ситуации и даются советы, как и когда надлежит проводить тестирование животных (таблица 2). Однако практикующим ветеринарам все же следует исходить из собственного опыта и изучения состояния каждого конкретного пациента.

Каких кошек следует тестировать и каким образом это делать?

Тест на иммунофлюоресцентные антитела (ИФА) периферической крови считается «золотым стандартом» при

тестировании на ВЛК. Положительный результат подтверждает наличие ВЛК-инфекции в костном мозге и позволяет с большой долей вероятности предсказывать развитие постоянной инфекции.

Недостатки этого теста таковы: 1) он несколько менее чувствителен, чем иммуносорбентный тест связывания фермента (ELISA) периферической крови; 2) поскольку он может быть проведен только в хорошо оборудованной лаборатории, его результатов приходится ждать дольше; 3) естественно, что он стоит дороже остальных тестов на ВЛК. По этим причинам автор рекомендует использовать для обычного обследования (или предвакцинного тестирования) всех кошек (как здоровых, так и больных) самый чувствительный тест — ELISA, а тест ИФА — лишь для подтверждения положительных результатов первого тестирования или для оценки статуса ВЛК на основе образцов костного мозга.

Наборы ELISA для периферической крови обходятся дешевле, если одновременно используются для проведения множества тестов. Однако эти тесты зачастую оказываются технически ошибочными, хотя и выполняются высокопрофессиональным персоналом. Мембрана для теста ELISA намного надежнее, если используется только однократно. Некоторые данные позволяют предположить, что использование для тестирования цельной крови (не сыворотки или плазмы) может несколько повысить чувствительность некоторых тестов ELISA. Однако обломки клеток в некоторых системах тестирования способны давать ложноположительные результаты, поэтому цельная кровь должна быть использована только на том оборудовании, которое предназначено именно для ее анализа. Некоторые из этих систем имеют встроенный положительно-отрицательный контроль, поэтому любая техническая проблема или неточность перекрестных реакций немедленно становится очевидной. Одна из систем представляет собой комбинированное тестирование на ВЛК-ВИК, так что взрослая кошка может быть проверена сразу на оба вируса. Сравнительное исследование показало, что не существует принципиальной разницы в специфичности и чувствительности между четырьмя системами тестирования на антиген вируса ВЛК, поскольку во всех случаях и специфичность и чувствительность примерно равны 98%.

Но даже при высоком качестве нынешних систем тестирования следует принимать во внимание сферу распространения заболевания в обследованной популяции кошек.

Если эта сфера составляет только 1% в обычно здоровой популяции деревенских кошек, при надежности тестирования в 98%, то вероятность положительных результатов будет примерно равна всего 33%. Таким образом, два из трех положительных результатов, полученных при тестировании 100 здоровых кошек, оказываются ложными. По всей видимости, здоровую кошку никогда нельзя будет признать больной на основании одного-единственного положительного результата при ELISA-тестировании. Однако при использовании того же самого теста среди больной популяции кошек со сферой распространения ВЛК в 30% вероятность положительного результата будет составлять 99,7%.

Если тест ELISA для периферической крови дает положительный результат, то для подтверждения наличия инфекции и определения ее стадии следует прибегнуть к

Таблица 2. Рекомендации для тестирования на вирус лейкемии кошек, составленные Американской ассоциацией практикующих ветеринаров-фелинологов

1. Следует выявить статус ВЛК у всех кошек, поскольку он в той или иной степени распространен по всему миру. Данный вирус является контагиозным и передается от животного к животному при непосредственном контакте. Он чаще, чем какая-либо другая патология, приводит к болезни и смерти кошек.
2. Основным способом контролирования ВЛК-инфекции является выявление зараженных кошек с помощью тестирования, тем более что с ней нельзя справиться путем вакцинации.
Лучший способ предотвратить распространение заболевания — лишить зараженных кошек возможности общения с себе подобными.
3. Тестирование должны проходить:
 - а) новые кошки перед введением в данную домашнюю популяцию, чтобы предотвратить заражение остальных;
 - б) новые кошки или котята, даже если они будут жить в доме совершенно одни. Это необходимо сделать по следующим причинам:
 - 1) поскольку любой владелец сильно привязывается к своему животному, он заранее должен знать обо всех его болезнях;
 - 2) с точки зрения статистики большинство кошек недолго остаются одинокими, поэтому заражение возможно в будущем;
 - 3) даже те кошки, которые обречены постоянно сидеть дома, в один прекрасный день могут убежать и заразить других сородичей.
 - в) кошки, живущие в доме, где не выявлено носителей ВЛК. Дело в том, что данный вирус может годами находиться в организме животного в латентном состоянии, и оно будет постоянно заражать остальных.
 - г) кошки, о которых известно, что они могли заразиться. При этом не имеет значения, что во время предшествующего тестирования они давали отрицательные результаты, — статус ВЛК может измениться.
 - д) больные кошки, поскольку ВЛК связан со множеством кошачьих болезней.
 - е) кошки перед вакцинацией против ВЛК, поскольку:
 - 1) вакцинация никак не повлияет на вирусносителя или на развитие заболевания у уже больной кошки;
 - 2) вирусносители по-прежнему будут представлять опасность для остальных;
 - 3) вирусносители могут затем заболеть и тем самым продемонстрировать мнимую бесполезность вакцины.
4. Главная задача тестирования — выявить основной антиген р27 или другие антигены данного вириона. ELISA обнаруживает р27 в цельной крови, сыворотке, плазме, слезной или слюнной жидкости, в то время как ИФА — внутри лейкоцитов или тромбоцитов.
5. Котят можно тестировать в любом возрасте, поскольку сохраняющийся у них материнский иммунитет не препятствует выявлению ВЛК.
6. Вакцинирование против ВЛК не влияет на диагностику данного вируса, поскольку тесты анализируют только вирусные антигены, а иммунный ответ на данную вакцину не определяется.
7. Лучшим тестом на ВЛК признан тест ELISA. Он весьма точен, а оборудование для него позволяет быстро проводить данный тест в амбулаторных условиях. Тест ИФА предпочтителен, когда нужно подтвердить уже поставленный диагноз.
8. После проведения ELISA и получения положительных или сомнительных результатов тестирование следует повторить.
Системы для проведения данного теста более надежны при тестировании сыворотки или плазмы. Если тест ELISA дает положительные результаты при тестировании цельной крови, слюнной или слезной жидкости, то он должен быть повторен при тестировании плазмы или сыворотки.
9. ELISA-тестирование слюнной или слезной жидкости имеет несоразмерное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Поэтому данное тестирование не может быть рекомендовано для обычного исследования кошек.
10. Прежде чем считать ту или иную кошку, дающую положительные результаты, постоянным вирусносителем, следует прибегнуть к повторному тестированию с помощью ИФА.
11. Никакой тест не является абсолютно достоверным, поэтому решение о том, считать ли данную кошку больной или здоровой, никогда не следует принимать на основании положительного результата одного-единственного тестирования.
12. Все котята или взрослые кошки, которые при первом ELISA-тестировании дали отрицательные результаты, но которых, тем не менее, есть основания подозревать в инфицировании, должны пройти повторное тестирование.
Возможно, отрицательный результат был получен из-за инкубационного периода ВЛК. Даже если большинство кошек в течение нескольких недель будут давать положительные результаты, окончательное тестирование кошек с отрицательными результатами должно проводиться не ранее чем через 90 дней после возможного заражения. Владелец, содержащему несколько животных, следует объяснить, что если он приобретает новую кошку, которая прошла одно-единственное тестирование и дала отрицательный результат, то риск заражения остальных кошек сохраняется.
13. Противоречивыми результатами считаются различные результаты нескольких тестов: например, ELISA — положительный, а ИФА — отрицательный. Это противоречие может возникать на ранней стадии развития инфекции.
Антигенемия без вiremии (отсутствуют неповрежденные вирусы) или ложноположительный результат ELISA могут возникать в результате технических ошибок или антигенов, способных вступать в перекрестные реакции. Кошек с подобными результатами следует тестировать с помощью ELISA и ИФА каждые 4–8 недель, на протяжении как минимум 90 дней.
14. Периодическое (например, ежегодное) тестирование кошек «группы риска» вполне оправданно. Это те животные, о которых известно, что они заразились или могли заразиться. Сюда относятся кошки, которых выпускают на улицу, драчливые коты, потерявшие кошки, кошки со следами укусов, недавно спаривавшиеся; кошки, соседствующие с инфицированными животными, и т.д.
15. Все кошки с ВЛК-отрицательными результатами, которые живут в домашней популяции, где имеется вирусноситель, должны проходить повторное тестирование через каждые 3 месяца — и так до тех пор, пока все члены той же популяции не дадут отрицательные результаты на как минимум два последовательно проведенных теста, благодаря чему риск возможного заражения будет исключен. Все кошки с положительной реакцией на время этой диагностики должны быть изолированы.
16. Другие подтверждающие тесты, например ПЦР, могут оказаться полезными, однако в настоящее время они не являются надежными. Хотя ПЦР представляется многообещающим подходом к ВЛК-тестированию, до сих пор не стандартизированы производство его реагентов (праймеров) и методика проведения.
17. Латентную ВЛК-инфекцию нельзя определить с помощью ELISA или ИФА, поэтому на этот случай подходит ПЦР.
Инфицированные кошки могут распространять ВЛК или у них могут развиваться вызванные им заболевания, однако это трудно предвидеть в амбулаторных условиях.
18. Здоровые кошки, дающие положительную реакцию на ВЛК, могут прожить несколько месяцев или лет. Вопрос об их эвтаназии должен рассматриваться в каждом конкретном случае и быть предметом обсуждения между ветеринарным врачом и владельцем животного. Уход за инфицированной кошкой включает профилактические меры по поддержанию ее здоровья, предотвращению распространения инфекции, а также распознавание на ранней стадии и активное лечение вызванных ВЛК заболеваний. Качество жизни и клинический статус инфицированной кошки должен стать предметом особой заботы владельца и ветеринарного врача.

тесту ИФА. Если это невозможно, то через 3–4 месяца следует повторить тест ELISA. В том случае, когда кошка находилась на ранней стадии ВЛК-инфекции, в течение этого срока может произойти самоизлечение от этой инфекции и уничтожение виремии, что приведет к отрицательному результату. Кошки, дающие постоянную положительную реакцию на антиген ВЛК по истечении 3–4 месяцев, как правило, сохраняют ее на всю оставшуюся жизнь. Небольшое количество кошек, дающих постоянную положительную реакцию на тест ELISA для периферической крови, демонстрируют отрицательные результаты при тесте ИФА для периферической крови. Эта группа «противоречивых» кошек может содержать изолированную инфекцию в некоторых органах или тканях. Вирусный антиген просачивается в кровь, однако инфицированные вирусом клетки остаются в костном мозге. Неизвестно, где именно находится изолированный вирус (это могут быть слюнные железы или ткани полости рта), поэтому автор лечил этих «противоречивых» кошек как инфицированных ВЛК, при этом считая их потенциально опасными источниками заражения для других сородичей.

Тестирование слюны методом ELISA является весьма привлекательным ввиду легкости получения образцов для анализа и скорости самого тестирования, которое может быть проведено еще во время осмотра животного. Подобные достоинства позволяют быстрее установить диагноз ВЛК-инфекции, сразу же обсудить эту проблему с владельцем животного и дать ему соответствующие рекомендации по уходу за своим питомцем.

Однако этот тест несколько менее чувствителен и специфичен, чем тест на исследование крови или плазмы. При тестировании на ВЛК-антиген также можно использовать слезную жидкость, однако инфицирование эпителиальной ткани происходит лишь на последней стадии развития ВЛК. Кроме того, этот тест менее чувствителен на выявление антигена, поэтому никак не может быть рекомендован для повседневного использования. Все положительные или отрицательные результаты тестирования слюнной или слезной жидкости должны быть подтверждены анализами ELISA или ИФА для периферической крови.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) — это методика, используемая для быстрого выявления вирусного антигена. В некоторых исследованиях проводился сравнительный анализ результатов ПЦР-тестирования с результатами анализа сывороточного тестирования ELISA в популяциях больных и здоровых кошек.

Совпадение было практически полным. Таким образом, у ПЦР-теста нет никакого диагностического преимущества, однако он стоит вдвое дороже и не может проводиться амбулаторно.

Кроме того, ПЦР не может быть успешно проведена на 20% образцов, представленных для одного исследования. Ее можно с успехом использовать для тестирования кошек, которые обладают симптомами ВЛК-инфекции, однако дали отрицательные результаты при повторном тестировании ELISA и ИФА. Если ПЦР сумеет выявить латентный вирус, то данное животное можно считать инфицированным. Для тестирования по этому методу лучше использовать не периферическую кровь, а костный мозг.

УХОД ЗА КОШКАМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ ВЛК

Разведение

Если владелец знает, как обращаться с инфицированным животным, и понимает прогноз, то необходимость в эвтаназии отпадает. Многие из инфицированных животных длительное время остаются здоровыми, если содержатся надлежащим образом и получают полноценное питание. Таких кошек не следует выпускать из дома, поскольку они являются потенциальными источниками инфекции, да и сами могут получить травму или заболеть от встреченных сородичей. Они должны жить отдельно от других кошек. Хотя ВЛК-вакцинация может обеспечить определенную степень защиты неинфицированных животных, никакая вакцина не дает стопроцентной гарантии. Такая гарантия возможна лишь при полной изоляции зараженной особи. При этом ее следует подвергать обычной вакцинации против парвовируса (панлейкопении), герпес-вируса, калицивируса и бешенства кошек. ВЛК-вакцинация уже инфицированного этим вирусом животного ничего не дает.

Поскольку иммуносупрессия, вызванная ВЛК, является основным источником заболеваемости и смертности инфицированных кошек, постольку при малейших признаках заболевания их следует подвергать интенсивной терапии. Вторичные бактериальные инфекции лечатся антибиотиками.

Специфическая лечебная стратегия

Иммуномодуляторы

Иммуносупрессия является основной особенностью ВЛК-инфекции, поэтому главный интерес представляет иммуномодуляторная терапия, не говоря уже о средствах, используемых для лечения ВЛК-инфицированных кошек.

Большинство отчетов, посвященных иммуномодуляторам, составлены в результате амбулаторного лечения, что затрудняет критическую оценку эффективности данных препаратов. Подобные отчеты представляют скорее анекдотический интерес, поскольку хорошо известно, что клиническое улучшение состояния ВЛК-инфицированных кошек может произойти только в результате симптоматического лечения, зато может иметь место спонтанное изменение результатов серологических тестов с положительных на отрицательные.

Для лечения ВЛК-инфицированных кошек используется стафилококковый протеин А в дозировке 10 мкг/кг и/п (интраперитонеально) дважды в неделю. В одном отчете сообщается о клиническом улучшении состояния некоторых кошек, а также о случаях возникновения отрицательной реакции на ВЛК-тестирование. Это исследование никем не контролировалось, поэтому остается неизвестным, у какого количества кошек наблюдались те же явления, но без применения данного препарата. В контролируемых исследованиях (20 мкг/2,75 кг и/п дважды в неделю на протяжении 8 недель) ничего подобного, в том числе и улучшения гуморальной иммунной реакции, не наблюдалось.

В процессе еще одного бесконтрольного исследования принимался ацеманнан в дозировке 2 мг/кг и/п каждую неделю на протяжении 6 недель. Состояние некоторых кошек улучшилось, однако в данном случае тоже отсутствовала контрольная группа, которая не подвергалась бы этому лечению. В контролируемом исследова-

нии, проводившемся в Техасском университете, никаких различий в улучшении клинических симптомов или смертности среди животных, как принимавших, так и не принимавших ацеманнан, не наблюдалось. Подобное же исследование, проводившееся на ВИК-инфицированных кошках, не выявило существенного изменения пропорции CD4/CD8 (количественное измерение клеточно-опорсодованного иммунитета) даже после 8-недельного приема ацеманнана.

В другом неконтролируемом исследовании использовался препарат с убитым возбудителем *Propionic-bacterium acnes* (Иммунорегулин), вводимым по 0,5 мл каждой кошке в/в 1 или 2 раза в неделю. У некоторых особей было зафиксировано клиническое улучшение. Однако выявить его причины было затруднительно, поскольку при этом использовались и другие препараты.

При экспериментальных испытаниях рекомбинантный человеческий интерферон-альфа (γ -HuIFN- α) вводили в дозе от 1000 до 10000 Е/кг в/м каждые 24 часа. При этом у здоровых кошек было обнаружено усиление лимфоцитарной реакции. Другое исследование, проводившееся на ВЛК-инфицированных кошках, обнаружило сокращение вирусной массы при такой же дозе. Даже временное сокращение вирусной массы может позволить иммунной системе кошек восстановиться до такой степени, что она сможет справляться со вторичными инфекциями или инсультом костного мозга. Кроме того, это исследование продемонстрировало, что антитела, вырабатываемые против гетерологичного γ -HuIFN- α , сокращают длительность парентеральной γ -HuIFN- α терапии, проводимой с использованием высоких доз, до 3–7-недельного курса. Испытание выше приведенной дозы γ -HuIFN- α и противовирусного препарата 3'-ацидо-3'-деокситимидин (зидовудин) показало, что в деле сокращения размеров ВЛК-виремии у бессимптомных кошек эта комбинация оказалась не более эффективной, чем γ -HuIFN- α сам по себе. Низкие дозы (30 ед. каждые 2 часа) орально принимаемого γ -HuIFN- α используются некоторыми клиницистами для лечения ВЛК-инфицированных кошек, и, как ни странно, это тоже приводит к уменьшению клинических симптомов и улучшению самочувствия некоторых животных. Принимаемый таким же способом интерферон показал себя безопасным, не стимулирующим производство антител, недорогим и удобным для применения препаратом. Недавние экспериментальные исследования позволили выдвинуть предположение о том, что интерферон-гамма (ИФН- γ) может оказаться более иммуностимулирующим и безопасным при приеме в высоких дозах препаратом, чем γ -HuIFN- α . Однако его клинические испытания еще не завершены.

Большинство исследований, оценивающих эффективность иммуномодуляторов, проводилось на кошках с явно выраженными симптомами ВЛК. Если препараты принимались недолго, они не оказывали вредного воздействия, однако ввиду малочисленности строго научных исследований надежное подтверждение их превосходства по сравнению с обычным симптоматическим лечением отсутствует. Поэтому пока неизвестно — будет ли полезным одновременное лечение иммуномодуляторами бессимптомных кошек, а также продлит ли оно период отсутствия симптомов или продолжительность жизни. Очевидно, что иммуномодуляторы не являются пана-

цей, однако их контролируемые клинические испытания необходимы.

Противовирусные препараты

Использование зидовудина по 15 мг/кг п/о каждые 12 часов или 9-(2-фосфометоксиэтил)аденина в дозе 2,5 мг/кг п/к каждые 12 часов ослабляет проявление клинических симптомов у некоторых больных кошек, инфицированных ВЛК или ВИК. Однако никаких изменений в их вирусном статусе не наблюдалось. Эти препараты являются токсичными для костного мозга, поэтому у получающих их кошек следует регулярно контролировать гемограмму, а сам курс лечения ограничить 3 неделями.

Зидовудин использовался в дозировке 5 мг/кг п/о каждые 8 часов в контролируемом исследовании кошек, имевших симптомы заражения ВИК. Через 4–6 недель у шести из девяти кошек, получавших препарат, наступила полная ремиссия клинических симптомов. Побочными эффектами зидовудина оказались временная анемия и гиперглобулинемия, зафиксированные у пяти кошек, а также гипергликемия и персистирующая анемия у одной кошки. Интересно отметить, что контрольную группу лечили только антибиотиками и иммуномодуляторами, причем у всех пяти кошек ремиссия симптомов наступила уже в течение 10–14 дней. Это убедительно демонстрирует трудности проведения сравнительных исследований на амбулаторных пациентах. Зидовудин, вводимый в дозе 15 мг/кг п/о каждые 12 часов, или цитрат диэтилкарбамазина (ЦДЭ) замедляют развитие опухоли и улучшают выживаемость у кошек, экспериментально зараженных вирусным штаммом ВЛК, которая вызывает образование лимфом. У контрольной группы этого не наблюдалось. Другое противовирусное вещество, относящееся к группе фосфометоксиэтила, 9-[(2R,5R-2,5-дигидро-5-фосфометокси)-2-фурил] аденин, продемонстрировало *in vitro* превосходное подавление ретровирусов. К сожалению, этот препарат является накапливаемым токсином, вызывающим широко распространенные некрозы печени и лимфоидной ткани у кошек.

Все эти противовирусные препараты обладают значительным токсическим эффектом, поэтому их следует применять с осторожностью. Они могут уменьшать вирусную массу ВЛК, улучшать клинические симптомы заболевания и уменьшать иммуносупрессию, вызванную данной инфекцией. Поэтому мы рекомендуем кратковременное назначение этих препаратов животным с тяжелыми клиническими симптомами, для которых обычная терапия может оказаться безуспешной.

Литература

- Jackson ML, Haines DM, Taylor SM: Feline leukemia virus detection by ELISA and PCR in peripheral blood from 68 cats with high, moderate, or low suspicion of having FeLV-related disease. *J Vet Diagn Invest* 8:25, 1996. *Compares results between these two techniques.*
- Hawks DM, Legendre AM, Rohrbach BW: Comparison of four test kits for feline leukemia virus antigen. *J Am Vet Med Assoc* 199:1373, 1991.
- Lubkin SR, Romatowski J, Zhu M, et al: Evaluation of feline leukemia virus control measures. *J Theor Biol* 178:53, 1996. *Demonstrates a mathematical model for predicting efficacy of vaccination and test and removal procedures in various cat populations.*

Sellon R, Novotney C, Devera C, et al: Therapeutic effects of diethylcarbamazine and 3'-azido-3'-deoxythymidine on feline leukemia virus lymphoma formation. *Vet Immunol Immunopathol* 46:181, 1995.

Zeidner NS, Myles MH, Mathiason-DuBard CK, et al: Alpha inter-

feron (2b) in combination with zidovudine for the treatment of presymptomatic feline leukemia virus-induced immunodeficiency syndrome. *Anti-microb Agents Chemother* 34:1749, 1990. *Demonstrates efficacy of and development of antibodies against rHu-INFα given at high doses parenterally to cats.*

Вирус иммунодефицита кошек

Джулия К. Леви

Вирус иммунодефицита кошек (ВИК)* является лимфотропным лентивирусом, который, как и СПИД у людей, вызывает синдром приобретенного иммунодефицита у домашних кошек. С точки зрения морфологии и биохимии ВИК является родственником СПИДа, однако на уровне антигенов между ними существует различие. Оба вируса объединяют общие образцы патогенеза, характеризующиеся длинным периодом клинической латентности, в течение которой иммунные функции организма постепенно ухудшаются. В этот период количество Т-клеток (CD4⁺) уменьшается, что приводит к изменению их соотношения с цитотоксично-депрессантными (CD8⁺) клетками. Сообщалось о том, что вместе с утратой важнейшего Т-клеточного подмножества сокращается производство цитокинов (интерлейкинов-12 и -2), необходимых для развития сильной клеточно-медиаторной иммунной реакции на патогены, в то время как количество подавляющих цитокинов (интерлейкин-10) возрастает. Постепенно СПИД развивается, сопровождаясь инфекциями, заболеваниями и злокачественными опухолями. Именно тесное родство между ВИК и СПИДом вызывает живой интерес к заражению СПИДом животных, дабы именно на них изучать его патогенез. Ввиду этого ВИК в настоящее время интенсивно изучается, и теперь о нем известно гораздо больше, нежели когда он был впервые описан.

ВИРУСНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ

Хотя впервые о ВИК было сообщено только в 1987 году, существует множество данных, свидетельствующих о том, что кошки являлись переносчиками данного вируса задолго до этого. ВИК широко распространен по всему миру — в некоторых популяциях домашних кошек доля инфицированных им особей доходит до одной трети. Измененные штаммы этого вируса инфицируют как минимум 17 видов диких представителей семейства кошачьих. Более разнообразие последовательностей вирусной нуклеиновой кислоты и их уменьшенная патогенность у диких представителей семейства кошачьих по сравнению с обычными домашними кошками заставляют предположить, что первые могут жить с этим вирусом длительное время и что вирус, поражающий домашних кошек, берет

свое начало от вируса диких кошек. Это весьма сходно с представлением о том, что СПИД возник недавно (менее 100 лет назад) из родственного вируса, существующего у приматов. С течением времени сопротивляемость организма возрастает, а вирулентность снижается, и это приводит к тому, что отношения организм-паразит становятся менее деструктивными — как это и было в случае ВИК.

Эпидемиологические исследования домашних кошек долгое время основывались на том, что большинство случаев ВИК-инфекции возникает в результате горизонтальной передачи среди взрослых кошек. Во всем мире взрослые кошки, живущие «сами по себе», составляют большинство ВИК-инфицированных животных, причем риск заражения особенно велик среди сексуально полноценных особей. Кроме того, в качестве способов передачи вируса существуют еще драки и укусы. Инфекционный вирус, найденный в слюне ВИК-положительной кошки, был успешно передан другому животному через укус, что было зафиксировано в лабораторных условиях. Интересно отметить, что заражение половым путем, так часто встречающееся у людей, по-видимому, достаточно редко у кошек — и это несмотря на то, что сперма инфицированных животных зачастую содержит вирус. В большом обзоре, посвященном бродячим и одичавшим кошкам США, сообщается о 2–4% заражений от общего числа обследованных животных. Так, из 850 одичавших кошек, обследованных в клинике города Рэля (Северная Каролина) в течение 16 месяцев, 20 оказались ВИК-положительными (2,3%), причем 75% из них были взрослыми кошками. В другом исследовании из 826 кошек, инфицированных естественным путем и обследованных в североамериканских ветеринарных клиниках, 80% были взрослыми, причем 78% — не моложе 2 лет. Согласно одной интересной теории, посвященной способам распространения инфекции в колонии одичавших кошек, существует предположение, что ВИК оказывает весьма незначительное влияние на всю популяцию. Невысокая скорость распространения инфекции, долгий период отсутствия каких-либо симптомов и высокая смертность от других причин сводят к минимуму воздействие ВИК. Кстати, такие колонии обычно не задерживаются на одном месте, вне зависимости от наличия в них ВИК. Низкий уровень влияния ВИК является очередным доказательством того, что ВИК-инфекция домашних кошек возникла много лет назад.

* В ветеринарии принято обозначение FIV (Feline Immunodeficiency Virus). — *Прим. ред.*

Вертикальный способ заражения, являющийся наиболее распространенным для ВЛК, при естественном заражении ВИК встречается довольно редко. И это при том, что новорожденные котята весьма восприимчивы к инфекции при оральной прививке ВИК или при кормлении их сильно инфицированными матерями. Более того, определенные цепочки ВИК способны проникать через плаценту и инфицировать зародыш, если сама мать была заражена во время беременности. Недавно выяснилось, что матери, хронически инфицированные определенными цепочками ВИК, производили на свет уже зараженных котят, особенно если количество CD^+ клеток в материнском организме было менее 200 клеток/мкл и у кошки имелись клинические симптомы иммунодефицита. Однако если в экспериментальных условиях котята относительно легко инфицировались своими матерями, то в природе зараженные кошки весьма редко заражают своих детенышей. Вероятно, это можно отнести за счет биологических характеристик вируса, согласно которым высокая степень вирусной массы достигается лишь через несколько недель после инфицирования. После острой стадии инфекции титр плазмы антител возрастает, циркулирующий вирус зачастую неопределим, а вертикальный способ заражения становится маловероятным.

С точки зрения практики вопрос о способах передачи инфекции встает тогда, когда владелец приносит котят для обычного тестирования или когда одна из живущих в доме кошек оказалась инфицирована ВИК. Хотя котята, которых кормят хронически инфицированные матери, заражаются весьма редко, они охотно усваивают молозивные антитела, работающие против ВИК. Тестирование таких котят дает ложноположительные результаты, поскольку фермент-связывающий иммуносорбентный анализ (ELISA) или тестирование с помощью блот-анализа Вэстерна определяют наличие не антигенов, а антител. Большинство таких котят действительно неинфицированы, а титры антител в молозиве могут уменьшаться в течение нескольких месяцев. Таким образом, в течение первых 6 месяцев жизни котенка диагноз ВИК-инфицирования не должен ставиться на основе тестов на антитела. Поскольку заражение через случайный контакт (например, через общую миску) встречается достаточно редко, держать в доме ВИК-положительное животное достаточно безопасно — если только кошки не дерутся между собой.

ДИАГНОЗ

Основной способ выявления ВИК-инфекции — это тест ELISA на наличие циркулирующих антител, выработанных против ВИК. Обычное обследование на вирусные антигены невозможно, поскольку после острой стадии инфекции циркулирующая вирусная масса уменьшается и ее трудно определить. Ввиду того, что ВИК производит устойчивую инфекцию, от которой некоторые кошки могут вылечиться, выявление специфических антител тождественно обнаружению инфекции. Исключение составляют котята, которые получают ВИК-антитела через молозиво. ELISA может дать ложноположительные результаты, поэтому для подтверждения инфекции у кошек с низким риском заражения надо прибегнуть к блот-анализу Вэстерна. Некоторые кошки неспособны произвести определяемые с помощью анализа антитела на

ВИК-инфекцию, поэтому они дают ложноотрицательные результаты на тест ELISA или при блот-анализе Вэстерна. Более чувствительными тестами для выявления вирусных нуклеиновых кислот являются полимеразная цепная реакция (ПЦР) или инфекционный вирус (культивирование вируса), поэтому именно они обычно используются в исследовательских лабораториях. Однако определенные ограничения препятствуют их использованию в качестве диагностических тестов на всей территории США. У кошек, которые обладают сильной клеточно-опосредованной иммунной реакцией на вирус, наблюдается своеобразная форма инфекции, которую нельзя обнаружить с помощью обычных тестов.

Некоторые кошки, экспериментально зараженные ВИК, сопротивляются инфекции таким образом, что невозможно обнаружить циркулирующие ВИК-антитела или антигены, а ПЦР и культивирование одноядерных вирусных клеток из периферической крови дают отрицательные результаты. Однако у некоторых из этих кошек устранение цитотоксично-супрессивных клеток $CD8^+$ из образцов крови предшествует вирусному культивированию ВИК-инфекции. Судя по всему, у этих кошек Т-клетки $CD8^+$ являются сильными ингибиторами вирусной репликации. Это наблюдение не только говорит о том, что некоторые кошки приобретают частичный иммунитет против ВИК, но также позволяет предложить способ создания вакцинационной стратегии или иммуномодуляторной терапии, направленных против ВИК.

ВОЗНИКНОВЕНИЕ СИНДРОМА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клиническая картина заболевания, возникающая после инфицирования ВИК, зависит от нескольких факторов — возраста и здоровья кошки, способа заражения, штамма вируса и состояния иммунной системы. Экспериментальное заражение кошек, у которых эти состояния весьма различались, помогло отделить первичные вирусные последствия от тех, которые развиваются лишь в присутствии кофакторов болезни. Например, было отмечено различие в развитии симптомов заболевания у лабораторных кошек, свободных от патогенов, по сравнению со случайными кошками, предварительно зараженными самыми распространенными патогенами — например, инфекцией верхних дыхательных путей и паразитами. Согласно одному отчету, спустя 4 года после экспериментального заражения у обеих групп кошек обнаружился иммунодефицит, отмеченный постепенной инверсией соотношения клеток $CD4^+ : CD8^+$ и ослабленной реакцией на митогены. У случайно отобранных кошек продолжал развиваться СПИД-подобный синдром, характеризующийся стоматитом, возвратными респираторными заболеваниями, диареей и потерей веса. У некоторых лабораторных кошек развивались В-клеточная лимфома или неврологические заболевания, которые, по-видимому, являлись прямыми последствиями какого-то иного вируса, кроме СПИДа. Это позволяет предположить, что различные инфекционные кофакторы оказывают глубокое влияние на клиническую картину болезни кошек, инфицированных ВИК.

Во время естественного ВИК-инфицирования у большинства кошек начинается длительный бессимптомный период, способный растянуться на несколько лет после сероконверсии. Большинство из 826 ВИК-поло-

жительных кошек, изучавшихся в ветеринарных клиниках с 1988 года, находились в возрастном интервале от 10 до 15 лет. Наиболее распространенный синдром заболевания, диагностированный у ВИК-положительных кошек, включал стоматит, неоплазию (особенно лимфому и сквамозную клеточную саркому кожи), воспаления глаз (увеит и хориоретинит), анемию и лейкопению, почечную недостаточность, заболевания нижних мочевыводящих путей и такую эндокринопатию, как гипертиреоз и сахарный диабет.

Нефропатия, вызванная вирусом иммунодефицита кошек

У ВИК-инфицированных кошек повышается риск возникновения хронической почечной недостаточности. При исследовании, проведенном в колледже ветеринарной медицины при университете Северной Каролины, у 155 инфицированных естественным путем кошек была выявлена большая азотемия и протеинурия, чем у старых, но свободных от ВИК-инфекции кошек. При аналогичном исследовании 97 лабораторных кошек, экспериментально зараженных ВИК-инфекцией, они оказались более подверженными заболеваниям, чем их здоровые сородичи, хотя степень азотемии и протеинурии у них была меньше, чем у кошек, инфицированных естественным путем. У каждой из этих групп были взяты биопсии почечной ткани. У большинства ВИК-инфицированных кошек чаще всего наблюдалось поражение почек, сопровождавшееся уплотнением мембраны Боумена, гломеруло-склерозом, микрокистозным расширением трубочек, а также одноядерными внутритканевыми инфильтратами и фиброзами. У зараженных СПИДом людей также возрастает риск возникновения почечной недостаточности. Нефропатия поражает до 40% всех инфицированных СПИДом и характеризуется продолжительной протеинурией, за которой следует конечная стадия быстро прогрессирующей почечной недостаточности. Гистопатологическое поражение при такой нефропатии представляет собой центрально-сегментарный гломерулосклероз и микрокистозное расширение трубочек почек. Подобные почечные синдромы возникают как у людей, так и у кошек, что заставляет предположить общий патогенез, однако многочисленные попытки идентифицировать инфекцию или специфическую молекулярную причину этого явления оказались безуспешными.

Неврологические заболевания

Заболевания как центральной, так и периферической нервной системы осложняют течение СПИД-инфекции у людей, и то же самое относится к ВИК-инфицированным кошкам. Приобретенная деменция у больных СПИДом зачастую характеризуется незначительными отклонениями в поведении или способности познавать окружающий мир, однако подобные симптомы сложно распознать у кошек. Впрочем, у некоторых особей наблюдаются очевидные признаки заболевания центральной и периферической нервной системы в виде судорожных приступов, резкого изменения поведения, анизокории или пареза. Чувствительные электродиагностические тесты — например, измерение скорости прохождения нервных импульсов — помогают выявлять отклонения в поведении ВИК-инфицированных кошек. Эксперимен-

тально установлено, что неврологические проявления ВИК очень зависимы от штамма вируса. Их можно лечить зидовудином (15 мг/кг п/о каждые 12 часов), причем в большинстве случаев отмечалось улучшение уже в течение первых дней. При этом стоит заметить, что неврологические заболевания являются одним из самых восприимчивых к зидовудину клинических симптомов, вызванных ВИК-инфекцией.

Язвенно-пролиферативный стоматит

Хронический язвенно-пролиферативный стоматит является одним из самых распространенных синдромов, встречающихся у давно инфицированных кошек. Интересно отметить, что этот синдром возникает только у кошек, которые кроме ВИК заразились и другими инфекционными заболеваниями, и совсем не встречается у лабораторных кошек, свободных от всех остальных патогенов. Помимо стоматита, в ротовой полости кошек часто обнаруживается и кальцивирусная инфекция, ввиду чего ее можно считать одним из инфекционных кофакторов, способных вместе со ВИК вызывать стоматит. Пролиферативное поражение слизистой, вызванное ВИК, начинается в ротоглотке и постепенно распространяется ретроально, особенно вдоль зубов верхней челюсти. Это поражение зачастую бывает весьма болезненным и контагиозным и приводит к выпадению зубов. С точки зрения гистологии слизистую оболочку поражают клетки плазмы и лимфоциты, что сопровождается нейтрофильными и эозинофильными воспалениями разных степеней. Причина этого явления неясна, хотя гистологические данные позволяют предположить иммунную реакцию на хроническую антигенную стимуляцию или нарушения в функционировании иммунной системы. Кроме того, циркулирующие лимфоциты у кошек со стоматитом имеют повышенную экспрессию в виде вызывающих воспаление цитокинов, что подразумевает дальнейшую иммунную активацию в патогенезе этого состояния. Повторная терапия в виде очищения зубов, приема антибиотиков или кортикостероидов может дать паллиативный эффект, однако достаточно редко излечивает это поражение или останавливает выпадение зубов. Наиболее эффективным средством лечения является удаление моляров и премоляров, причем с обязательным удалением всех корней. Если этого не будет сделано, то может возникнуть постоянное воспаление. При почти всех стоматитах у ВИК-положительных кошек достигается долговременное избавление от воспаления, после чего кошек возвращают к обычному рациону кормления. Впрочем, может случиться и так, что излечение окажется возможным лишь после дополнительного удаления клыков и резцов.

ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА КОШЕК

Много усилий было затрачено на создание эффективной вакцины против ВИК, однако ветеринары столкнулись с теми же препятствиями, что и создатели вакцины против СПИДа. Оба вируса имеют подверженные ошибкам реверсионные транскриптазы, которые усиливают скорость мутации при репликации вируса и тем самым увеличивают вероятность избежать иммунного контроля. Эти вирусы также способны синтезировать специфические антитела, которые зачастую используются для уси-

ления патогенности вируса или для преодоления иммунного барьера и проникновения в клетки. Хотя с точки зрения сопротивляемости организма ВИК и СПИДу нейтрализация этих антител имеет определенное значение, большинство работ сосредоточено на создании вакцин, способных вызывать сильную противовирусную клеточно-опосредованную иммунную реакцию. Для выработки иммунитета против ВИК были задействованы различные подходы: пассивный перенос антител, иммунных клеток и ДНК, инаktivация цельного вируса, фиксация инфицированных клеток, вирусные и плазмидные переносчики инфекции, вакцинация через слизистые оболочки, создание мутантных штаммов и многое другое. На сегодняшний день ни один из этих подходов не достиг полного успеха, а в некоторых случаях иммунизация парадоксальным образом усиливала вирусную репликацию и усложняла картину заболевания. В тех случаях, когда вакцина подтверждала свою эффективность, обычно удавалось предотвратить инфицирование лишь теми гомологичными штаммами, из которых она была получена. Особая неудача постигала вакцинацию в том случае, когда контрольный вирус принадлежал к другому подвиду ВИК. Сложно оценить эффективность вакцины на основании недавнего сообщения о латентных инфекционных вирусах, выделенных из некропсийных тканей кошек, которые больше года после вакцинации и заражения давали отрицательный результат при тестировании циркулирующего вируса с помощью ПЦР.

До тех пор пока не получена эффективная вакцина, единственным надежным средством профилактики ВИК является содержание животных дома, где у них нет шансов контактировать с зараженными сородичами.

ЛЕЧЕНИЕ

Иммуномодуляторная терапия

Иммуномодуляторы восстанавливают функционирование иммунной системы кошек, пораженных ВИК-инфекцией, благодаря чему им удается уменьшить вирусную массу и связанные с этим клинические симптомы. Два ныне используемых иммуномодулятора — ацеманнан (карризин) и *Propionibacterium acnes* (иммунорегулин, иммуновет) — призваны стимулировать иммунную систему за счет неспецифической активации макрофагов и последующего производства интерлейкина-1, фактора опухолевого некроза и производства гамма-интерферона. Низкие дозы альфа-интерферона (интрон-А) — 0,5–30 ед. на кошку п/о каждые 24 часа в течение 5 дней через неделю — также вызывают интерес в качестве возможного, хотя и непроверенного, иммуностимулятора. Механизмы действия альфа-интерферона неизвестны, однако считается, что он присутствует в крови или полости рта в концентрации, недостаточной для того, чтобы вызывать антивирусный эффект. Возможно, что альфа-интерферон связывает рецепторы слизистой, запуская иммунологический каскад с благоприятными соматическими реакциями. Однако в нашей лаборатории не удалось вылечить пять кошек с язвенно-пролиферативным стоматитом, вызванным хронической ВИК-инфекцией, которым орально вводился альфа-интерферон. Более того, у них не произошло улучшения клинических симптомов или коррекции соотношения клеток $CD4^+ : CD8^+$. Возникает озабоченность тем, что использование неспецифических имму-

ностимуляторов у кошек или людей, зараженных вирусом иммунодефицита, приводит к возможному усилению вирусной репликации и прогрессу заболевания, за которыми обычно следует активация лимфоцитов и их деление. Однако все может обстоять совсем не так, поскольку у ВИК-положительных кошек, которых последовательно стимулировали полипропиновыми иммуногенами, а также вакцинами против бешенства, *Toxoplasma gondii*, герпесвируса, *Haemobartonella felis*, кальцивируса, дифтерии, столбняка и коклюша, ни возрастания вирусной массы, ни прогресса заболевания не наблюдалось. К сожалению, сведений о контролируемых исследованиях иммуномодуляторов при лечении ВИК-инфицированных кошек явно недостаточно. Более того, те, что существуют на момент издания этой книги, вызывают разочарование.

Противовирусная терапия

На сегодняшний день АЗТ (ретровир) остается единственным эффективным и безопасным препаратом для лечения как экспериментальной, так и естественной ВИК-инфекции. Действуя как ингибитор ретровирусного фермента — реверсионной транскриптазы, — АЗТ (15 мг/кг п/о каждые 12 часов) эффективно уничтожает экспериментальную инфекцию, если лечение начинается в момент инокуляции вируса. При плацебо-контролируемом (двусторонне-слепом) исследовании с применением АЗТ (5 мг/кг п/к каждые 12 часов) естественно-инфицированным кошкам через 3 недели у них было достигнуто заметное улучшение с точки зрения лечения стоматита, общего состояния организма и клеточного соотношения $CD4^+ : CD8^+$; в то время как состояния кошек, получавших плацебо, продолжало ухудшаться. Также сообщалось о том, что АЗТ (5 мг/кг п/о или п/к каждые 12 часов) оказался эффективен у естественно-инфицированных кошек с клиническими симптомами ВИК-заболевания (респираторные инфекции, диарея, стоматит), которые принимали его в течение 2 лет. Хотя реакция была различной, в процессе лечения у большинства кошек наблюдалось клиническое улучшение и увеличение клеточного соотношения $CD4^+ : CD8^+$. Главной проблемой такого лечения является анемия. Если уплотненный клеточный объем уменьшается настолько, что составляет менее 20%, то лечение следует остановить до тех пор, пока он не придет в норму. Обычно это происходит в течение 1–2 недель. В большинстве случаев такие кошки являются толерантными к постепенному возврату к первоначальной дозе. Как и в случае СПИДа, лечение АЗТ может усилить скорость мутации ВИК, что со временем приведет к появлению вирусных штаммов, устойчивых как к самому АЗТ, так и к другим лекарствам. Благодаря недавним достижениям противовирусной терапии был создан новый класс лекарств, известных как *ингибиторы протеазы*, что изменило сам подход к лечению больных СПИДом. К сожалению, эти ингибиторы протеазы, по-видимому, годятся только для людей, поскольку некоторые проводимые *in vitro* исследования их активности против ВИК дали разочаровывающие результаты.

Литература

- Carpenter MA, O'Brien MA: Coadaptation and immunodeficiency virus: Lessons from the Felidae. *Curr Opin Genet Dev* 5:739, 1995.
Review of the coadaptation of host and virus at the individual and

- population level, in disease outbreaks, and during spread to related host species.
- English RV, Nelson P, Johnson CM, et al: Development of clinical disease in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 170:543, 1994. *A prospective study of the long-term disease expression of random source and SPF cats during FIV infection.*
- Hartmann K, Donath A, Beer B, et al: Use of two virustatica (AZT, PMEA) in the treatment of FIV and of FeLV seropositive cats with clinical symptoms. *Vet Immunol Immunopathol* 35:167, 1992. *A double-blind, placebo-controlled clinical trial of AZT and 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine (PMEA) treatment of 33 clinically ill FIV-infected cats.*
- Proceedings of the Third International Feline Retrovirus Research Symposium, Fort Collins, Co, March 6-9, 1996. *Abstracts of 99 current worldwide research projects on the epidemiology, virology, immunology, pathogenesis, treatment, and prevention of FIV infection.*
- Proceedings of the Fourth International Feline Retrovirus Research Symposium, Glasgow, Scotland, May 28-30, 1998. *Abstracts of 81 international research projects on FIV and FeLV.*
- Reubel GH, Dean GA, George JW, et al: Effects of incidental infections and immune activation on disease progression in experimentally feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Acquir Immune Dene Syndr* 7:1003, 1994. *Virologic and immunologic response during immune stimulation of FIV-infected cats and the relationship to progression of clinical disease.*

Поражения нервной системы при ретровирусных инфекциях

ЭЛИЗАБЕТ ЗЕНГЕР

Среди клинически значительных и биологически интригующих аспектов ретровирусов особый интерес вызывает их воздействие на центральную нервную систему (ЦНС). Кроме оппортунистических ЦНС-инфекций и неоплазм, предрасположенных к вызываемому ретровирусами иммунодефициту, существует уникальный синдром неврологического ухудшения, который, по всей видимости, приводит к более фундаментальным последствиям, чем сам ретровирус. Хотя такие лентивирусы, как ВИК, СПИД, вирус иммунодефицита обезьян и т. д., являются более явными ретровирусными невропатогенами, онкорнавирус ВЛК также вызывает неврологические симптомы. Широкое распространение неврологических расстройств, вызванных СПИД-инфекцией, стимулирует максимальную заинтересованность в изучении ретровирусного невропатогенеза, включая и тот, который вызывается ретровирусной инфекцией кошек. В то время как невропатогенез ВЛК еще недостаточно хорошо изучен, известно, что ВИК вызывает болезненные синдромы у кошек — почти так же, как это происходит у зараженных СПИДом людей. Данная статья представляет собой обзор ретровирусных инфекций ЦНС и содержит информацию об их невропатогенезе.

КЛИНИЧЕСКИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПАТОЛОГИИ

Как и все остальные ретровирусы, ВЛК и ВИК в той или иной степени являются нейроинвазивными и нейровирулентными. ВЛК редко приводит к возникновению неврологических заболеваний, зато намного чаще — к лимфосаркоме. Изредка встречаются такие неврологические нарушения, как миелопатия, непроизвольное мочеиспускание и интермиттирующая анизокория без нарушения зрения.

Тщательное изучение неврологических нарушений обнаружило тот факт, что при заражении ВИК они встре-

чаются достаточно редко — примерно у одной трети ВИК-инфицированных кошек, наблюдаемых в течение 3 лет. Природа неврологических отклонений больше относится к области поведения, а не моторики, хотя уже описан целый ряд явлений «двигательной недостаточности». Клинические наблюдения достаточно скрупулезны, а потому способны выявить как слабо выраженные, так и явные изменения поведения, к которым относятся послушание, возбуждение, замешательство, утрата навыка чистоплотности, деменция или психотическое поведение (стремление спрятаться, ярость, повышенная агрессивность), а также компульсивные (в том числе повторные, бесцельные) моторные реакции или блуждание. К специфическим неврологическим дефектам относятся анизокория, нистагм, задержка зрачкового рефлекса, атаксия, парез, паралич, замедленное или полностью отсутствующее вылизывание себя, а также другие ненормальные поведенческие рефлексы. К самым распространенным явлениям относятся фокальные судороги, характеризующиеся подергиванием определенных групп мышц. Чаще всего это бывают лицевые мышцы, хотя нередко сообщается и о мышцах боковой поверхности тела. Наблюдаются также эпилептиформные судороги и намеренная тремор. У кошек, экспериментально зараженных ВИК-инфекцией, отмечались изменения режима сна, увеличение стадии быстрого движения глаз и связанная с этим усталость и болезненность, а также общее ухудшение качества жизни. Кстати, то же самое наблюдается и у больных СПИДом.

Хотя у большинства ВИК-инфицированных кошек не наблюдается неврологических дисфункций, многие из них имеют микроскопические поражения ЦНС. Однако как и в случае со СПИДом, зачастую имеется достаточно слабая корреляция между гистопатологическими поражениями и явными неврологическими отклонениями. Экспериментальное заражение ВИК-инфекцией (штамм «Петалума») постоянно вызывало в ЦНС животных гли-

оз и воспалительную клеточную инфильтрацию, однако эти поражения обычно не считаются клиническими заболеваниями. Напротив, экспериментальное заражение штаммом «Мэрилэнд» приводило к быстрым неврологическим симптомам, но весьма умеренным поражениям ЦНС. Из нашего собственного опыта изучения ВЛК известно, что весьма существенные неврологические расстройства могут и не сопровождаться настолько заметными поражениями ЦНС, что их можно выявить при обычном гистопатологическом исследовании. Поэтому если в результате вскрытия никаких гистопатологических изменений не обнаружилось, врач не должен заблуждаться по этому поводу.

НЕВРОПАТОГЕНЕЗ РЕТРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Хотя за последние годы накоплено немало информации, многие вопросы относительно вызванного ретровирусом невропатогенеза до сих пор остаются без ответа. Кажется, что лентивирусы являются наиболее важными ретровирусными патогенами, хотя существуют свидетельства в пользу того, что ВЛК тоже связан с неврологическими симптомами. Данный вирус, обнаруженный в спинномозговой жидкости (СМЖ) кошек, вызвал нарушение функции ЦНС и привел к дисфункции спинного мозга. Невропатогенез ВЛК, в отличие от спинально-хориоидного плексита, еще недостаточно изучен, однако относится к полиневропатии. Существуют доказательства того, что протеиновая оболочка ВЛК благодаря изменению кальциевого гомеостаза может оказывать прямое невротоксическое воздействие, однако это явление еще не нашло своего убедительного подтверждения *in vivo*.

Несмотря на целый ряд исследований, пока еще не удалось четко идентифицировать подвергшиеся поражению в результате ВИК-инфицирования клетки ЦНС и их изменения, вызывающие неврологические расстройства. Исследования *in vivo* и *in vitro* исходят из предположения, что основной целью лентивирусов являются не столько нейроны, сколько нейроглии — то есть вспомогательные клетки ЦНС. Наблюдаемые неврологические расстройства, вероятнее всего, вызываются запутанным переплетением субклеточных проводных путей, не говоря уже о невротоксичных факторах, влияющих на нейроны через инфицированные нейроглии, особенно такие, как микроглии и астроглии. Микроглии, макрофаги и производные многоядерные клетки были идентифицированы как основные носители вируса СПИДа в мозгу. Однако по сравнению с широким распространением невропатологического состояния количество этих клеток относительно невелико. Непродуктивная инфекция астроглиальных клеток может играть главную роль в прогрессирующем развитии вызванных лентивирусами неврологических расстройств, хотя *in vivo* продуктивная инфекция астроглии встречается достаточно редко. Согласно одной замечательной гипотезе, косвенными механизмами ретровирусного нейронного расстройства являются непосредственная токсичность вирусного протеина, экситотоксичность от накопления или потенцирования возбуждающих нейротрансмиттеров (например, таких как глутамат), а также иммунологически-медиаторные повреждения, вызванные такими токсичными продуктами, как фактор опухолевого некроза, окись азота или свободные радикалы.

Проведенных исследований последствий воздействия ВИК на микроглию пока явно недостаточно. *In vitro* ВИК-инфекция микроглии является относительно нецитопатичной, а изменения в функционировании или высвобождении цитокина не обнаружены. На основании результатов исследования, изучавшего СПИД-инфицированную микроглию, было высказано предположение, что несмотря на общее убеждение в важности роли, которую играет микроглия в лентивирусном невропатогенезе, существуют и другие, не менее важные факторы. Астроглиальные функции в деле поддержания гомеостаза ЦНС состоят из регуляции концентрации ионов, распознавания и метаболизма определенных нейротрансмиттеров (например, экситотоксического аминокислотного глутамата), а также развития и поддержания гематоэнцефалического барьера. Нарушение одной из этих функций может привести к поражению нейронов. ВИК-инфекция астроглии вызывает значительный токсический эффект на субклеточном уровне, включая уменьшение потенциала митохондриальной мембраны и межклеточной коммуникации в результате возникновения брешей в местах соединения, нарушения кальциевого гомеостаза, текучести плазмменных мембран и межклеточной глутатионной концентрации. Заражение ВИК-инфекцией усиливает чувствительность к экситотоксичным эффектам глутамата в смешанных нейроглиальных культурах у кошек. Является ли это следствием нарушения способности астроглии распознавать глутамат или того, что она подверглась синергии взаи-

Таблица 1. Диагностический подход к неврологическим заболеваниям, а вызванным ретровирусами

Причина (исключить)	Диагностическая оценка
Опportunистическая инфекция, например, токсоплазмоз, ИПК, бактериальный менингит или абсцесс	Физико-неврологическое исследование — лихорадка, нелокализованные нарушения Сыворотка или титры СМЖ для антител на специфические микроорганизмы Анализ СМЖ — умеренное увеличение белка и одноядерных клеток, можно выявить микроорганизмы или воспалительный очаг ЭЭГ — раздражающий образец КТ и МР обычно нецелесообразны
Первичная неопlasия ЦНС, например, олигодендроглиома	Неврологическое исследование может указывать на фокальное поражение Анализ СМЖ — вспомогательный, но не диагностический; увеличение белка и одноядерных клеток КТ и МР — массовое поражение
Вторичная неопlasия, аденокарцинома носовой полости с инвазией в ЦНС	Неврологическое исследование может выявить анизокорию, замедленный рефлекс зрачка, неестественную походку, ненормальные поведенческие рефлексы СМЖ — возрастание лимфоцитов при нормальном или умеренном увеличении белка ЭЭГ — рассеянная медленная волна КТ и МР — обычно нецелесообразны, хотя могут выявить кортикальную атрофию
Первичные ретровирусные воздействия	

ИПК — инфекционный перитонит кошек, СМЖ — спинномозговая жидкость, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, КТ — компьютерная томография, МР — магнитный резонанс.

модействия вируса и аминокислоты, пока неизвестно, однако вполне возможно совместное действие обоих факторов. Мы лично убедились в значительном сокращении способности астроглии распознавать глутамат всего через день после заражения ВИК.

ДИАГНОСТИКА РЕТРОВИРУСНЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Диагностические тесты, с помощью которых можно отделить оппортунистические инфекции и неоплазию от первичных последствий ретровируса, представлены в таблице 1. Несмотря на некоторые различия между картинами протекания первоначальных заболеваний и вторичных эффектов, непосредственно вызванное вирусом неврологическое расстройство диагностируется путем исключения всех остальных причин. Не следует приписывать все клинические заболевания пораженных ретровирусом кошек исключительно его воздействию. Хотя при ретровирусно-неврологических заболеваниях оппортунистические инфекции встречаются на удивление редко, стоит отметить их в диагностическом отчете, поскольку это может пригодиться для назначения курса лечения. Первоначальные данные должны включать результаты полного физического, офтальмологического и неврологического исследования, клинический и биохимический анализы крови и сыворотки крови, а также тест ELISA на ВЛК и ВИК. Эти результаты помогут определить, какие вспомогательные тесты необходимы. Для ВЛК и ВИК иммунодиагностическое тестирование сыворотки может дать отрицательные результаты даже несмотря на присутствие вирусов; поэтому их не следует исключать в качестве возможных причин неврологических заболеваний.

Криптококкоз, токсоплазмоз и инфекционный перитонит кошек (ИПК) — все эти вирусные инфекции являются наиболее распространенными вторичными инфекциями, приводящими к неврологическим заболеваниям кошек, инфицированных ВИК. Вероятность возникновения криптококкоза у ВИК-инфицированных кошек по сравнению с неинфицированными основывается на том, что коинфекция является не столько оппортунистической, сколько случайной. Инфекция ИПК, по-видимому, сильно связана не с ВИК, а с ВЛК-инфекцией. Хотя ВИК-инфекция усиливает репликацию *Toxoplasma gondii*, инфицирование этими вирусами ЦНС, судя по всему, нечасто является причиной вызванных ВИК неврологических заболеваний. При инфицировании ЦНС посмертное нахождение причин летального исхода весьма затруднительно. Хотя анализ СМЖ сам по себе обычно не является диагностическим, он может принести определенную пользу в комбинации с другими исследованиями.

Самой распространенной опухолью, вызывающей дисфункцию спинного мозга у ВЛК-инфицированных кошек, является спинально-хоройный плексит. Хотя онкогенез чаще всего вызывается онкорнавирусами, иногда его причиной становятся и лентивирусы. Однако вызванная лентивирусами неоплазия часто считается оппортунистической и нередко вызывает необычные формы рака. У ВИК-инфицированных кошек встречаются такие опухоли ЦНС, как менингиома, олигодендроглиома и вышеупомянутый спинально-хоройный плексит. Самой распространенной опухолью ЦНС у

кошек является менингиома, причем ее обнаруживают и у старых ВИК-инфицированных кошек. При исследовании неврологических расстройств следует иметь в виду вторичную неоплазию. Например, у ВИК-инфицированной кошки с неврологическим расстройством было обнаружено поражение ЦНС при очень инвазивной аденокарциноме носовой полости. Для диагностики ЦНС-неоплазии полезно воспользоваться новейшими технологиями.

Электроэнцефалография является чувствительным индикатором неврологических расстройств у ВИК-инфицированных кошек, если эти расстройства проявились не позднее 3 месяцев после инфицирования. Они могут варьироваться от асимметричной или рассеянной высокоамплитудной активности до явных изменений в режиме сна, при господствующей медленноволновой активности. Электроэнцефалограмма может быть полезна для отделения оппортунистических инфекций или неоплазм от первичных последствий ретровируса, поскольку именно благодаря ней можно отличить раздражение от процесса дегенерации. При воспалении в ЦНС, как правило, наблюдаются низковольтная активность и острые выступы, в то время как при нейронной дегенерации можно видеть высоковольтную активность медленных волн. Кроме того, для диагностики ВИК-инфицированных кошек может применяться нейрорадиология. Хотя этот метод недостаточно чувствителен, чтобы выявить неврологические отклонения, связанные с ВИК-инфекцией, полученные с помощью метода магнитного резонанса данные позволяют обнаружить такие малозаметные отклонения, как увеличение желудочков сердца.

ЛЕЧЕНИЕ

Если идентифицирована вторичная причина ретровирусно-неврологического заболевания, то воздействовать следует именно на нее. При этом лечение оппортунистических инфекций или опухолей может нуждаться в модификации с учетом повреждения иммунной системы. Например, лечение криптококкоза у кошек, дающих сероположительные результаты анализов на ВЛК или ВИК, скорее всего, потерпит неудачу по сравнению с лечением других кошек, чья иммунная система оказалась незатронутой. Оптимальная терапия в случае криптококкового менингита еще не разработана, хотя у больных СПИДом первоначальное лечение амфотерицином В и последующая поддерживающая терапия флуконазолом дали неплохие результаты.

Результаты исследований противовирусной терапии ВИК или ВЛК-инфицированных кошек различны. К сожалению, количество тщательно контролируемых исследований невелико. Зидовудин (АЗТ) и ингибиторы протеазы сами по себе или в комбинации друг с другом уменьшили признаки вызванной СПИДом деменции. В процессе лечения АЗТ достигал действенных концентраций в СМЖ кошек и воздействовал на вирус ВИК и ВЛК, что позволило сделать предположение о его возможном использовании для лечения энцефалопатии, вызванной ВИК. Миелосупрессию и гепатотоксичность можно отнести к побочным последствиям АЗТ, вынуждающим ограничивать дозировку. Данные, полученные *in vitro*, позволяют сделать вывод о том, что ингибиторы

протеазы достаточно эффективны против протеазы СПИДа, но значительно (в 100 и более раз) менее эффективно подавляют протеазу ВИКа, хотя их способность подавлять различные виды протеазы еще изучается. Цитокиновая терапия человеческим рекомбинантным альфа-интерфероном может оказаться эффективным средством для минимизации лекарственной токсичности и эксплуатации дополнительного антивирусного эффекта. Комбинация АЗТ и альфа-интерферона доказала свое превосходство над одним только АЗТ в деле контроля над ВЛК-виремией. Малодостоверные отчеты сообщают об улучшении аппетита и самочувствия кошек, инфицированных ВЛК или ВИК, или обоими вирусами, если их лечили только небольшой дозой интерферона. К иным способам лечения ретровирусных инфекций относятся ингибиторы других вирусных ферментов и антагонисты хемокиновых рецепторов. Пока еще не ясно, являются ли они достаточно эффективными при лечении ретровирус-инфицированных кошек с неврологическими расстройствами.

До сегодняшнего дня не найдены эффективные средства для уменьшения неврологических симптомов, вызванных ретровирусной инфекцией. Терапия судорог или поведенческих проблем может принести облегчение лишь некоторым животным, однако большинство необходимо лечить от того, что лежит в основе их невропатологического состояния. Это могут быть определенные нейротоксичные механизмы в виде изменения кальциевого гомеостаза, усиления токсичности возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат), а также вреда, приносимого процессом окисления. При исследованиях *in vivo* больным СПИДом давались антагонисты глутамата, после чего изучались возможности таких защищающих клетки веществ, как антиоксиданты или вещества, блокирующие кальциевые каналы. Эти виды терапии способны предотвратить или подкорректировать неврологические расстройства, однако они еще не вполне доступны для повседневной ветеринарной практики.

Литература

- Bendinelli M, Pistello M, Lombardi S, et al: Feline immunodeficiency virus: An interesting model for AIDS studies and an important cat pathogen. *Clin Microbiol Rev* 8:87, 1995. *Excellent review of the biology of FIV, including clinical manifestations.*
- Callanan JJ, Jones BA, Irvine J, et al: Histologic classifications and immunophenotype of lymphosarcomas in cats with naturally and experimentally acquired feline immunodeficiency virus. *Vet Pathol* 33:264, 1996. *Report of eight FIV-infected cats with LSA, most of which were considered unusual in their distribution.*
- Dow SW, Dreitz MJ, Hoover EA: Exploring the link between feline immunodeficiency virus and neurologic disease in cats. *Vet Med* Dec:1181, 1992. *Review of FIV-associated encephalopathy, including a diagnostic approach and therapeutic options.*
- Henriksen SJ, Prospero-Garcia O, Phillips TR, et al: Feline immunodeficiency virus as a model for study of lentiviral infection of the central nervous system. *Curr Top Microbiol Immunol* 202:167, 1995. *Extensive review of FIV model for study of lentivirus infection of the CNS.*
- Hurtrel M, Ganiere J-P, Guelfi J-F, et al: Comparison of early and late feline immunodeficiency virus encephalopathies. *J AIDS* 6:399, 1992. *Report of neuropathologic changes detected during the first year of FIV infection.*
- Jacobs GJ, Medleau L, Calvert C, Brown J: Cryptococcal infection in cats: Factors influencing treatment outcome and results of sequential serum antigen titers in 35 cats. *J Vet Intern Med* 11:1, 1997. *Treatment results of 35 cats with cryptococcosis.*
- Lappin MR: Opportunistic infections associated with retroviral infections in cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 10:244, 1995. *Review of the diagnosis, treatment, and zoonotic potential of the common opportunistic agents associated with feline retroviral infections.*
- Lin D-S, Bowman DD, Jacobson RH: Immunological changes in cats with concurrent *Toxoplasma gondii* and feline immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol* 30:17, 1992. *Study examining immunologic changes brought about by acute infections with FIV and T. gondii.*
- Meeker RB, Hayward JN, English R, et al: Enhanced excitotoxicity in primary feline neural cultures exposed to feline immunodeficiency virus. *Proceedings of the International Symposium of Feline Retrovirus Research, North Carolina State University, 1993, p 26. Abstract of an in vitro study examining excitotoxicity enhancement by FIV.*
- Podell M, Oglesbee M, Mathes L, et al: AIDS-associated encephalopathy with experimental feline immunodeficiency virus infection. *J AIDS* 6:758, 1993. *Neurodiagnostic evaluation of cats experimentally infected with FIV.*
- Weiss RC, Joseph MC, Richards AB: Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. *J Am Vet Med Assoc* 199:1477, 1991. *Review of reported use of interferon for FeLV and other infections.*
- Zenger E: Clinical findings in cats with feline immunodeficiency virus. *Feline Pract* 18:25, 1990. *Report of clinical and hematologic abnormalities in 32 cats testing positive for FIV.*
- Zenger E, Collisson EW, Barhoumi R, et al: Laser cytometric analysis of FIV-induced injury in astroglia. *Glia* 13:92, 1995. *In vitro study of toxic effects of FIV in cultured feline astroglia.*

Диагностика и профилактика инфекционного перитонита кошек

АЛЬФРЕД М. ЛИДЖЕНДЕР

Окончательная диагностика инфекционного перитонита кошек (ИПК*) требует гистопатологического исследования пораженных тканей. Предварительный диагноз можно поставить на основании существующих критериев, а также истории болезни и лабораторных анализов. Специального теста для установления клинического диагноза не существует, скорее наоборот — диагноз подкрепляется исследованиями ИПКа и исключением всех остальных причин.

Примерно у 75% кошек, инфицированных ИПК, отмечаются асцит или выпот в плевральную полость. Выпотная, или «влажная» форма заболевания диагностируется легче всего. У ИПК-инфицированных кошек образуется вязкий экссудат прозрачного или желтого цвета. Выпот в брюшную или плевральную полость содержит некоторое количество ядерных клеток ($< 20\,000/\text{мкл}$), благодаря которым подобный выпот можно отличить от экссудата при септисе (при пиотораксе). Данная жидкость богата протеином, приближаясь по его концентрации к сыворотке. Знание соотношения альбумин/глобулин и протеиновый электрофорез выпотной жидкости помогают при постановке диагноза. В исследовании Спаркса (1994) у всех 16 ИПК-инфицированных кошек концентрация протеина составляла выше $3,5\text{ г/дкл}$, в то время как глобулин составлял свыше половины всех протеинов. Исследование Шелли (1988) показало, что 10 из 12 ИПК-инфицированных кошек имеют концентрацию гамма-глобулина, превышающую 32% от всего протеина, содержащегося в выпотной жидкости. Богатая глобулином выпотная жидкость является признаком ИПК, поэтому у кошек при превышении соотношения альбумин/глобулин 0,81 маловероятно было присутствие этого вируса. Другие причины плеврального выпота и развития асцита (например, сердечная недостаточность) можно обнаружить в процессе рентгенографии грудной клетки или при ультразвуковом исследовании. Образование выпота может наблюдаться при диффузной неоплазии брюшной полости и лимфоцитарном холангите, но это происходит у кошек среднего возраста или старых. Выпотная форма при ИПК чаще всего встречается у кошек моложе 2 лет. При ИПК по сравнению с другими заболеваниями, приводящими к появлению выпота, богатого протеином, чаще всего бывает лихорадка. Чтобы подтвердить диагноз ИПК, необходимо изучение истории болезни и результатов лабораторных исследований. Для кошек, чей диагноз еще не установлен, необходимо проведение диагностической лапаротомии или биопсии.

Невыпотную или «сухую» форму ИПК диагностировать гораздо труднее. Анорексия, лихорадка, которая не поддается лечению антибиотиками, и потеря веса — вот

наиболее общие признаки. У свыше 45% кошек отмечаются поражения глаз, неврологические расстройства или и то и другое. Содержание глобулина в сыворотке зачастую увеличивается, особенно когда болезнь переходит в хроническую стадию. Любая хроническая инфекция или воспаление (например, хронический бронхит) могут привести к гипергаммаглобулинемии, однако чаще всего в этом подозревают именно ИПК. Аналогичное подозрение возникает и в случае увеличения размеров почек, не говоря уже о полученном из них пиогранулематозном клеточном инфильтрате. Гематологические и серологические исследования, анализ мочи и ее культивирование, а также биохимический анализ сыворотки крови не являются диагностическими для ИПК, но могут помочь идентифицировать другие причины устойчивой к антибиотикам лихорадки. Титры позволяют подтвердить диагноз ИПК, однако для большей надежности необходима биопсия пораженных тканей.

ТИТРЫ СЫВОРОТОЧНЫХ АНТИТЕЛ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ КОРОНАВИРУСА КОШЕК

Определение титров антител сыворотки крови может оказаться достаточно информативным, однако *не должно* использоваться в качестве единственного критерия при постановке диагноза. Иммуносорбентный тест связывания фермента (ELISA) и иммуноферментный анализ (ИФА) выявляют антитела к коронавирусу, а потому не являются специфическими для выявления именно ИПК. Кишечный коронавирус кошек (ККВК), коронавирус собак, трансмиссивный гастро-энтеральный вирус свиней и вирус инфекционного перитонита кошек (ИПК) — все они производят антитела, которые способны обнаружить тесты ELISA и ИФА на коронавирус. Хотя у ИПК-инфицированных кошек обычно высокие титры антител, эти титры частично совпадают с титрами кошек, инфицированных ККВК. Отсутствие антител к коронавирусу делает ИПК менее вероятным, однако не исключает его полностью. В одном исследовании (Sparkes, 1994) только у 1 из 28 ИПК-инфицированных кошек тест ИФА не выявил никаких антител. У молодых кошек с острой инфекцией или кошек с конечной стадией развития ИПК может вообще не быть антител. Отрицательные результаты теста ELISA SNAP на ИПК не означают отсутствия антител, поскольку данный тест задуман лишь для того, чтобы обнаруживать их высокую концентрацию. Для диагностики заболевания у кошек, свободных от коронавирусных антител, необходимы тесты ELISA или ИФА, поскольку они позволяют обнаружить даже небольшое количество антител.

Стандартного теста на выявление антител к коронавирусу не существует. Это затрудняет интерпретацию титров, а потому результаты, полученные в той или иной лаборатории, могут интерпретироваться только

* В ветеринарии принято обозначение FIP (Feline Infectious Peritonitis). — Прим. ред.

со ссылкой на принятые здесь показатели. Так, в лаборатории Спаркса высокая концентрация антител ($>1:1280$), полученная с помощью теста ИФА, была обнаружена главным образом у ИПК-инфицированных кошек (25%), а не у кошек с другими заболеваниями (5%). Тем не менее, все еще существует довольно значительное совпадение титров на антитела у здоровых и больных кошек.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ

Это самый последний из тестов, предложенных для диагностики ИПК. Данная методика амплифицирует (увеличивает) часть генома данного коронавируса до тех пор, пока его ДНК не станет видна в качестве полоски на геле. Эта методика позволяет идентифицировать небольшое количество коронавирусов, найденных в выпотной жидкости, плазме или фекалиях. Она достаточно чувствительна, а потому имеет те же самые недостатки, как и тест с определением титров антител, в которых используются праймеры, не способные дифференцировать ККВК от ИПК. Многие лаборатории пытаются найти генетические различия между авирулентным ККВК и патогенным ИПК, однако это пока не удалось. До тех пор, пока мы не научимся четко отличать эти вирусы друг от друга, положительный результат ПЦР будет означать лишь то, что кошка инфицирована каким-то коронавирусом, но совсем не обязательно вирусом ИПК.

Раньше считалось, что только патогенный коронавирус ИПК вызывает системные поражения, в то время как авирулентный ККВК находится только в кишечнике. Однако в 1995 году *Herrewegh* с помощью ПЦР обнаружил коронавирус в плазме кошек с бессимптомным течением заболевания, которые оставались здоровыми на протяжении свыше 8 месяцев. Эти кошки принадлежали к питомнику, где была эндемия ККВК. *Li, Scott, 1994* с помощью ПЦР идентифицировали коронавирус кошек в тканях 7 из 8 кошек, зараженных ИПК. Впрочем, они нашли коронавирус и в тканях 51 из 84 кошек, которые умерли от других заболеваний.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА КОШЕК

Чтобы давать владельцам кошек разумные советы по поводу профилактики ИПК, ветеринарные врачи должны знать особенности передачи и поведения коронавирусов. ИПК возникает главным образом там, где много кошек живут вместе. Если в доме 1–2 кошки, то вероятность заболевания ИПК составляет всего 1 на 5000. В популяции с эндемией коронавирусной инфекции ожидаемая смертность от ИПК составит 5%.

ИПК возникает только в результате заражения коронавирусом кошек. Если у 80–90% кошек в популяции есть антитела к коронавирусу кошек, можно предположить, что имело место заражение каким-либо из вирусов, принадлежащих к данному семейству. В большинстве популяций существует и такой широко распространенный авирулентный вирус, как ККВК. Исследования *Foley et al., 1997*), использовавших реверсионно-транскриптазную полимеразную цепную реакцию (РТ-ПЦР), показали, что в фекалиях 41% всех кошек данной популяции постоянно содержится этот вирус. Некоторые кошки были постоянными источниками инфекции,

но большинство распространяли ее лишь время от времени, причем самым вероятными распространителями были молодые животные. По-видимому, у большинства кошек инфекция носила циклический характер — фекальное распространение вируса, выздоровление и повторное реинфицирование. Для идентификации постоянных распространителей вируса титры на антитела оказались бесполезны.

ККВК-инфицирование не вызывает симптомов заболевания у взрослых кошек, а у котят приводит всего лишь к диарее в течение нескольких дней. Данный вирус является очень контагиозным и передается главным образом через фекалии. Также вирус выделен и из слюнной жидкости и мочи. В настоящее время принято придерживаться следующей схемы: ККВК развивается в кишечном эпителии кошки и время от времени мутирует в ИПК. ИПК, в свою очередь, легко проникает в макрофаги, где реплицируется, после чего те же макрофаги разносят его по всему телу. Различные изоляты ИПК отличаются по степени вирулентности. Здоровая иммунная система способна предотвратить заражение менее патогенными штаммами ИПК, однако генетическая предрасположенность, количество поступивших в организм микроорганизмов, стресс или иммуносупрессивный эффект конкурирующей инфекции — вируса лейкемии кошек — могут этому воспрепятствовать.

Данная схема получила свое подтверждение в работах *Addie, 1995*, который показал, что котят, рожденные в популяции, где жили ИПК-инфицированные кошки, подвергались не большому риску заражения данным вирусом, чем те, сородичи которых были инфицированы всего лишь ККВК. Это подтверждает теорию, согласно которой ИПК не передается от кошки к кошке. Очевидно, что имеются определенные штаммы ИПК, которые способны распространяться по всей популяции, вызывая эпидемию. В одной из таких популяций, изучавшихся *Panzero, 1992*, 17 из 39 кошек умерли в течение 6 месяцев после введения в нее котенка, зараженного ИПК. Столь быстрое распространение ИПК среди популяции является нетипичным для данного вируса.

Чтобы устранить угрозу ИПК, из питомника следует устранить угрозу ККВК. Это неосуществимо, если в домашней популяции живет несколько кошек, полная изоляция которых невозможна. Серологическое тестирование на коронавирус кошек 10% обитателей данной популяции позволяет определить инфицированное окружение. Кошки заражаются ККВК при прямом контакте или через предметы, передающие инфекцию. Такими предметами могут стать обувь или одежда, не говоря уже о плохо вымытых мисках или кошачьих туалетах. Наибольшую опасность представляют фекалии, которые содержат высокую концентрацию вируса. Молодые недавно инфицированные кошки выделяют с фекалиями наибольшее количество вируса, а некоторые кошки становятся его хроническими носителями. Другие могут на время выздороветь, а затем инфицироваться повторно. Рекомендации с ИПК-семинара (*Pedersen, 1995*) содержат детальные рекомендации по контролю ККВК.

Изоляция беременных кошек, а затем отлучение котят в возрасте 5 недель позволяют уберечь их от инфицирования ККВК, если даже они родились у матерей,

дающих положительную серологическую реакцию на коронавирус. Эта методика годится для заводчика высокопородистых животных, чьи кошки-чемпионки оказались инфицированы. Таких кошек надо изолировать за 2 недели до родов, но и после родов они должны находиться в изоляции вплоть до отлучения котят. Инфицированные кошки содержат антитела против ККВК, которые проникают в молоко и предотвращают заражение котят в возрасте 4–6 недель. Поэтому столь раннее отлучение их от матери позволяет избежать инфицирования. Отлученные котята должны быть изолированы и от всех остальных кошек. Успех этой изоляции подтверждается серологическим тестированием в возрасте 16 недель, когда все материнские антитела против ККВК уже отсутствуют. Таких котят можно спокойно продавать хозяевам, у которых или вообще нет других кошек, или эти кошки гарантированно свободны от коронавируса. Однако доминирование ККВК в большинстве популяций и его контагиозность делают проблему надежной изоляции весьма трудноразрешимой.

Вакцинация была бы вполне логичным решением для защиты котят, однако в настоящее время ценность единственной из ныне доступных вакцин против ИПК — Примуцелла ИПК (*Pfizer Animal Health, Exton*) — активно оспаривается. Она представляет собой ослабленный живой вирус, который вводится интраназально. Данный вирус чувствителен к колебаниям температуры, поэтому развивается только в сравнительно прохладных областях верхних дыхательных путей. Цель вакцинации — создать иммунитет слизистых оболочек и клеточно-опосредованный иммунитет, причем без синтеза IgG-антител, которые могут усилить сходство с клинической картиной ИПК и ускорить развитие заболевания. Эксперименты показали, что данная вакцина является безопасной для кошек как с сероположительной, так и с серонегативной реакцией, а ускоренное развитие заболевания встречается лишь в том случае, когда котят вводят слишком большие дозы вируса, в то время как для профилактики достаточно и небольших доз. Превосходное исследование *Reeves, 1995* продемонстрировало, что в том случае, когда здоровые котята сначала вакцинируются, а затем помещаются в окружение зараженных сородичей, степень защиты достигает 50–75%. Другое исследование продемонстрировало защиту против вируса, аналогичного вирусу вакцины, хотя наши английские коллеги доказали, что эта защита не действует против английского изолята ИПК. Исследования, проведенные швейцарскими учеными (*Fehr et al., 1995*), изучали применение этой вакцины на кошках, хронически инфицированных коронавирусом, и продемонстрировали, что она не обеспечивает защиты против ИПК. Вывод, сделанный из этого исследования, гласил, что вакцина «Примуцелла ИПК» недостаточно

эффективна для кошек, уже инфицированных ККВК, однако обеспечивает определенную степень защиты для кошек с серонегативной реакцией. Причем степень этой защиты зависит от географического региона. В эндемичных районах котята инфицируются ККВК в возрасте 6–7 недель, а данную вакцину не рекомендуется применять до достижения 16-недельного возраста. Ранняя вакцинация рекомендуется *Panzero, 1992* в ИПК-эндемичных популяциях, однако гарантирована ли при этом безопасность котят, неизвестно. Если в доме нет других кошек, а потому вероятность заражения ИПК составляет 1:5000, то следует исходить из соотношения риск–польза.

Литература

- Addie DD, Jarrett O: Control of feline corona virus infections in breeding catteries by serotesting, isolation and early weaning. *Feline Pract* 23:92, 1995.
- Addie DD, Toth S, Murray GD, et al: Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am J Vet Res* 56:429, 1995.
- Fehr D, Holznagel SB, Hauser B, et al: Evaluation of the safety and efficacy of a modified live FIPV vaccine under field conditions. *Feline Pract* 23:83, 1995.
- Foley JE, Poland A, Carlson J, et al: Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *J Am Vet Med Assoc* 210:1307, 1997.
- Gerber JD: Overview of the development of a modified live temperature-sensitive FTP virus vaccine. *Feline Pract* 23:62, 1995.
- Herrewegh AA, de Groot RJ, Cepica A, et al: Detection of feline coronavirus RNA in feces, tissues, and body fluids of naturally infected cats by reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 33:684, 1995.
- Hoskins JD, Taylor HW, Lomax TL: Independent evaluation of a modified live feline infectious peritonitis virus vaccine under experimental conditions. *Feline Pract* 23:72, 1995.
- Li X, Scott FW: Detection of feline coronavirus in cell cultures and in fresh and fixed feline tissues using polymerase chain reaction. *Vet Microbiol* 42:65, 1994.
- McArdle F, Tennant B, Bennett M, et al: Independent evaluation of a modified live FIPV vaccine under experimental conditions. *Feline Pract* 23:67, 1995.
- Panzero RA: An outbreak of feline infectious peritonitis in a colony of Cornish rex cats. *Feline Pract* 20:7, 1992.
- Pedersen NC, Addie D, Wolf A: Recommendations from working groups of the International Feline Enteric Coronavirus and Feline Infectious Peritonitis Workshop. *Feline Pract* 23:108, 1995.
- Reeves NP: Vaccination against naturally occurring FIP in a single large cat shelter. *Feline Pract* 23:81, 1995.
- Scott FW, Corapy WV, Olsen CW: Independent evaluation of a modified live FIPV vaccine under experimental conditions. *Feline Pract* 23:74, 1995.
- Shelly SM, Scarlett-Krans J, Blue JT: Protein electrophoresis on effusions from cats as a diagnostic test for feline infectious peritonitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:495, 1988.
- Sparkes AH, Gruffydd-Jones TJ, Harbour DA: An appraisal of the value of laboratory test in the diagnosis of feline infectious peritonitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:345, 1994.

Пандемия бешенства

ЧЕРИ Л. ДРЕНЗЕК
ЧАРЛЬЗ Э. РУППРЕХТ

Со времен античности и до наших дней бешенство считается одним из самых ужасных зоонозных заболеваний, особенно ввиду того, что источником заражения может выступать лучший друг человека — собака. В цивилизованном мире бешенство собак остается настолько серьезной проблемой, что приводит к гибели 35000 людей ежегодно. В Соединенных Штатах с конца 1940-х годов количество случаев бешенства домашних животных постоянно уменьшается, что связано с появлением эффективных вакцин и развитой системы вакцинации. Что касается заражения людей, то если в 40-х годах XX века количество таких случаев ежегодно уменьшалось на 10–12, то к концу столетия оно стало сокращаться на 3 случая ежегодно. С 1960 года в США гораздо чаще фиксируются случаи бешенства диких животных, чем домашних. Так, в 1995 году 92% всех зафиксированных случаев приходилось именно на них. В настоящее время подавляющее большинство случаев бешенства у людей в США вызвано заражением или от летучих мышей, или от бродячих собак, находившихся в энзоотичных с точки зрения бешенства районах. В деле профилактики бешенства важную роль играют ветеринарные врачи, причем делают это не только с помощью вакцинации домашних животных, но и благодаря распространению знаний, касающихся данной проблемы. К ним относятся эпидемиология зараженных бешенством диких животных, надлежащий уход за экзотическими домашними животными, сведения об опосредованном заражении людей через домашних животных и ситуации, когда человек уже был укушен и нуждается в прививках от бешенства.

ДИКИЕ ЖИВОТНЫЕ, ЗАРАЖЕННЫЕ БЕШЕНСТВОМ

Эпидемиология

Хотя вирус бешенства в принципе способен инфицировать любое млекопитающее, в США он преимущественно встречается у четырех наземных видов (еноты, лисы, скунсы и койоты), а также у летучих мышей. По всей стране уже распознано восемь генетически различных вариантов вируса бешенства. В число пораженных животных входят *Procyon lotor* (еноты) на востоке США, *Vulpes vulpes* (рыжие лисы) и *Alopex lagopus* (полярные лисы) на Аляске и в Новой Англии, *Urocyon cinereoargenteus* (серые лисы) в Аризоне и Техасе, *Canis latrans* (койоты) в южном Техасе, *Mephitis mephitis* (скунсы) в Калифорнии, центральных, северных и южных штатах.

Наиболее часто заражаются бешенством еноты, поэтому данный вариант вируса бешенства был обнаружен на юго-востоке страны еще в 1950-х годах, после чего, вероятно в результате миграции животных, был повторно найден в Средне-Атлантическом регионе в середине 1970-х. Энзоотия продолжала распространяться по этому региону и в 1994 году достигла Северной Каролины, что привело к значительному эпизоотическому воздействию на все восточное побережье. Хотя распространение эпизоотии на запад было замедлено такими естественны-

ми преградами, как реки, озера и горы, первые зараженные еноты были обнаружены в штате Огайо в 1996 году. После того как бешенство распространилось по всей популяции местных енотов, возникла угроза быстрого распространения этого заболевания по всему Среднему Западу. Несколько утешает то обстоятельство, что пока не было официально зарегистрировано ни одного случая заражения людей «енотовым» вариантом вируса бешенства. Это могло объясняться результатами соответствующего вакцинирования как людей, так и домашних животных.

В США обитают свыше 30 видов летучих мышей, являющихся разносчиками различных вариантов вируса бешенства. За период с 1980 по 1996 год 17 (53,1%) из 32 случаев бешенства у людей было вызвано летучими мышами. 12 (70,6%) из этих 17 человек заразились от серебристых вечерников (*Lasionycteris noctivagans*), которые предпочитают селиться в старых лесах.

Рекомендации по поводу вакцинации против бешенства

Некоторые клинические признаки бешенства невозможно надежно распознать в условиях дикой природы, поэтому людям, укушенным или оцарапанным каким-либо диким животным (особенно летучими мышами, енотами, скунсами, лисами и койотами), необходимо обязательно сделать прививки. Грызуны редко инфицируются вирусом бешенства, поэтому с этой точки зрения они считаются неопасными, за исключением лесного североамериканского сурка, обитающего в тех же районах, что и зараженные бешенством популяции енотов. Опосредованное заражение людей — то есть произошедшее в результате ухода за кошками или собаками, укушенными дикими животными, — весьма маловероятно, а потому официально зарегистрированные случаи смертельного исхода после такого заражения отсутствуют. В сомнительных случаях местные клиники обязаны порекомендовать пациенту пройти курс вакцинации.

Исследования, посвященные инфицированию людей летучими мышами, позволяют высказать предположение о том, что даже самый незначительный контакт с этими животными может привести к заражению — пусть даже на теле человека нет явных следов укусов или царапин. Дело в том, что у летучих мышей очень мелкие и острые зубы, поэтому их укус может не вызывать кровотечения и оставаться незамеченным. При этом некоторые варианты вирусов бешенства, распространяемые летучими мышами, обладают особыми свойствами, ускоряющими их распространение. Поэтому даже при отсутствии явных ран следует прибегнуть к вакцинации против бешенства — например, если, проснувшись утром, вы обнаружили в спальне летучую мышь или нашли ее в комнате своего ребенка. До тех пор, пока лабораторное исследование пойманной вами мыши не даст отрицательных результатов на предмет бешенства, вам необходимо продолжать курс вакцинации.

ЭКЗОТИЧЕСКИЕ ДОМАШНИЕ ЖИВОТНЫЕ**Хорьки**

Лесной хорек (*Mustela putorius*) стал в США очень популярным домашним животным. Однако представители здравоохранения относятся к этому безо всякого энтузиазма, поскольку существует немало данных о серьезных травмах, нанесенных хорьками маленьким детям, не говоря уже о том, что сведения о патогенезе бешенства у хорьков практически отсутствуют. Кстати, сообщения о подобном бешенстве встречаются очень редко — так, с 1958 года в США было зафиксировано всего 22 случая. Судя по всему, инфекция бешенства у домашних хорьков появляется в результате заражения их дикими енотами или скунсами, когда свирепствующая среди их популяций эндемия достигает апогея. Поскольку в отношении хорьков неизвестны ни период распространения вируса, ни клинические симптомы бешенства, постольку особей, которые укусили своих хозяев, обычно усыпляют и подвергают лабораторному исследованию, даже если до этого они были вакцинированы против бешенства. Сравнительно недавно были начаты исследования патогенеза бешенства у хорьков, зараженных «скунсовым» вариантом вируса. Это было сделано для выработки рекомендаций относительно необходимости карантина — вместо немедленного усыпления хорьков, укусивших своих хозяев. Предварительные результаты показали, что: 1) инкубационный период вируса может длиться от 2 недель и превышать 3 месяца; 2) типичные клинические симптомы — это парезы, лихорадка, потеря веса, атаксия и паралич; 3) между появлением клинических симптомов и смертью проходит от 4 до 5 дней; 4) вирус бешенства можно выделить из слюнных желез хорька при некропсии. Хотя эти данные являются предварительными и основаны на изучении одного-единственного варианта вируса бешенства, они позволяют предположить допустимость карантина, однако необходимы дальнейшие исследования. Рекомендации по поводу хорьков, укусивших своих хозяев, зависят от обстоятельств укуса, эпидемиологии бешенства в данном районе, истории жизни самого животного, состояния его здоровья и наличия возможности заразиться бешенством.

Волки и их гибриды

Случаи возникновения бешенства у волков (менее одного в год, начиная с 1980 года) или их гибридов (всего два) достаточно редки, поэтому никакой вакцины не существует. Кроме того, не проводится никаких лабораторных исследований патогенеза вируса бешенства или его клинических симптомов. В отсутствие этих данных представители здравоохранения рекомендуют немедленную эвтаназию волков или их гибридов, которые укусили или поранили людей, и последующее тестирование. В настоящее время, несмотря на противоречивость проведенной таксономической ревизии, удалось выявить видовые отличия между серыми волками (*Canis lupus*) и домашними собаками (*Canis familiaris*). Эта ревизия породила следующий вопрос: могут ли волки и их гибриды вакцинироваться против бешенства той же вакциной, что и собаки? И еще — заслуживают ли они такого же обращения, как и собака, укусившая своего хозяина? Хотя простых ответов не существует, таксономическая ревизия не заменит собой патогенетических, клинических и эпидемиологических исследований волчьего бешенства, а потому следует проявлять большую осторожность. И вновь можно повторить то же самое — проблема обращения с подобными животными зависит от обстоятельств укуса, эпидемиологии бешенства в данном районе и вероятности заражения данной особи.

Литература

- Centers for Disease Control: Rabies prevention-United States, 1991: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 40(RR-3), 1991.
- Centers for Disease Control: Compendium of animal rabies control. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 45(RR-4), 1997a.
- Centers for Disease Control: Update: Raccoon rabies epizootic-United States, 1996. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 45:1117, 1997b.
- Krebs JW, Strine TW, Smith JS, et al: Rabies surveillance in the United States during 1995. J Am Vet Med Assoc 204:2031, 1996.
- Morimoto K, Patel M, Corisdeo S, et al: Characterization of a unique variant of bat rabies responsible for newly emerging human cases in North America. Proc Natl Acad Sci (USA) 93:5653, 1996.
- Niezgoda M, Briggs D, Shaddock J, et al: Rabies pathogenesis in the domestic ferret. Presented at the 99th annual meeting of the United States Animal Health Association, Reno, NV, Oct 28 to Nov 3, 1995.
- Wilson DE, Reeder DM: Mammal Species of the World. Washington DC: Smithsonian Institution Press, 1993.

Клещи как переносчики инфекций домашних животных

С.А. Эвинг

Клещи являются древними эктопаразитическими артроподами, которые относятся к роду акарид. Многие ошибочно считают их насекомыми, поскольку они являются едва ли не самыми известными разносчиками инфекций. В этом отношении с ними могут соперничать разве что другие артроподы, которые являются самыми настоящими насекомыми, — москиты. Впрочем, в том, что касается заражения домашних животных, у клещей есть явное преимущество.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Существует немногим более 850 видов клещей, причем огромное большинство принадлежит к одному из двух семейств — иксодовым и аргасовым. Самое большое из семейств — иксодовые, или «твердые» клещи — состоит примерно из 650 видов, причем свыше 60 из них были обнаружены в Соединенных Штатах. Аргасовые, или «мягкие» клещи включают примерно 170 видов, а в США их обнаружено около 20.

Только часть этих клещей поражает домашних животных, причем иксодовые в этом отношении играют ведущую роль.

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ

Клещи проходят через 4 стадии жизненного цикла: яйцо, личинка, куколка и взрослая особь (самцы или самки). У личинки шесть ног, в то время как у куколки или взрослой особи — восемь. У иксодовых клещей, в отличие от аргасидных, отмечен половой диморфизм. Жизненные циклы различных видов клещей могут варьироваться, однако все виды в процессе своего развития питаются кровью различных животных.

Иксодовые клещи

Подавляющее большинство твердых клещей (примерно 600 из 650) паразитируют на трех различных организмах-хозяевах — то есть личинка обитает на одном животном, куколка на другом, а взрослая особь на третьем. Другие виды иксодовых клещей живут на двух организмах-хозяевах (то есть личинка или куколка на одном, а взрослая особь на другом), третьи — только на одном. Последние находят своих хозяев еще на стадии личинки или куколки и питаются их кровью на протяжении трех последовательных стадий. Они не покидают хозяев для линьки, а делают это, когда уже превратились во взрослые особи. Хотя одно и то же животное может подвергнуться успешному нападению первого вида иксодовых клещей (например, *Rhipicephalus sanguineus* — коричневый собачий клещ — может нападать на одну и ту же собаку) на любой из трех стадий его развития, чаще всего они предпочитают искать себе новых хозяев. При таком поведении вполне естественно, что именно клещи первого вида чаще всего являются переносчиками заболеваний. Что касается немногочисленных иксодовых клещей (примерно 50 видов) второго и третьего типа, то они имеют несравненно меньшее значение.

Личинки, куколки и взрослые самки питаются до полного насыщения, после чего покидают своего хозяина, причем личинки и куколки на следующей стадии линяют, в то время как взрослые самки откладывают яйца. Самцы иксодовых клещей потребляют намного меньше крови, чем самки, и более часто переселяются с одного животного на другое, спариваясь с самками множество раз. Многие самки лишь после спаривания напиваются кровью до полного пресыщения. Как правило, куколки и самки по-

Таблица 1. Инфекционные заболевания домашних животных, вызванные иксодовыми клещами

Заболевание	Вид клеща	Передача заболевания
Бабезиоз собак	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Трансовариально
Гемобартенеллез собак	<i>R. sanguineus</i>	Трансстадийно
Гепатозооноз собак	<i>R. sanguineus</i>	Трансстадийно
Классический эрлихиоз собак (<i>Ehrlichia canis</i>)	<i>R. sanguineus</i>	Трансстадийно
Гранулоцитарный эрлихиоз собак (<i>E. ewingii</i>)	<i>Amblyomma americanum</i>	Трансстадийно
Гранулоцитарный эрлихиоз собак (<i>E. equi</i>)	<i>Ixodes scapularis</i>	Трансстадийно
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	<i>A. americanum</i> <i>Dermacentor andersoni</i> <i>D. variabilis</i>	Трансстадийно Трансстадийно Трансовариально, трансстадийно
Цитозооноз кошек	<i>I. pacificus</i> <i>Dermacentor andersoni</i> <i>D. variabilis</i>	Трансстадийно Трансстадийно Трансстадийно
Боррелиоз (болезнь Лайма)	<i>I. ricinus</i> сложный <i>I. dammini</i> (или <i>I. scapularis</i>)	Трансстадийно
Туляремия	<i>D. andersoni</i> <i>D. occidentalis</i> <i>D. variabilis</i> <i>I. pacificus</i> <i>I. scapularis</i>	Трансстадийно Трансстадийно Трансстадийно Трансстадийно Трансстадийно

началу питаются медленно, зато затем быстро насыщаются кровью, что происходит за 12–24 часа до покидания хозяина. Однажды насытившись, самки оставляют хозяина и ищут укромное место, чтобы переварить выпитое и отложить яйца, после чего погибают. Эмбрионизация и вылупление личинок зависит от температуры и может варьироваться по времени от нескольких дней до нескольких недель или даже месяцев. Этот период длится еще дольше, если откладывание яиц происходит поздней осенью в умеренном климате. В соответствии с этим некоторые жизненные циклы являются годовыми или двухгодовыми. У таких видов, как *R. sanguineus*, жизненные циклы оказываются менее продолжительными, поскольку в США эти клещи питаются практически только кровью собак. Они хорошо адаптируются к жизни в домашних условиях или собачьих конурах, где весь их жизненный цикл может составлять примерно 2 месяца.

Аргасовые клещи

Эти клещи живут не на одном, двух или трех организмах-хозяевах, а на гораздо большем их количестве, поскольку питаются с перерывами и делают это достаточно быстро. (Исключение составляет колючий ушной клещ, *Otobius megnini*, который живет на одном животном, пока находится в состоянии личинки и куколки; насытившиеся куколки оставляют хозяина, чтобы пройти стадию линьки, а взрослая особь спаривается на земле и не питается вообще.) В отличие от иксодовых клещей, куколки аргасовых, прежде чем окончательно превратиться во взрослую особь, могут питаться и линять повторно.

ИНФЕКЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Благодаря некоторым биологическим особенностям клещи обладают большими возможностями в качестве разносчиков инфекций. Среди этих особенностей важнейшей является необходимость питаться свежей кровью. В результате этого они часто заражаются инфекциями, которые содержатся в крови их позвоночных хозяев, после чего перемещаются к следующему хозяину и во время очередного сеанса питания передают ему подхваченную инфекционную болезнь. Естественно, что процесс распространения инфекции растягивается во времени. Сначала она передается в процессе питания, затем от самки клеща к ее отпрыскам, а далее распространяется ими в процессе сокоупления. Самым очевидным источником заражения является слюна клеща, попадающая в кровь животного во время укуса, однако животное может заразиться и иными способами — например, проглотив инфи-

Таблица 2. Неинфекционные заболевания домашних животных, вызванные иксодовыми клещами

Заболевание	Вид клеща	Комментарий
Клещевой паралич	<i>Amblyomma americanum</i> <i>A. maculatum</i> <i>Dermacentor andersoni</i> <i>D. occidentalis</i> <i>D. variabilis</i> <i>Ixodes pacificus</i> <i>I. scapularis</i>	Хотя сообщается о многих видах клещей, скорее всего, самыми распространенными являются <i>Dermacentor</i> spp.
Ушной клещ Готча	<i>A. maculatum</i>	Гораздо чаще встречается у крупного рогатого скота, чем у собак

Таблица 3. Заболевания домашних животных, вызванные аргасовыми клещами

Заболевание	Вид	Общепринятое название	Комментарии
Возвратный тиф	<i>Ornithodoros talaje</i>	Нет	Возвратный тиф чаще встречается у людей, но бывает и у собак
Спирохетоз	<i>O. turicata</i>	Клещ возвратного тифа	
Отоакариоз, возможен клещевой паралич	<i>Otobius megnini</i>	Колючий ушной клещ	Клещевой паралич чаще вызывается иксодидами, особенно <i>Dermacentor</i> spp.

цированного клеща во время вылизывания своей шерсти. Кроме того, в открытую рану животного могут попасть фекалии клеща или секреты его коксальных желез.

Иксодовые клещи

Особенности питания этих клещей состоят из попеременного всасывания то крови, то тканевой жидкости и периодического выделения слюнных секретов в организм хозяина. Все эти виды активности чередуются примерно каждые 5–30 секунд. Можно отметить, что питательный механизм клеща великолепно приспособлен для передачи патогенов от одного млекопитающего к другому. И действительно, «твердые» клещи передают множество типов патогенов, включая проکاریоты и эуکاریоты. Они также могут передавать вирусы, бактерии (в том числе риккетсии, спирохеты и менее специализированные виды), простейшие и гельминты. Во время переваривания выпитой крови и линьки многие патогены созревают и размножаются в организме клеща. Специфические примеры неинфекционных заболеваний, вызываемых иксодовыми клещами, приведены в таблице 2.

Аргасовые клещи

«Мягкие» клещи встречаются гораздо реже «твердых», поэтому количество переносимых ими патогенов не столь велико. Тем не менее, они хорошо адаптированы для передачи инфекции. Более того, поскольку некоторые виды клещей живут очень долго, их можно считать хозяйскими организмами патогенов. Специфические примеры вызываемых ими болезней отражены в таблице 3.

Литература

- Cupp EW: Biology of ticks. In: Hoskins JD, ed: Tick-transmitted diseases. Vet Clin North Am 21:1, 1991. This 26-page introductory chapter to a 202-page book cites 73 references and offers an overview of ticks that includes anatomy, life cycles, and behavior, in addition to a brief discussion of the evolution of ixodids and argasids.
- Hoskins JD, Cupp EW: Ticks of veterinary importance: Part I. The Ixodidae family: Identification, behavior, and associated diseases. Compend Contin Educ Pract Vet 10:564, 1988. This paper provides an extensive treatment of hard ticks and includes eight tables that detail tick identification and summarize diseases transmitted to mammals and birds by ixodids.
- Hoskins JD, Cupp EW: Ticks of veterinary importance: Part II. The Argasidae family: Identification, behavior, and associated diseases. Compend Contin Educ Pract Vet 10:699, 1988. This paper details identification of ticks and a summary of diseases transmitted to mammals and birds by argasids (six tables).
- Kaufman WR: Tick-host interaction: A synthesis of current concepts. Parasitol Today 5:47, 1989. In this review, salivary gland function

and ixodid tick feeding mechanisms are discussed in detail, together with the tick-host interactions that influence the likelihood of pathogen transmission.

Strickland RK, Gerrish RR, Hourrigan JL, et al: Ticks of Veterinary Importance. Handbook No. 485. Washington, DC. Animal and Plant Health Inspection Service, US Department of

Agriculture, 1976, p 122. This manual is designed as a training aid and has life history summaries, extensive drawings of ticks, and five schematic diagrams that depict life cycles and patterns of disease transmission. It provides a checklist of ticks found in the United States as well as information in tabular form regarding diseases transmitted by ticks.

Гранулоцитарный эрлихиоз

БАРБАРА ГРЕЙГ

Эрлихиоз — это порожденное клещами заболевание, вызываемое бактерией рода *Ehrlichia* семейства риккетсий, от которого страдают как животные, так и люди. Данные микроорганизмы являются грамположительными, плеоморфными и обязательно внутриклеточными паразитами. Внутри организма млекопитающего эти бактерии проявляют тронизм по отношению к лейкоцитам и размножаются внутри эндосом, продуцируя цитоплазматические включения, называемые *морулами* (рис. 1). Существуют два основных типа эрлихий: *моноцитарные* эрлихии, которые прежде всего инфицируют лимфоциты и моноциты, и *гранулоцитарные* эрлихии, инфицирующие нейтрофилы и эозинофилы. Для филогенетической классификации эрлихиозных микроорганизмов на группы близкородственных видов — генная группа *E. canis* (*E. canis*, *E. ewingii*, *E. chaffeensis*, *E. muris*), генная группа *E. phagocytophila* (*E. phagocytophila*, *E. equi*, *E. platys*) и генная группа *E. risticii* (*E. risticii*, *E. sennetsu*) — используется цепочка гена 16S рибосомной РНК (т-РНК).

Болезни, вызываемые *Ehrlichia*, характеризуются острым лихорадочным синдромом, имеющим различные клинические проявления, но одни и те же лабораторные особенности. Эти заболевания зависят от региона и сезона, поскольку определяются географическими особенностями и активностью клещей — распространителей инфекций. После укуса клеща инкубационный период всех эрлихиозов составляет от 1 до 3 недель. Хотя за последнее время количество наших знаний о вызываемых ими инфекциях значительно возросло, патогенез этих заболеваний большей частью остается неизвестным. Заболевания людей эрлихиозом приводили к фатальному исходу, если животные были старыми или у них отмечалась иммуносупрессия. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что после курса терапии может возникнуть хроническая инфекция или реактивироваться инфекция латентная. Серологические исследования собак и людей показали, что в США сфера распространения эрлихиозных инфекций, не устанавливаемых клиническими наблюдениями, намного выше, чем клинически установленных.

СОБАКИ

Существует два гранулоцитарно-эрлихиозных заболевания собак: вызываемое *E. ewingii* и вызываемое бак-

терией, почти идентичной *E. equi* (гранулоцитарный эрлихиоз лошадей).

Ehrlichia ewingii

Гранулоцитарный эрлихиоз собак (ГЭ), вызываемый *E. ewingii*, был выявлен в 1971 году на юге Соединенных Штатов. *E. ewingii* близкородственна *E. canis* и является единственным известным патогеном. Случаи заражения были зарегистрированы в Арканзасе, Миссисипи, Оклахоме, Теннесси и Северной Каролине. У больных собак наблюдался острый полиартрит, характеризующийся внезапными приступами лихорадки, летаргией, анорексией, хромотой и ригидностью мышц. У собак, хромавших на одну и более конечностей, наблюдались признаки общей ригидности мышц или ригидности мышц тазового пояса, а также отмечалось нежелание или

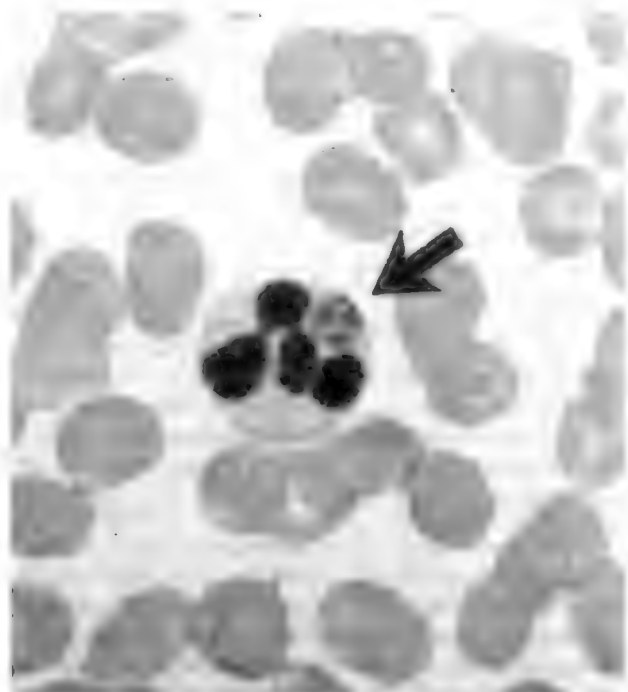


Рис. 1. Размножение морул *Ehrlichia* (стрелка) в периферийном кровяном нейтрофиле (краситель Райта). Тысячекратное увеличение

неспособность стоять. Анализы суставной жидкости, проведенные в течение первых 3–4 дней после появления клинических симптомов, обнаружили воспаление суставов. Морулы эрлихий были найдены в нейтрофилах синовиальной жидкости. Клещ-переносчик *E. ewingii* называется *Amblyomma americanum*. Он активно питается круглый год, поэтому данная болезнь не зависит от сезонных условий. Патологическая гематологическая картина заключается в умеренной регенеративной анемии, тромбоцитопении — от умеренной до средней, а также в моноцитозе и эозинофилии. Количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов может быть в норме или отклоняться в сторону повышения или понижения. Эрлихиозные морулы найдены в 1–9% нейтрофилов. Часто наблюдается умеренное возрастание в сыворотке уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Чтобы выявить наличие антител на *E. ewingii*, используются серологические тесты *E. canis*, поскольку *E. ewingii* и *E. canis* имеют кросс-реактивные антигены.

Ehrlichia equi

E. equi была идентифицирована в Калифорнии в начале 1960-х годов в качестве причины гранулоцитарного эрлихиоза лошадей. Затем этим микроорганизмом были экспериментально заражены собаки, кошки и приматы. Естественная инфекция *E. equi* была обнаружена в 1982 году у двух калифорнийских собак, подвергнутых иммуносупрессивной терапии. Было установлено, что *E. equi* была успешно перенесена клещами от одной из зараженных собак к нескольким лошадям, у которых вскоре обнаружили типичные симптомы гранулоцитарного эрлихиоза. О других случаях инфекции *E. equi* у собак не сообщалось до тех пор, пока сначала в 1989 году в Швеции, а в следующем году — на Среднем Западе США не был обнаружен ГЭ. Генетический анализ выявил, что ГЭ-заболевания шведских и американских собак были вызваны одним и тем же эрлихиозным клещом, которые отличался от *E. ewingii*, но зато был почти идентичен *E. equi*. Тот же клещ был обнаружен у шведских и американских лошадей.

У собак, инфицированных *E. equi*-подобным клещом, развилось острое заболевание, сопровождаемое потерей аппетита, летаргией и лихорадкой. Клинические симптомы, которые можно было бы приписать специфическим системам организма, встречались редко. Степень протекания заболевания варьировалась — некоторые собаки впадали в столь сильную летаргию, что владельцы начинали волноваться за жизнь своих любимцев. Черноногий клещ *Ixodes scapularis* (также известный как олений клещ, *I. dammini*) является переносчиком *E. equi*-подобного ГЭ в верхней части Среднего Запада, причем сезонное распространение заболевания происходит в период «ранняя весна–раннее лето», а затем повторяется осенью, что соответствует пику активности данного клеща. Это заболевание редко встречается в середине лета и вообще никогда — в середине зимы. У больных собак нет патогномичных клинико-патологических отклонений, однако им требуется адекватное кормление. С точки зрения гематологии у 86% отмечается тромбоцитопения от легкой до умеренной степени, а у 67% присутствуют признаки лимфопении. Определять количество нейтрофилов, как и в случае *E. ewingii*-инфекции, с точки зрения

диагностики бесполезно. У 80% больных собак это количество окажется в норме, у 7% будет выявлена нейтропения, у 13% — нейтрофилия, а 20% будут иметь регенеративный сдвиг влево. Морулы найдены в 1–24% нейтрофилов. Для постановки диагноза «*E. equi*-подобная инфекция» у собак рекомендуются биохимические исследования крови. У всех 100 процентов больных собак отмечаются повышение щелочной фосфатазы сыворотки крови, а 50% — амилазы сыворотки крови. У 44% животных выявляется гипоальбуминемия, а у 38% — протеинурия. С точки зрения серологии инфицированные собаки вырабатывают антитела на антиген *E. equi*, в то время как сероконверсия в *E. canis* антиген вообще не имеет места.

Важно отметить, что гранулоцитарный эрлихиоз человека, вызываемый *E. equi*-подобной бактерией, впервые был также найден на Среднем Западе США в 1990 году, после чего его обнаружили на северо-востоке страны, а некоторые серологические исследования дали основание подозревать его наличие и в Европе. С учетом широкого географического распространения в США данного заболевания, не говоря уже о клеще *I. scapularis*, стоит ожидать новых сообщений о наличии ГЭ собак в других регионах страны, а также в Швеции.

КОШКИ

Опубликовано лишь одно сообщение о случае моноцитарного эрлихиоза у кошек, а о случаях естественного ГЭ кошек вообще не сообщалось, и это при том, что кошки успешно инфицируются *E. equi* в экспериментальных условиях. Имеется ряд неопубликованных отчетов о наличии ГЭ у больных кошек, причем предварительные данные позволяют предположить, что вызвавший это заболевание фактор идентичен *E. equi*-подобному микроорганизму, найденному на Среднем Западе.

ДИАГНОЗ

Диагностика эрлихиоза должна начинаться с обнаружения аналогичных клинических симптомов у животных, которые прожили в районах обитания клещей 1–3 недели до начала заболевания. Самый быстрый метод диагностики эрлихиоза — это обнаружение цитоплазмических морул внутри инфицированных лимфоцитов. При гранулоцитарном эрлихиозе морулы зачастую находятся в крови и, напротив, редко встречаются там при эрлихиозе моноцитарном.

Серологическое тестирование, особенно иммунофлюоресценция, является основным способом диагностирования эрлихиальных инфекций, однако имеет несколько недостатков. Во-первых, идентификация четырехкратной сероконверсии (возрастания) с помощью соответствующего антигена (например, специфических *Ehrlichia spp*) возможна только в ретроспективе, а потому не слишком полезна при острой стадии заболевания. Единичный серологический тест вообще не может служить основанием для постановки диагноза, поскольку у здоровых собак и людей, проживающих в эндемичных районах, зачастую наблюдается сероположительная реакция. Кроме того, близкородственные эрлихии могут синтезировать кросс-реактивные антитела.

В результате многолетних исследований в 1995 году удалось научиться культивировать *in vitro* гранулоцитарные эрлихии, взятые при анализе крови. Однако данный

метод не слишком доступен для ветеринарной диагностики. Как и в случае серологического тестирования, особенности данной культуры не очень predisполагают к принятию срочного терапевтического решения, поскольку для изоляции данного микроорганизма требуется от 5 до 12 дней. Кроме того, эрлихии не растут в образцах, взятых у животных, которых лечили тетрациклином, а потому данная культура даже не является надежным ретроспективным тестом.

Размножение с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) взятого из крови эрлихиального 16S т-РНК гена является самой чувствительной диагностической методикой. Экспериментально инфицированные животные дают положительную реакцию на *Ehrlichia* при ПЦР, прежде чем они станут бактериемичными, и эта реакция сохраняется в течение нескольких дней после фазы бактериемии. Однако данный метод тестирования проводится лишь в немногих ветеринарных лабораториях.

ЛЕЧЕНИЕ

Все виды ветеринарного эрлихиоза лечатся с помощью тетрациклиновых антибиотиков (тетрациклина и доксициклина). Собак, зараженных *E. ewingii* или *E. equi*-подобными бактериями, лечат аналогичным способом. Через 12–48 часов после начала лечения у больных собак температура приходит в норму, а выраженность клинических признаков заметно уменьшается. Смертельных исходов при данном заболевании не наблюдалось. Тетра-

циклин назначают в дозе 22 мг/кг каждые 8 часов п/о в течение 14–21 дня, а доксициклин — в дозе 5–10 мг/кг каждые 12 часов п/о в течение 7–10 дней.

Литература

- Anderson BE, Greene CE, Jones D, et al: *Ehrlichia ewingii* sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis. *Int J Sys Bacteriol* 42:299, 1992. *A brief clinical and genetic description of E. ewingii*.
- Bakken JS, Krueh J, Wilson-Nordskog C, et al: Clinical and laboratory findings of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 275:24, 1996. *A good review of HGE in the Midwest*.
- Dumler JS, Bakken JS: Ehrlichiae diseases of humans: emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis* 20:1102, 1995.
- Greig B, Asanovich KM, Armstrong PJ, et al: Geographic, clinical, serologic, and molecular evidence of granulocytic ehrlichiosis, a likely zoonotic disease. *J Clin Microbiol* 34:44, 1996. *A summary of the preliminary findings of natural canine GE in the Midwest*.
- Stockham SL, Schmidt DA, Curtis KS, et al: Evaluation of granulocytic ehrlichiosis in dogs of Missouri, including serologic status to *E. canis*, *E. equi*, and *Borrelia burgdorferi*. *Am J Vet Res* 53:63, 1992. *A summary of findings of natural cases of canine GE in Missouri*.
- Stockham SL, Tyler JW, Schmidt DA, et al: Experimental transmission of granulocytic ehrlichial organisms in dogs. *Vet Clin Pathol* 19:99, 1990. *A summary of experimental E. ewingii infections (not speciated when written)*.
- Walker DH, Barbour AG, Oliver JH, et al: Emerging bacterial zoonotic and vector-borne diseases. Ecological and epidemiological factors. *JAMA* 275:24, 1996. *A good summary of tick-borne diseases infecting people*.

Инфекция *Bartonella vinsonii* у собак

Брэнди Л. Паппалардо

Эдвард Б. Брейтшвердт

Bartonella vinsonii относится к подвиду *berkhoffii*. Эта бактерия была впервые выделена в 1993 году и является единственным членом рода *Bartonella*, который был найден у собак. Данный микроорганизм вызывает эндокардит и гранулоцитарный лимфаденит.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно сероэпидемиологическому исследованию, проведенному нашей лабораторией, вероятность заражения *B. vinsonii* особенно велика у собак, которых выпускают гулять на улицу, собак из сельских районов (особенно с ферм) или у нескольких собак, живущих в одном доме. У всех этих животных вероятна тяжелая форма эктопаразитной инвазии (блохи и особенно клещи), как это показано в таблице 1. Более того, имеется высокая степень серологической корреляции между заражением *B. vinsonii* и заражением *Ehrlichia canis* или *Babesia canis*. Эти данные свидетельствуют и о роли *Rhipicephalus sanguineus* — единственного официально подтвержденного переносчика *E. canis* или *B. canis* при передаче *B. vinsonii* от собаки

к собаке (таблица 2). Как упоминалось ранее, эпидемиологические факторы не касаются единичных случаев заражения домашними клещами (например, живущими в будках или домах), полевыми клещами (*Dermacentor*, *Amblyomma*, *Ixodes*) или другими эктопаразитами, способными быть переносчиками данного микроорганизма как между дикими животными, так и от них — к собакам. *R. sanguineus* может играть определенную роль и в передаче *B. vinsonii* от собаки к собаке в домашних условиях.

ПАТОГЕНЕЗ

У людей различные виды бартонелл (бывшая *Rochalimaea*) вызывают различные заболевания, варьирующие от легкой лимфаденопатии (если оцарапает кошка) до эндокардита. Инфекции вида *Bartonella* приводят к поражению почти каждой системы организма (сердца, скелета, костного мозга, мышц, мягких тканей, печени, селезенки и центральной нервной системы). Крайне редко встречаются поражения, сопровождающиеся эндотелиальной клеточной пролиферацией с неоваскуляризацией.

Таблица 1. Связь между сероположительной реакцией собак на *Bartonella vinsonii* и факторами риска окружающей среды *

Факторы риска	Коэффициент вероятности **	95%-ный интервал уверенности для коэффициента вероятности
Заражение от лошади (нет заражения)	1,2	(1,03; 1,34)
Скитание (заключение)	4,8	(2,39; 9,79)
Домашнее хозяйство: еще 1–3 собаки	2,5	(1,19; 5,37)
свыше 3 собак	6,0	(2,01; 18,15)
Заражение блохами (нет заражения)	5,6	(1,82; 18,01)
Сельская местность (городская)	7,1	(2,13; 25,00)
Ферма	7,2	(2,76; 19,37)
Открытый воздух (дом)	8,5	(3,39; 21,71)
Заражение от крупного рогатого скота (нет заражения)	9,3	(1,76; 65,83)
Заражение от клещей (нет заражения)	14,2	(4,63; 45,38)

* Указан коэффициент вероятности и 95%-ный интервал уверенности для него.

** Коэффициент вероятности — это способ измерения вероятности, который показывает направление и величину данного эффекта. Если он превышает 1, это указывает на возрастание вероятности, если он менее 1, это указывает на ее снижение, а если он равен 1, это говорит об отсутствии какой-либо связи между окружающей средой и серологическим статусом собаки (серопозитивным по сравнению с сероположительным).

Немного известно и о болезненных проявлениях, вызванных *B. vinsonii*-инфекцией у собак, хотя эти проявления сейчас считаются аналогичными тем, которые наблюдаются у людей. Вегетативный эндокардит, затрагивающий аортальный и митральный клапаны, был диагностирован у первой же собаки, из организма которой был выделен *B. vinsonii*. После этого единственного случая *B. vinsonii*-инфекции у собак данный микроорганизм был поочередно найден у собак, живущих в Джорджии, Северной Каролине, Вирджинии и Теннесси. Серологические данные о заражении собак *B. vinsonii* поступили с Виргинских островов, а также из Израиля и Италии. Наша лаборатория обследовала 8 собак, у которых были обнаружены отрицательная культура эндокардита и высокие реципрокные титры *B. vinsonii*-антител (больше или равно 4096), с помощью ПЦР найдена ДНК *B. vinsonii*, или сделано то и другое. Кроме того, данный микроорганизм вызывает у собак пиогранулематозный лимфаденит, что дает сероположительную реакцию (реципрокный титр 128) на *B. vinsonii*, чья ДНК была обнаружена с помощью ПЦР в образцах периферийной крови и при биопсии лимфатического узла.

ДИАГНОЗ

У собак с эндокардитом, вызванным *B. vinsonii*, заболевание протекает долго. Постепенно возникают сердечные шумы и начинается потеря веса. Некоторые собаки хромают то на одну, то на другую конечность, что может быть вызвано полиартритом или нечетко локализованной болью в костях. Подобные болезненные симптомы встречаются и у людей, инфицированных бактериями вида *Bartonella*.

Результаты гематологического и биохимического исследований не являются специфическими, поэтому пока-

Таблица 2. Классификация нескольких популяций собак, основанная на их заражении клещами (*Dermacentor variabilis* или *Rhipicephalus sanguineus*) и проценте сероположительных реакций на *Bartonella vinsonii*

Популяция	Клещ-переносчик	% сероположительных реакций на <i>B. vinsonii</i>
Сыворотка собаки		3,6% (69/1920)
<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>D. variabilis</i>	7,8% (11/141)
сероположительная		
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>R. sanguineus</i>	36,0% (54/151)*
сероположительная		
<i>Babesia canis</i>	<i>R. sanguineus</i>	57,1% (4/7)

* Кроме того, сыворотка 68 из 69 собак с сероположительной реакцией на *B. vinsonii* была исследована и на антиген *E. canis* методом флюоресцентного тестирования. 24 из 68 собак (35,2%) оказались серореактивными на оба этих фактора.

затели зачастую находятся в пределах нормы. Таким образом, для постановки надежного диагноза необходима информация об образе жизни собаки, подозреваемой в наличии *Bartonella*-инфекции, дополненная серологическим тестированием. Собаки с *B. vinsonii*-эндокардитом могут проявлять клинические, гематологические и биохимические отклонения, сопровождающиеся грамотрицательным сепсисом. При первом обследовании можно обнаружить слабую анемию, тромбоцитопению, нейтрофилию со слабым сдвигом влево, слабую нейтрофильную токсичность и гипогликемию. Вегетативные поражения наиболее часто затрагивают аортальный клапан, а также вызывают аритмию или отклонения при индуцировании возбуждения.

Серологическое тестирование

Обнаружение антител на бактерии вида *Bartonella* — это самый приемлемый метод диагностики. Если при иммунофлюоресцентном анализе (ИФА) титр антител IgG превышает 64, это указывает на заражение данным микроорганизмом в прошлом или настоящем. При серологическом тестировании 1920 зараженных клещами собак Северной Каролины и Вирджинии на антигены *B. vinsonii* положительные результаты составили всего 3,6%, что указывает на довольно низкую степень заражения данным микроорганизмом и определенную специфичность анализа. Степень распространения заражения *B. henselae* или *B. clarridgeae* (это происходит при укусах кошек блохами), при которой может возникать кросс-реактивный ответ на антитела, не установлена. Титры антител, полученные у собак с клиническими отклонениями, могут частично совпадать с теми, которые были получены от здоровых собак. Наши исследования позволяют сделать предположение о том, что собаки могут длительно быть носителями бессимптомной инфекции или что среди различных цепочек *B. vinsonii berkhoffii* может существовать значительная патогенетическая изменчивость. Титры, полученные у клинически больных собак для проведения ИФА, варьируют от 128 до 8192. Один из недостатков серологического тестирования связан с его неспособностью определить, о чем именно свидетельствует реакция на антитела — о прошлом заболевании, о его ранней или активной стадии. Кроме того, не установлена и степень кросс-реактивности у собак на различные

виды бартонелл или на другие бактерии, например, *Chlamydia psittaci*, которые вступают в перекрестную реакцию с антигенами бартонеллы в образцах человеческой сыворотки. В нашей лаборатории после экспериментального введения собакам единичной внутривенной инъекции *B. vinsonii* подвида *berkhoffii* IgG титров антител быстро повысился в течение 3–11 дней и оставался на этом уровне в течение 8 месяцев.

Культивирование крови

Из образцов крови собаки или человека трудно выделить культуру *Bartonella spp.* Лизис-центрифугирование для получения культуры крови подтвердила свою чувствительность и увеличила возможность выделения данного микроорганизма. Положительные культуры были получены у людей путем прямого гальванического осаждения крови, обработанной этилендиаминтетрауксусной кислотой, тканей лимфатических узлов или жидкости, откаченной из пораженных органов. Оптимальные условия *in vitro* для роста *B. vinsonii* требуют инкубации в атмосфере, обогащенной двуокисью углерода, температуры от 35 до 37 °C и среды, подпитываемой кровью. Если эти бактерии выращиваются в твердой среде, то цвет их колоний обычно варьирует от чисто-белого до беловато-сероватого или беловато-желтоватого. После выращивания их часто помещают в агар. В большинстве микробиологических лабораторий кровяные культуры выращивают в мясном бульоне, а начинают использовать через неделю. Некоторые виды бартонеллы могут потребовать более длительной инкубации на первичных гальваноклише культуры, причем лишь через 2 месяца можно будет зримо оценить их рост. Таким образом, культуро-отрицательные результаты, полученные в результате соответствующей обработки образцов крови, не обязательно свидетельствуют об отсутствии активной инфекции. Предварительное замораживание стерильных образцов крови, обработанных этилендиаминтетрауксусной кислотой, повышает вероятность выделения *B. henselae* из крови кошек и может облегчать выделение *B. vinsonii* у собак.

Специальные красители

Бартонелл можно увидеть под световым микроскопом благодаря использованию специальной краски. Краситель Грама для микроорганизмов позволяет обнаруживать грамотрицательные, слегка изогнутые, плеоморфные палочки. Серебряный краситель Вартарина-Старри облегчает обнаружение бартонелл в образцах тканей.

Благодаря этим красителям палочкообразные микроорганизмы становятся черными на оранжевом фоне. Акридиново-оранжевый краситель и краситель Гименеза помогают выявить данный микроорганизм в образцах, взятых из стерильных емкостей для крови или с помощью методов получения тканевых культур.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения *B. vinsonii* у собак надежных антимикробных средств пока не существует. При использовании *in vitro* тестов на восприимчивость к антибиотикам у *Bartonella spp.* выявлена чувствительность к амоксицилину, третьему поколению цефалоспоринов, тетрациклинам, макролидам и рифампицину. У людей и экспериментально зараженных кошек облегчение было достигнуто через 2–4 недели лечения антибиотиками (доксикацином или энрофлоксацином).

ПРОФИЛАКТИКА

Вполне вероятно, что многие особенности заболеваний собак, вызванных бактериями вида *Bartonella*, до сих пор не выявлены. Поэтому с точки зрения диагностики зараженных собак остается надеяться на будущие достижения микробиологии, которые позволят более точно выделять микроорганизмы в клинических образцах и усилить понимание роли серологического тестирования. Что касается профилактики заражения данными бактериями, то в будущем стоит надеяться на получение надежной вакцины. Сейчас же можно лишь попытаться предотвратить заражения животных клещами и блохами, быстро обнаруживая и удаляя их. В настоящее время не существует свидетельств в пользу того, что *B. vinsonii* подвида *berkhoffii* является возбудителем зоонозных инфекционных заболеваний.

Литература

- Adal KA, Cockerell CJ, Petri WA: Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections due to *Rochalimaea*. N Engl J Med 330:1509, 1994.
- Breitschwerdt EB, Kordick DL, Mararkey DE, et al: Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. J Clin Microbiol 33:154, 1995.
- Maurin M, Raoult D: Antimicrobial susceptibility of *Rochalimaea quintana*, *Rochalimaea vinsonii*, and the newly recognized *Rochalimaea henselae*. J Antimicrob Chemother 32:587, 1993.
- Pappalardo BL, Correa MT, York CC, et al: Epidemiologic evaluation of the risk factors associated with exposure and seroreactivity to *Bartonella vinsonii* in dogs. Am J Vet Res 58:467, 1997.

Инфекции, вызванные *Bartonella*, у домашних кошек

Дорси Л. Кордик
Эдвард Б. Брейтшвердт

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Микроорганизмы

Род *Bartonella*, который включает микроорганизмы, ранее называвшиеся *Rochalimaea* и *Grahamella*, в настоящее время состоит из 11 видов. Это грамотрицательные, аргирофильные (серебристо-окрашиваемые), факультативно внутриклеточные коккобациллы или слегка изогнутые палочки приблизительно 1–2 мкм в длину. Благодаря методике негативного окрашивания у двух видов (*B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*) наблюдались диаметрально противоположные жгутики. В первоначальном изоляте присутствовали фимбрии, однако их количество заметно сокращалось при последующих превращениях данной бактерии. Вид *Bartonella* является гемотрофическим, поэтому обнаруживается прикрепленным к эритроцитам или внутри них. Однако он отличается от других видов *Haemobartonella*, которые являются риккетсиальными патогенами и тоже связываются с эритроцитами. У домашних кошек можно выделить только *B. henselae* и *B. clarridgeiae*, причем оба являются одинаково важными с точки зрения зоонозной инфекции. Бессимптомные кошки с бактериемией являются основным источником двух этих видов бактерий. Хроническая инфекция на ранней стадии позволяет сделать предположение о том, что домашние кошки могут являться источником *B. henselae* и *B. clarridgeiae*, однако об их жизненном цикле известно немного. До недавнего времени большинство попыток культивировать эти выделенные у кошек микроорганизмы предпринималось в США, однако изоляты бартонеллы были получены также на Гавайских островах, в Японии, Израиле, Австралии, Франции и Нидерландах.

Заболевания у людей вызываются лишь некоторыми видами бартонелл, среди которых наиболее заметными являются *B. bacilliformis* (лихорадка Ороия, «перуанская бородавка») и *B. quintana* (окопная лихорадка). После нескольких лет споров оказалось, что *B. henselae* и *B. clarridgeiae* ответственны за большинство заболеваний, возникающих после того, как людей оцарапали кошки. При наблюдении 1200 таких случаев свыше 90% приводили к возникновению заболевания. Сейчас *B. henselae* признана первичной причиной заболевания оцарапанных кошек людей с нормально функционирующей иммунной системой. А у людей с иммунодефицитом она может вызывать даже фатальный бациллярный ангиоматоз. Кроме того, эта же бактерия может вызывать эндокардит, висцеральный пелиоз, сепсис, гранулематозный гепатит или сплениит, остеолит и ретинит. На сегодняшний день считается, что *B. clarridgeiae*, которая является наиболее часто встречающимся патогеном, может приводить к заболеваниям только при оцарапывании. Этиология бартонелл подтверждается специфическими серологическими тестами; культивированием данного микроорганизма, выделенного из крови или тканевого гомогената; обнаружением ДНК бартонелл в реактивных лимфатических узлах, а

также других поврежденных тканях; и тестированием оцарапанных участков кожи на антиген.

Распространение инфекции

Сейчас уже очевидно, что кошки являются не только механическими, но и биологическими разносчиками инфекции. Распространение *Bartonella*-инфекции у кошек изучалось с использованием методов культивирования крови и серологического тестирования. В Северной Каролине бартонелла была культивирована у 7 (28%) из 25 здоровых кошек и 17 (89%) из 19 кошек, которые царапали своих хозяев и тем самым их заражали. Исследования культуры крови, проводимые в Калифорнии, обнаружили, что 25–41% кошек оказались с бартонелла-бактериемией. В Северной Калифорнии культура крови 81 (40%) из 205 кошек дала положительную реакцию на бартонеллу, в то время как 166 (81%) из тех же 205 кошек дали положительную реакцию на *B. henselae*-специфичные иммуноглобулины (взаимный титр больше или равен 64). Кроме того, при других сероэпидемиологических исследованиях было обнаружено немалое количество серореактивных кошек. Джеймсон с коллегами (Jameson et al., 1995) сообщили о серореактивности против *B. henselae*, причем в районе Скалистых гор она составляла 4% (5 из 128), на Среднем Западе — 7% (4 из 60), на Тихоокеанском побережье — 40% (32 из 80), на Гавайях — 53% (56 из 77), на юго-востоке — 60% (46 из 77). В Японии сероположительные результаты давали 6% (3 из 48) кошек на северо-востоке страны, а в центральной части это количество возрастало до 22% (13 из 59). Кроме того, о случаях заражения бартонеллой сообщалось из Израиля, Франции, Нидерландов, Египта и Португалии. Сравнительные результаты позволяют предположить, что заражение бартонеллой зависит от климата и разносчиков инфекции. Было обнаружено, что разносчиками *B. henselae* являются кошачьи блохи (*Ctenocephalides felis*). Кстати, блохи чаще всего встречаются в теплом и влажном климате, и именно этим отчасти можно объяснить наивысшую степень серореактивности в подобных регионах земного шара. Чаще всего ее демонстрируют дикие кошки.

У животных с поражениями иммунной системы возрастает восприимчивость к оппортунистическим инфекциям. Три группы ученых исследовали инфицированных ретровирусом кошек, чтобы найти доказательство его коинфекции с бартонеллой. Вопреки ожиданиям, не было обнаружено никакой существенной разницы между ретровирус-инфицированными и здоровыми кошками с точки зрения вероятности *Bartonella*-бактериемии или серореактивности. Это противоречит возрастанию вероятности *H. felis*-инфекции у кошек, инфицированных вирусом иммунодефицита кошек или вирусом лейкемии кошек. Однако среди кошек с бактериемией IgG титры инфицированных ретровирусом кошек были ниже, чем у кошек, свободных от этого вируса. Это может быть от-

несено за счет пониженной способности иммунодефицитных кошек синтезировать специфические антитела на бартонеллу. Патогенная важность конкурирующих инфекций — ретровирусной и бартонелло-инфекции — пока еще до конца не определена. Для того чтобы выяснить, усиливает ли у кошек ретровирусная инфекция патогенность бартонелло-инфекции (как это происходит у людей с иммунодефицитом), требуются контрольные экспериментальные исследования.

Раньше считалось, что заболевания оцарапанных кошками людей чаще всего вызываются молодыми животными или даже котятами. Однако изучение распространения бактериемии или серореактивности на бартонеллу у кошек в возрасте 1 года или моложе привело к самым различным результатам. Большинство исследователей сообщили о том, что с точки зрения распространения бартонелло-инфекции возраст кошек не имеет особого значения. Таким образом, взаимосвязь между инфицированием людей и возрастом кошек может быть основана на более частых контактах именно с молодыми животными, которые так любят кусать, царапать или облизывать своих хозяев.

Заражение

Вид *Bartonella* может успешно поселяться в организме кошек после внутрикожной или подкожной прививки искусственно выращенных бактерий, а также после внутримышечного или внутривенного введения зараженной крови. Возможность заражения при оральном поглощении бактерий или зараженной крови не изучалась. В качестве переносчиков заболевания других видов бартонеллы были идентифицированы различные артроподы. Чомел с коллегами (*Chomel et al.*, 1996) продемонстрировали, что *C. felis* является горизонтальным переносчиком *B. henselae* от кошки к кошке. Пять блох, инфицированных *B. henselae*, смогли передать эту инфекцию здоровым котят, что привело к бактериемии в течение 2 недель со дня заражения. Однако неизвестно — то ли заражение происходит благодаря блошиным выделениям, например через расцарапывание блошиных фекалий в местах прививки, то ли через поглощение инфицированных блох. Доза *B. henselae*, необходимая для передачи инфекции людям, пока не установлена. *C. felis* является самой распространенной блохой, обнаруженной на кошках и собаках. Среди всех блох, найденных на кошках, примерно 97% составляют именно *C. felis*. Хотя такие блохи успешно кусают людей, эти укусы редко фиксируются в истории болезни бартонелло-инфицированных пациентов. Поскольку *B. henselae* можно культивировать из фекалий девятидневной блохи, вполне вероятно, что контакт с этими фекалиями может иметь большое значение для передачи данного микроорганизма людям. Кошачьи когти содержат инфицированные фекалии блох, а потому являются очевидным способом занесения инфекции под кожу. Если же царапины отсутствуют, то инфицирование людей бартонеллами может происходить через зараженные фекалиями блох шерсть, мебель или ковры. Роль клещей в передаче *B. henselae* или *B. claringae* пока еще не до конца изучена, однако имеется несколько не слишком правдоподобных сообщений о заражении людей *B. henselae*-инфекцией в результате укусов клещей. Учитывая большое количество кошек, инфицированных

B. henselae или *B. claringae*, а то и обоими, возможность передачи этих заболеваний людям именно через клещей маловероятна.

Скорее всего, к заражению людей бартонеллами приводят кошачьи укусы. Поскольку у кошек часто встречается стоматит, вполне вероятно, что рожденный в крови микроорганизм может присутствовать в слюне и передаваться людям через укусы или при облизывании. *B. henselae* можно обнаружить в слюне кошек с бактериемией благодаря использованию полимеразной цепной реакции. В отличие от эпидемиологических особенностей инфекции вируса иммунодефицита кошек, *B. henselae*-серореактивность или бактериемия слабо связаны с образом жизни, драчливостью или половой активностью животных, поэтому, хотя и нельзя полностью исключать возможность заражения через слюну, подобный способ распространения инфекции среди кошек отнюдь не является господствующим.

Вертикальная передача бартонелл от матери к котятм изучалась на трех пометах. Были обнаружены как бактериемичные, так и небактериемичные котята, причем эти животные буквально кишели блохами. Чтобы выяснить возможность передачи инфекции при случайных контактах между кошками, Чомел с коллегами (*Chomel et al.*, 1996) наблюдали двух котят, живущих с пятью кошками с хронической бактериемией, причем блошиной инфекции не было. Даже спустя 21 неделю жизни у котят не произошло сероконверсии и развилась бактериемия.

Продолжительность инфекции

Патогенез инфекций *B. henselae* или *B. claringae* у кошек еще до конца не ясен. Кошки экспериментально заражались лабораторно-культивированными бактериями или инфицированной кровью. Когда прививалась культура бартонеллы, бактериемия была мимолетной, зато при инфицировании зараженной кровью — продолжительной и повторной. Кошки, экспериментально инфицированные зараженной кровью и проживающие отдельно, причем в среде, свободной от эктопаразитов, в течение 454 дней испытывали периоды бактериемии, перемежаемые периодами культууроотрицательной реакции. При этом культууроотрицательные периоды возникали хаотично и продолжались от 1 до 4 месяцев. Никакой цикличности при этом не наблюдалось. В двух случаях бактериемия была зафиксирована благодаря ксенодиагностике, когда бартонелло-инфекция передавалась от культууроотрицательного донора к кошке-реципиенту через переливание крови. Это указывает на тот факт, что с помощью ныне существующего метода культивирования крови трудно выявить очень низкий уровень бактериемии.

По-видимому, естественная инфекция у кошек тоже продолжается достаточно долго. Были идентифицированы бессимптомные носители, являвшиеся бактериемичными в течение 21 месяца. Однако эти инфицированные естественным путем кошки жили в таких условиях, что, скорее всего, подверглись не хроническому, а повторному заражению.

Коинфекция *B. henselae* и *B. claringae* была зафиксирована у одной естественно-инфицированной кошки, приписанной в жертву долговременному исследованию. Переливание взятой у нее крови реципиентам привело к заражению *B. henselae* в одном случае и *B. claringae* — в

другом. В одном из исследований сообщалось также о выделении *B. claringae* у кошки, принадлежавшей человеку с бактериемичной инфекцией *B. henselae*, что также может свидетельствовать о ее двойном инфицировании.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические симптомы

Заболевание у человека, вызванное кошачьими царапинами, не воспроизводится у кошек в результате прививок гнойного материала, взятого из лимфатических узлов, культивированных бактерий или инфицированной крови. Грин с коллегами (*Greene et al., 1996*) описывали усиление поражения в месте подкожной прививки культивированной бактерии, которое продолжалось 2–4 недели, однако при этом ни лихорадки, ни лимфаденопатии не наблюдалось. Регнери и его сотрудники (*Regnery et al., 1996*) отметили незначительное опухание места прививки у двух кошек, получивших бактериальный прививочный материал подкожно и внутрикожно, однако ничего подобного не отмечалось у 25 кошек, которым этот же материал вводился только подкожно. Другие исследователи отмечали лихорадку и лимфаденопатию после внутривенной или внутримышечной прививки инфицированной крови или культивированных бактерий. Однако никаких заметных клинических симптомов бартонелла-бактериемии не отмечалось. Клинические отклонения, наблюдавшиеся у экспериментально-инфицированных кошек, включали перемежающуюся лихорадку, лимфаденопатию и мимолетную, умеренную анемию. Кратковременные приступы лихорадки, продолжавшиеся от 2 до 6 дней, отмечались в течение примерно 2 недель после экспериментального заражения.

Несмотря на то, что клинические проблемы встречаются у кошек сравнительно редко, мы наблюдали мимолетный неврологический дефицит у трех кошек с бактериемией *B. henselae* (причем одна была инфицирована естественным, а две другие — экспериментальным путем). Эти кошки были дезориентированы, а также проявляли пониженную тактильную чувствительность и сознательную проприоцептивность. В течение двухдневной терапии они пришли в норму. Анализы спинномозговой жидкости, взятые во время этих эпизодов, не обнаружили бактерий, зато были в норме с точки зрения протеина и числа клеток. Стоит отметить, что антитела на специфический вид бартонеллы находят в спинномозговой жидкости людей, зараженных вирусом иммунодефицита, если у них уже начали прогрессировать неврологические заболевания. Офтальмоскопия одной из кошек, проведенная сразу же после выздоровления центральной нервной системы, обнаружила фокально-экваториальную катаракту, которую удалось вылечить в течение 5 недель. Катарактные поражения хрусталика время от времени наблюдались у 6 из 8 кошек, экспериментально зараженных бартонеллой. И хотя эти кошки не принадлежали к одному помету, фактор наследственности нельзя было исключать. Увеит отсутствовал, но это можно было отнести на счет длительных перерывов между офтальмологическими исследованиями.

На клинические проявления или устойчивость инфекции бартонеллы могут повлиять стресс или случайная инфекция. У четырех здоровых животных, подвергнутых стерилизации (коты — кастрации, кошка — ова-

риогистерэктомии), сразу же после операции началась лихорадка. Тогда у них были взяты культуры крови, в которых обнаружилась *B. henselae*. Однако осталось неизвестно — были ли связаны между собой временная лихорадка, стресс от хирургической операции и бактериемия *B. henselae*. Попытка с помощью кортикостероидов создать рецидив явной бактериемии у экспериментально инфицированных кошек с латентной инфекцией оказалась безрезультатной. Спустя 4 дня после введения единичной внутримышечной дозы метилпреднизолон ацетата (20 мг/кг) культура крови давала отрицательную реакцию на бартонеллу. Лейкограмма отражала типичную реакцию на кортикостероиды, однако и эти данные в течение 1 месяца пришли в норму.

Клинико-патологические особенности

Хотя у кошек бартонеллы прикрепляются к эритроцитам, они не приводят к острой и опасной для жизни гемолитичной анемии, которая является отличительным признаком клинического гемобартонеллеза. Изучение серореактивных естественно-инфицированных кошек не обнаружило анемии в ряду наиболее часто встречающихся отклонений. Что касается экспериментально-инфицированных кошек, то по сравнению с контрольной группой, у них было выявлено уменьшение значения гематокрита с 10 до 36% в течение 14–21 дней со дня введения зараженной крови. Регенеративная ответная реакция была отмечена анизоцитозом, полихромазией и редкими ядерными эритроцитами. Гематокрит восстановился в течение 2–3 недель. Отклонения по гематокриту, по-видимому, не соответствовали степени бактериемии, а уровень плазменного протеина оставался в норме на протяжении всего периода исследования. Рецидив бактериемии не сопровождался возрастанием температуры тела или снижением гематокрита.

Патогенез

У кошек вызванная неизвестной причиной незлокачественная лимфаденопатия связана с лимфоидной гиперплазией или наличием аргирофильных внутриклеточных бактерий. У некоторых экспериментально зараженных животных возникало временное увеличение лимфатических узлов. Хотя при гистологическом исследовании никаких бактерий не было обнаружено, у кошек с острой или хронической инфекцией *B. henselae* или *B. claringae* наблюдалась региональная лимфоидная и селезеночная гиперплазия. Благодаря тому, что бартонеллу можно наблюдать с помощью серебряного красителя, при диагностике незлокачественной лимфаденопатии у кошек следует обязательно учитывать наличие данных микроорганизмов.

В связи с бартонеллезом у кошек отмечалась и тканевая патология. Гистологические образцы показывают, что у животных, экспериментально зараженных *B. henselae* и *B. claringae*, инфекция тканей успешно излечивается. Образцы тканей, полученные у кошек с острой стадией инфекции, обнаруживают мультифокальные нейтрофильные инфильтраты в печени и селезенке, мультифокальный миокард, фокальный пиогранулематозный нефрит и абсцессы печени. Посмертное вскрытие хронически инфицированных кошек обнаружило поражение печени и почек, состоящее из мультифокального лимфоци-

тарного холангита или перихолангита. В миокарде сердца также наблюдалось фокальное скопление лимфоцитов и клеток плазмы.

ДИАГНОЗ

Мазки крови

Диагностировать бартонеллез с помощью светового микроскопа весьма трудно. Мазки периферической крови, приготовленные из образцов крови кошек с бактериемией, а также красители типа красителя Романовского не выявляют бартонеллу. Зато ее микроорганизмы можно наблюдать в мазках крови с помощью акридин-оранжевого красителя и флюоресцентного микроскопа, однако этот метод недоступен в большинстве ветеринарных клиник и у него есть ряд недостатков.

Внутрикожное тестирование, которое много лет использовалось для диагностирования оцарапанных кошками людей, оказывается неэффективным при тестировании самих кошек. Материал для данного тестирования людей готовился из жидкости, взятой у пациентов, а затем гомогенизированной, стерилизованной и разбавленной. Кошки относятся к существам с гиперчувствительной реакцией, поэтому общераспространенные макроскопические признаки заражения — например, эритемы и отвердения — зачастую являются мимолетными и не фиксируются. При обследовании 16 экспериментально инфицированных кошек лишь у двоих обнаружилась слабopоложительная реакция.

Серологические исследования

Для анализа сыворотки подходят оба основных вида тестирования — иммунофлюоресцентный анализ (ИФА) и иммуносорбентный тест связывания фермента (ELISA). С точки зрения чувствительности и специфичности они аналогичны. Поскольку различие между видами бактерий определяется с помощью нескольких иммунореактивно-поверхностных антигенов, постольку многие исследователи описали перекрестные реакции различных видов бартонеллы. Хотя кинетику иммуноглобулина определить не удастся, для определения инфицированности данной кошки бартонеллой оказывается полезным серологическое тестирование. Чомел и коллеги (*Chomel et al.*, 1995) оценивали полезность ИФА для определения бактериемичности кошек. Их результаты показали, что положительные прогнозы сбываются на 46,4%, а отрицательные — на 89,7%. Изредка некоторые бактериемичные кошки не синтезируют определенных антител, однако отрицательный результат серологического тестирования на *B. henselae* и *B. clarringiae* в самом общем виде может быть интерпретирован как отсутствие инфицирования. Интерпретировать положительные результаты заметно сложнее. Кошки могут оставаться серореактивными, но анализ культур: их крови будет отрицательным. Это может быть отнесено в счет неспособности нашего тестирования кровяных культур выделять эти привередливые микроорганизмы или в счет периодической изоляции бартонеллы в других тканях. В подобной ситуации с помощью серологического тестирования нельзя определить потенциальную заразность кошки, однако данные некоторых исследований показывают, что высокие титры зачастую сопровождаются бактериемией.

Бактериологическое культивирование

Бактериологическое культивирование крови остается самым надежным средством диагностики бартонелла-инфекции. Но поскольку во время хронической инфекции культуроположительные интервалы могут препятствовать попыткам обнаружить наличие данной бактерии, постольку взятые у кошек образцы необходимо культивировать для повторного анализа. В идеальном варианте 1,5 мл крови, стерильно полученной из места прокола яремной вены, следует поместить в разъединительную трубку, где подвергнуть обработке в течение 24 часов. Разъединительные трубки содержат полианетолсульфонат натрия (ПСН), сапонин и полипропиленгликоль, которые помогают отделить бактерию от эритроцита. Если разъединительная трубка недоступна, то кровь следует поместить в трубку, обработанную этилендиаминтетрауксусной кислотой. Замораживание обработанной таким способом крови позволит добиться регенерации бактерии за один сеанс. Данный образец наносится полосками на агаровые пластинки и помещается в инкубатор с температурой 35 °C и 5%-ной двуокисью углерода. Как правило, увидеть колонию бактерий можно уже через 10–14 дней, но чтобы считать данную культуру отрицательной, ее следует выдерживать 60 дней, поскольку некоторые цепочки требуют значительно более длительного инкубационного периода. Бактерии бартонеллы можно регенерировать и с помощью обычных бутылочек с образцами кровяной культуры, но поскольку данные микроорганизмы производят небольшое количество двуокиси углерода, определить их рост будет непросто. Кроме того, рекомендуется слепая субкультура и акридин-оранжевый краситель содержимого бутылочки. Первичная изоляция бартонеллы может быть достигнута и благодаря использованию жидкостной среды или совместной клеточно-эндотелиальной культуры.

Члены рода бартонелла являются грам-, каталазо-, оксидазо- и уреазоотрицательными микроорганизмами. Биохимическое тестирование изолятов бартонеллы для предварительного образования ферментов и углеводной утилизации, как правило, ничем не примечательно. Бартонеллу трудно идентифицировать на видовом уровне, если не используется ПЦР и ей подобные генетические методики, однако они главным образом применяются не в ветеринарных клиниках, а в исследовательских институтах.

Выявление микроорганизма или антигена

Микроорганизмы можно увидеть в образцах тканей с помощью серебряных красителей Стейнера или Вартин-Старри. Однако эти методики не являются специфичными для определения бартонеллы, поскольку позволяют обнаруживать любую аргирофильную бактерию. Для иммуноцитохимической идентификации бартонеллы в различных образцах можно воспользоваться поликлональными и моноклональными антителами. Для обнаружения ДНК бартонеллы в образцах крови или тканей без всякого культивирования применяется не так давно изобретенные молекулярные технологии. Молекулярно-диагностические тесты повышенной чувствительности и специфичности могут оказаться полезными для диагностики состояния хронического носителя заболевания, однако они доступны далеко не каждому ветеринарному

врачу. Для выявления инфицированных кошек можно использовать ELISA, хотя этот тест еще недостаточно совершенен.

ТЕРАПИЯ

Антимикробная эффективность

Для оценки эффективности антимикробных препаратов в деле борьбы с бартонелла-инфекцией у кошек было проведено ограниченное количество исследований. *In vitro* все виды бартонеллы являлись восприимчивыми к большинству антимикробных препаратов, однако *in vivo* их эффективность может оказаться явно недостаточной, даже если антибиотики способны легко проникать в клетки. Ввиду того, что бактериемия может повторяться, особенности роста данного микроорганизма весьма трудноловимы и не все кровяные культуры одинаково чувствительны, бывает трудно оценить, до какой степени организм избавился от бактерий. В клинических или лабораторных исследованиях один-единственный отрицательный результат, полученный при анализе культуры крови, вовсе не означает, что произошла антимикробная стерилизация крови. Ограниченной эффективностью в борьбе с инфекцией бартонеллы кошек обладает энрофлоксацин (байтрил) в дозе 22,7 мг каждые 12 часов п/о, доксициклин гиклат в дозе 25 мг каждые 12 часов п/о и амоксициклин в дозе 100–200 мг каждые 12 часов п/о, когда назначается от 1 до 4 недель. Польза от продолжительного курса лечения остается под вопросом. Регнери с коллегами (Regnery et al., 1996) сообщили об отсутствии улучшения в состоянии кошек, которых лечили амоксициклином или энрофлоксацином. У них наблюдалась постоянная бактериемия, а сокращение численности колонии бактерий наступало только после приема эритромицина или тетрациклина. Чтобы более точно определить результаты лечения, необходимо проведение долгосрочных клинических испытаний. Эффективность лекарств может различаться в зависимости от вида бактерий, бактериальной массы, продолжительности лечения или хронического характера инфекции.

Лечение кошек антибиотиками для избавления от инфекции может оказаться полезным с точки зрения предотвращения передачи бартонеллы другим кошкам или заражения людей. Если кошки инфицированы бактериями с низкой патогенностью, но имеется возможность повторного инфицирования, то вопрос о том, стоит ли прибегать к долговременному лечению антибиотиками, следует решать с точки зрения здравого смысла. Антибиотики необходимы для уничтожения более серьезных патогенов, поэтому следует учитывать риск возникновения устойчивых к ним цепочек бартонеллы или других бактерий. Если кошка иммунодефицитна или часто контактирует с иммунодефицитными сородичами, то вполне оправдано 4-недельное лечение энрофлоксацином, доксициклином или амоксициклином. Культуры крови надо анализировать каждые 2–4 недели после окончания лечения, не говоря уже о периодическом обследовании кошек на предмет бактериемии. Вероятность повторного заражения бартонеллой можно уменьшить, если держать кошку дома, не давать ей общаться с другими сородичами и принимать соответствующие меры против клещей и блох.

Защитный иммунитет

Хотя гуморальная защита, по всей видимости, отсутствует, антитела могут в определенной степени контролировать бактериемию. В одном исследовании перед рецидивом бактериемии наблюдалось уменьшение титра антител, а возрастание этого титра, как правило, сопровождалось сокращением численности колонии бактерий. Многие исследователи оспаривают наличие защитного иммунитета, который должен вырабатываться после излечения. Грин с коллегами (Greene et al., 1996) попытались повторно инфицировать уже не страдающих бактериемией кошек с помощью нового введения гомологичного прививочного материала, состоящего из лабораторно-культивированных *B. henselae*. Однако спустя 4 недели наблюдений никакой бактериемии так и не было обнаружено. Регнери с коллегами (Regnery et al., 1996) также не смогли реинфицировать кошек *B. henselae*, если они уже переболели этой инфекцией, зато они преуспели в деле заражения *B. henselae* кошек, переболевших *B. quintana*. Напротив, при использовании в качестве прививочного материала крови, инфицированной *B. henselae* или *B. henselae* и *B. clarridgeae*, исследователи наблюдали бактериемию у кошки, зараженной гомологичным штаммом *B. henselae*, и кошки, зараженной гетерологичным штаммом *B. clarridgeae*.

ПРОБЛЕМЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ

Программа профилактики зооноза

В свете увеличения количества людей с иммунодефицитными состояниями, приводящего к росту инфекционных заболеваний, ветеринары обязаны предупреждать владельцев животных о риске зоонозной инфекции, который влечет за собой содержание домашних животных. Было установлено, что почти 40% людей с иммунодефицитом содержат домашних животных. Впрочем, вне зависимости от того, есть ли у владельца иммунодефицитное заболевание или нет, роль домашних животных в жизни людей бывает столь велика, что для кошек, инфицированных бартонеллой, эвтаназия не рекомендуется. Зато по этому поводу можно дать несколько других рекомендаций. Во-первых, после контакта с животным необходимо мыть руки с мылом; во-вторых, воздерживаться от игр, которые могут привести к укусам или царапинам; в-третьих, ни в коем случае не следует целовать кошек или позволять им облизывать ваши раны. Онихэктомия тоже не рекомендуется. Некоторые отчеты сообщают о том, что кошки, лишенные когтей, тоже могли заражать бартонеллой. Для подобного заражения достаточно контакта с инфицированными кошками, если на поверхности кожи владельца имеются какие-то повреждения. Сообщений о заражении здоровых кошек, если они вылизывали остатки мочи кошек инфицированных, не поступало, однако в медицинской литературе высказывалось предположение, что такое инфицирование все-таки возможно. Клинические симптомы заражения людей бартонеллой включают в себя приступы лихорадки, нежизнеспособные раны от укусов или царапин, лимфаденопатию, папулы с геморрагическим содержанием, мышечную боль или необъяснимую сонливость. Хотя в большинстве случаев у здоровых людей болезнь проходит сама собой, для людей с иммунодефицитом может оказаться полезным курс антимикробной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ

Ятрогенное заражение

Учитывая широкое распространение бессимптомной бактериемии, а также возможность заражения при укусах инфицированных клещей, вероятность ятрогенного заражения при переливании крови весьма велика. Поэтому мы рекомендуем тщательно исследовать потенциальных доноров с помощью анализа культуры крови и серологического тестирования. Не рекомендуется использовать для переливания кровь тех кошек, которые при исследовании их культур дают положительные или отрицательные результаты и при этом имеют высокий титр антител.

Устранением эктопаразитов

Поскольку *B. henselae* и *B. clarridgeiae* могут передаваться от кошки к кошке (а возможно и людям) через укусы блох, то необходимо устранение этих эктопаразитов. А ввиду того, что роль клещей в передаче *B. henselae* и *B. clarridgeiae* до конца не установлена, необходимо также использовать и акарицидные средства.

Вакцинация

Вакцин против *B. henselae* и *B. clarridgeiae* пока еще нет в продаже, однако работы по их созданию уже ведутся.

Литература

Childs JE, Rooney JA, Cooper JL, et al: Epidemiologic observations on infection with *Rochalimaea* species among cats living in Baltimore, MD. *J Am Vet Med Assoc* 204:1775, 1994. *A retrospective study of 592 feline sera previously analyzed for reactivity against FIV and Toxoplasma gondii.*

Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, et al: *Bartonella henselae* prevalence in domestic cats in California: Risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *J Clin Microbiol* 33:2445, 1995. *A prospective epidemiologic study of 205 cats illustrating the usefulness of serologic screening to identify bacteremic but not necessarily bacteremic cats.*

Chomel B, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, et al: Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J Clin Microbiol* 34:1952, 1996. *Results of this study provide convincing evidence that the cat flea plays an important role in the transmission of B. henselae between cats.*

Greene CE, McDermott M, Jameson PH, et al: *Bartonella henselae* infection in cats: Evaluation during primary infection, treatment, and rechallenge infection. *J Clin Microbiol* 34:1682, 1996. *A transmission study using laboratory-cultivated B. henselae as inoculum to infect and rechallenge random source cats.*

Jameson PH, Greene CE, Regnery RL, et al: Seroprevalence of *Rochalimaea henselae* in pet cats throughout regions of North America. *J Infect Dis* 172:1145, 1995. *A serosurvey of cats from various regions of the continental United States, Alaska, and Hawaii depicting high seroreactivity that coincides with warm, humid environments and probably flea prevalence.*

Kordick DL, Breitschwerdt EB: Relapsing bacteremia after blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am J Vet Res* 58:492, 1997. *Results from this transmission study using blood from bacteremic donors illustrate the relapsing nature of Bartonella bacteremia in asymptomatic cats.*

Kordick DL, Wilson KH, Sexton DJ, et al: Prolonged *Bartonella* bacteremia in cats associated with cat-scratch disease patients. *J Clin Microbiol* 33:3245, 1995. *The results of this study support the conclusion that Bartonella spp. are responsible for human CSD and are transmitted by cats that can be chronically infected for periods exceeding 1 year.*

Regnery RL, Rooney JA, Johnson AM, et al: Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *Am J Vet Res* 57:1714, 1996. *A transmission study using laboratory-cultivated B. henselae as inoculum to infect and rechallenge SPF cats.*

Schwartzman WA: Infections due to *Rochalimaea*: The expanding clinical spectrum. *Clin Infect Dis* 15:893, 1992. *An excellent review article describing the history of Bartonella (previously Rochalimaea) associated human disease and recent advances in our understanding of these microorganisms.*

Zangwill KM, Hamilton DH, Perkins BA, et al: Cat scratch disease in Connecticut: Epidemiology, risk factors, and evaluation of a new diagnostic test. *N Engl J Med* 329:8, 1993. *Sera from CSD patients and appropriate controls were analyzed by IFA for B. henselae-specific antibodies, and risk factors for CSD were identified.*

Лептоспироз

Линда А. Росс
Вирджиния Рентко

В 90-х годах XX века в эпизоотологии лептоспироза собак произошли определенные изменения. В качестве главных причин этого заболевания были идентифицированы такие серовары *Leptospira interrogans*, как *potomona* и *bratislava*, а также *Leptospira kirschneri-grippotyphosa*. Организм собаки является случайным пристанищем для этих сероваров, поэтому заражения между собаками случаются достаточно редко. Основными организмами-хозяевами для сероваров *grippotyphosa* и *potomona* являются скунсы, еноты и опоссумы, для серовара *bratislava* — свиньи.

ДИАГНОЗ

Лептоспироз следует подозревать у всех собак с острой почечной недостаточностью, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего заболевания печени. Чтобы облегчить диагностирование, надо при первых же признаках заболевания провести анализ сыворотки крови, мочи и образцов тканей.

Серологические исследования

Реакция микроагглютинации (РМА) является стандартным и наиболее распространенным серологическим тес-

том на лептоспироз, благодаря которому можно выявить наличие сывороточных антител на лептоспирозные антигены. РМА очень важен для определения наиболее распространенных в данном регионе сероваров, поскольку существуют перекрестные реакции антител на различные лептоспирозные серовары, а собаки могут быть инфицированы любым из них. С помощью РМА можно выявить такие серовары, как *canicola*, *icterohaemorrhagiae*, *pomona*, *grippityphosa*, *hardjo* и, возможно, *bratislava*. Предполагается, что инфицированный серовар может оказаться причиной самого высокого титра антител. Перекрестная реакция обычно наблюдается в течение 6 недель со дня начала заболевания, после чего начинает доминировать титр инфицированного серовара. Лептоспирозное серологическое тестирование производится во многих ветеринарных клиниках США.

Результаты РМА следует интерпретировать в свете продолжительности заболевания, предшествующего лечению антибиотиками и вакцинации животного. Единичный высокий титр ($>1:800$) у животного с соответствующими клиническими и лабораторными отклонениями считается диагностическим. Однако ввиду того, что в начале заболевания данный титр мог быть отрицательным, спустя 2–4 недели после острой стадии, когда пациент уже пошел на поправку, необходимо провести новое измерение титра. Его четырехкратное возрастание будет означать недавнее инфицирование сероваром. Однако прием антибиотиков в начале заболевания может «смазать» рост титра антител. Имеющиеся в продаже собачьи бактерины получают из таких сероваров, как *canicola* и *icterohaemorrhagiae*. Послевакционный титр, как правило, является низким (от 1:100 до 1:400), хотя иногда он может возрастать до 1:3200. Со временем титры понижаются, хотя иногда они могут оставаться высокими на протяжении полугода с момента вакцинации. Антитела, синтезированные в результате вакцинации, способны вступать в перекрестные реакции с другими сероварами, но в низком титре ($<1:100$). Существует несколько нерешенных вопросов по поводу перекрестной реакции между антителами на *Leptospira* и *Borrelia burgdorferi*, однако все попытки поддержать значительную степень кросс-реактивности потерпели неудачу.

Гистопатологические исследования

Для ранней постановки диагноза весьма полезны гистопатологические исследования почечной ткани. Из опыта авторов данной статьи стало известно, что при серологическом исследовании собак с острой почечной недостаточностью, чья биопсия показала наличие острого лимфоцитарного, плазматического и нейтрофильного внутреннего нефрита (без значительных патологических изменений в клубочках или канальцах почек), почти всегда обнаруживался лептоспироз. Доступность ультразвуковой эхографии для руководства биопсией и сравнительно быстрое получение результатов гистопатологического исследования делают этот метод весьма полезным в практических ситуациях.

Проявление лептоспироза

В прошлом для ранней диагностики рекомендовалось непосредственное обнаружение лептоспир под микроскопом в образцах мочи. Однако теперь от этого метода отказа-

лись ввиду его технической трудности и низкой специфичности (в моче могли присутствовать и другие спирохеты, например *B. burgdorferi*). То же самое можно сказать и о наблюдении лептоспир с помощью серебряного красителя в почечных тканях, полученных с помощью биопсии.

Для обнаружения лептоспир, особенно на ранней стадии заболевания, ныне применяются две новейшие методики — флюоресцентное тестирование антител и полимерная цепная реакция. Оба этих теста применимы как для исследования мочи, так и для исследования образцов тканей. Результаты флюоресцентного тестирования антител должны интерпретироваться в свете того факта, что лептоспиры могут не выделяться с мочой в течение 4–10 дней после появления клинических симптомов, а лечение антибиотиками быстро прекращает такое выделение. В большинстве лабораторий данный вид тестирования не идентифицирует серовар лептоспир, который является причиной заболевания, вследствие чего возникает необходимость в дополнительном серологическом тестировании.

С недавних пор размножение ДНК с помощью ПЦР используется как для обнаружения лептоспир, так и для идентификации зараженного серовара. Данная методика является чувствительной и специфичной, а ее минус состоит в том, что в результате загрязнения или недостаточной тщательности анализа можно получать ложноположительные результаты. Кроме того, пока она еще не слишком доступна для большинства практикующих ветеринаров.

Эпизоотология

Данные о степени распространенности лептоспироза собак могут оказаться заниженными. Ретроспективное исследование, основанное на серологическом тестировании, которое считает единичный титр антител 1:3200 или четырехкратное возрастание титра выздоравливающего животного диагностическими, может не принимать во внимание собак с острой почечной недостаточностью на ранней стадии заболевания, ввиду того, что их титры или отрицательные, или низкие. Однако недавние исследования показали, что у собак может быть отрицательный титр во время острой фазы заболевания и, соответственно, диагностические титры в период выздоровления.

Клинические проявления лептоспироза зависят от вида серовара. В сообщениях о собаках, инфицированных сероваром *grippityphosa*, описывалось заболевание почек, сопровождавшееся умеренными проблемами с печенью. Эпизоотия, вызванная сероваром *grippityphosa* и охватившая свыше 100 собак Лонг-Айленда (Нью-Йорк), характеризовалась острой почечной недостаточностью и сильнейшим поражением печени. Гипербилирубинемия варьировалась от 3 до 50 мг/дкл и сопровождалась возрастанием сывороточной активности щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы. Как и в других отчетах, в низких титрах здесь отмечалась перекрестная реакция с другими сероварами. Стоит отметить серьезное поражение печени, не говоря уже о большом количестве заболевших собак. Успешный результат лечения зависел от оперативности диагностирования.

Серологические данные тестирования на лептоспироз, проведенные ветеринарной диагностической лабораторией Тафтса с июня 1992 по октябрь 1996 гг., выявили 345 образцов сыворотки у 303 подвергшихся исследова-

нию собак. При данном тестировании были обнаружены следующие серовары: *hardjo*, *icterohaemorrhagiae*, *grippytyphosa*, *canicola* и *bratislava*. 30 из 303 собак имели единственный титр 1:3200 или выше, а также продемонстрировали четырехкратное увеличение титра, сделанного в период выздоровления. Чаще всего в титрах преобладали такие серовары, как *grippytyphosa* и *potomona*. Серологическое тестирование подтвердило факт инфицирования сероваром *grippytyphosa* у 21 собаки, сероваром *potomona* — у 7 собак, а сероварами *icterohaemorrhagiae* и *canicola* были заражены лишь по одной собаке. Зато серовар *bratislava* был найден у 95 из 303 собак. Четыре собаки, которые имели титр (свыше или равно 1:12800), соответствующий активной инфекции серовара *bratislava*, также имели титр, равный или превышающий на 1:12800 серовар *grippytyphosa*. Впрочем, не исключена и перекрестная реакция между двумя этими сероварами.

ТЕРАПИЯ

Животные с острой почечной недостаточностью, вызванной лептоспирозом, должны быть подвергнуты соответствующей инфузионной терапии и другим поддерживающим мерам. Кроме того, сразу после клинического подтверждения лептоспироза следует начать курс лечения антибиотиками. Это ускорит процесс лечения почечной недостаточности или заболевания печени и уменьшит выделение мочи. Лечение антибиотиками необходимо проводить в две стадии — на первой надо избавиться от лептоспиремии, на второй — вывести данный микроорганизм из почек и тем самым избавить этот орган от статуса бактерионосителя. Для первой стадии рекомендуется пенициллин (25000–40000 ед/кг каждые 12–24 часа в/в или в/м на протяжении 14 дней). Данная доза может быть понижена, если у животного имеется почечная недостаточность. Приблизительная клиническая дозировка может исходить из деления данной дозы в соответствии с концентрацией сывороточного креатинина. На второй стадии желательно воспользоваться дигидрострептомицином, однако этот препарат труднее приобрести. Поэтому вместо него в течение 14 дней после лечения пенициллином следует назначить оксациклин (5–10 мг/кг два раза в день п/о). Поскольку он не выводится из организма почками, постольку нет необходимости в каких-то особых ухищрениях с определением дозы.

Прогноз по поводу выздоровления животного с почечной недостаточностью следует делать с осторожностью. Хотя некоторые животные выздоравливают полностью, другие умирают, несмотря на проведенный курс лечения, а у третьих функционирование почек восстанавливается лишь отчасти, и у них остается азотемия. Лучшим индикатором благоприятного прогноза является скорость снижения концентрации сывороточного креатинина в ответ на лечение пенициллином и инфузионную терапию.

ЗООНОЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Зараженные лептоспирозом животные могут представлять угрозу как для других животных, так и для людей, а потому их следует изолировать. При уходе за такими животными необходимо пользоваться перчатками и не забывать о правилах личной гигиены, особенно когда имеется контакт с мочой, кровью или образцами тканей. Для дезинфекции подходят растворы йода. Инфекция редко

передается от одного домашнего животного другому, однако оба они могут заразиться из одного и того же источника. Поэтому, если в отношении одного животного возникает подозрение на лептоспироз, следует вакцинировать всех остальных, с которыми оно находилось в контакте. Владелец или персоналу ветеринарных клиник, особенно тем, у кого отмечается иммуносупрессия, следует обратиться к врачу.

В США сообщалось о случаях заражения лептоспирозом городских жителей. Предполагается, что это произошло в результате контакта с крысиной мочой, поскольку в результате ПЦР-анализа 90% выловленных в тех же районах крыс оказались носителями лептоспироза. Существует озабоченность тем, что лептоспироз у людей диагностируется недостаточно тщательно. Впрочем, вполне возможно, что это заболевание может повторно возникать у людей, как это бывает у собак.

ИММУНИЗАЦИЯ

Иммунизация лептоспироза зависит от серовара. Хотя сейчас и продаются бактерины для собак, они годятся только против *canicola* и *icterohaemorrhagiae*. Несмотря на это, рекомендуется иммунизация собак, особенно если они живут в тех местах, где отмечались вспышки лептоспироза.

Литература

- Bal AE, Gravekamp C, Hartskeerl RA, et al: Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 32:1894, 1994. *A description of the diagnostic test for detection of leptospires and identification of the infecting serovar.*
- Bolin CS: Diagnosis of leptospirosis: A reemerging disease of companion animals. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 11:166, 1996. *A review of the methods of laboratory diagnosis of leptospirosis and their interpretation.*
- Brown CA, Roberts AW, Miller MA, et al: Leptospira interrogans serovar grippytyphosa infection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 209:1265, 1996. *A review of 11 cases of canine leptospirosis attributed to serovar grippytyphosa, including isolation of the organism from two dogs.*
- Harkin KR, Gartrell CL: Canine leptospirosis in New Jersey and Michigan: 17 cases (1990-1995). *J Am Anim Hosp Assoc* 32:495, 1996. *A retrospective review of the serologic and clinical findings of canine leptospirosis.*
- Levitan D: An epizootic of canine leptospirosis on Long Island, New York (100 cases), 1996, personal communication. *A description of the serologic and clinical findings in an epizootic of leptospirosis in New York.*
- Nielsen JN, Cochran, GK, Cassells JA, et al: Leptospira interrogans serovar bratislava infection in two dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199:351, 1991. *A report describing infection with Leptospira interrogans serovar bratislava in two dogs.*
- Rentko VT, Clark N, Ross LA, et al: Canine leptospirosis. A retrospective study of 17 cases. *J Vet Intern Med* 6:235, 1992. *A review of serologic, clinical and clinicopathological findings of canine leptospirosis.*
- Scanziani E, Calcaterra S, Tagliabue S, et al: Serological findings in cases of acute leptospirosis in the dog. *J Small Anim Pract* 35:257, 1994. *A review of the serologic findings of canine leptospirosis in Italy.*
- Van Den Broek ARM, Thrusfield MV, Dobbie GR, et al: A serological and bacteriological survey of leptospiral infection in dogs in Edinburgh and Glasgow. *J Small Anim Pract* 32:118, 1991. *A survey showing the importance of serovar bratislava in the dog in Scotland.*
- Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, et al: Sporadic urban leptospirosis. *Ann Intern Med* 125:794, 1996. *Report of recent cases of leptospirosis in humans, and infection rate in rats in an inner city environment.*

Гепатозооноз собак

Дуглас К. МАКИНТАЙР
Нэнси Винсент-Джонсон

О случаях заражения гепатозоонозом собак сообщается из Африки, Азии, Европы, Ближнего Востока, Японии, Малайзии, Филиппин и США. В большинстве стран мира это заболевание диагностируется благодаря обнаружению гаметоцитов в кровяных мазках. Гаметоцитное состояние данного микроорганизма проявляется в виде внутриклеточного, продолговатого, инкапсулированного тельца-включения, содержащегося в цитоплазме нейтрофилов или моноцитов. Патогенность данного заболевания активно изучается исследователями Африки, Японии и Израиля, где гаметоциты чаще всего встречаются у бессимптомных собак. Серологический обзор, поступивший из Израиля, сообщает о том, что образцы, взятые у 33% здоровых собак, дали положительную реакцию на иммунофлюоресцентный титр антител, выработанных против *Hepatozoon canis*. Эти данные приводят многих исследователей к заключению, что гепатозооноз не является патогенным до тех пор, пока инфекция не приобрела огромных размеров, собака не стала иммуносупрессивной или у нее не возникли сопутствующие заболевания.

Существенно иные исследования микроорганизма, известного как *H. canis*, проводятся в Соединенных Штатах, где гепатозооноз вызывает различные клинические симптомы, характеризующиеся хроническим миозитом, истощением и смертью. Данная болезнь была впервые обнаружена в Техасе в 1978 году и многие годы считалась локализованной в прибрежном регионе этого штата. Однако в 1996 году были зарегистрированы 22 заболевшие собаки в Алабаме и Джорджии, после чего подобные случаи произошли во Флориде и Теннесси. Врачебный опыт привел нас к выводу, что данная болезнь становится все более распространенной, однако многие практикующие ветеринары до сих пор с ней не знакомы. Поэтому цель данной статьи состоит в том, чтобы описать те клинические симптомы гепатозооноза, которые обнаруживаются при исследовании домашних собак в США. Не так давно была установлена причина, вызывающая американский гепатозооноз. Этот вид микроорганизма был назван *Hepatozoon americanum*, причем он заметно отличается от *H. canis*.

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ, ЗАРАЖЕНИЕ И ПАТОГЕНЕЗ

Для совершения своего жизненного цикла гепатозонный микроорганизм требует двух организмов-хозяев. Носителем *H. canis* является *Rhipicephalus sanguineus* (коричневый собачий клещ), а ооцисты *H. americanum* были обнаружены на *Amblyomma maculatum* (клещ побережья залива). Данный клещ поглощает гаметоциты, пока находится на промежуточном хозяине (собаке). Гаметоциты сливаются внутри организма клеща в оокинеты, которые постепенно развивается в ооцисты, состоящие из множества спороцист. Каждая спороциста в свою очередь содержит от 12 до 24 спорозоидов. Таким образом, один инфицированный клещ несет в себе сотни инфекционных микроорганизмов. Чтобы инфицироваться, собака должна проглотить

этого клеща, поскольку данные микроорганизмы не способны перемещаться в ротовую полость. Однажды проглоченные спорозоиды высвобождаются и проникают в кишечный тракт собаки, а оттуда разносятся с кровью и лимфой в различные ткани животного, где поедаются одноклеточными фагоцитами. Оказавшись внутри клетки, спорозоиды образуют шизонты, которые затем подвергаются вегетативному разделению. Внутри шизонтов формируются мерозоиды, которые, в свою очередь, высвобождаются, чтобы образовать еще больше шизонтов или инфицировать лейкоциты и стать циркулирующими гаметоцитами. Если клещ проглотит гаметоцит, то его жизненный цикл можно считать завершенным.

Киста является самой распространенной стадией жизни данного микроорганизма, которая обнаруживается у инфицированных собак. Обычно она бывает круглой или яйцевидной формы, составляет 250–500 мкм в диаметре и имеет бледно-голубые, пластинчатые, «луковидные» мембраны. Зачастую в кисте присутствует единственное ядро, однако иногда внутри шизонта можно наблюдать множество развивающихся меронтов. Кисты находятся в сердечной и скелетной мышцах, лимфатических узлах, селезенке и поджелудочной железе, причем они обычно не вызывают воспалительных реакций. Из теории известно, что после созревания киста разрывается, высвобождая множество мерозоидов. Эти мерозоиды пожираются макрофагами и вызывают заметную пиогранулематозную реакцию. Обилие мультифокальных пиогранул, образованных из нейтрофилов и макрофагов (многие из которых содержат мерозоиды), можно найти в сердечной и скелетной мышце, а иногда и в поджелудочной железе, лимфатических узлах, почках, печени и легких. Огромные в размерах, пиогранулемы могут выглядеть как множество пятен от белого до желтовато-коричневого цвета, 1–2 мм в диаметре, беспорядочно рассеянных по всем органам. Пиогранулемы также можно обнаружить в фасциях или надкостницах, что приводит к возрастанию остеобластической и остеокластической активности, экзостозам и ожирению костной поверхности. Поражения сосудов, включая фибриноидную дегенерацию стенок, минерализацию и пролиферацию внутренней оболочки сосудов, а также пиогранулематозный васкулит, в конечном счете способны привести к образованию тромбов. В хронических случаях можно наблюдать поражения почек в виде пиогранулем, лимфатического, плазматического и внутрисосудистого нефрита, а также мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. Кроме того, хронические заболевания способны приводить к амилоидным отложениям в селезенке, лимфатических узлах, тонкой кишке, печени и почках.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Наиболее распространенными клиническими симптомами, вызываемыми инфекцией *H. americanum*, являются

лихорадка, хроническая потеря веса, слизисто-гнойные выделения из глаз, боль и нарушение походки. Эти симптомы могут возрастать и убывать до пиогранулематозного воспаления. Ректальная температура часто колеблется между нормальной и высокой (41,11 °C), причем эта лихорадка не поддается антибиотикам. Множество собак лечили антибиотиками от лихорадки неизвестного происхождения, и лишь потом стало ясно, что возрастание и убывание болезни не зависит от данного вида лечения. Хроническая потеря веса зачастую происходит из мышечной атрофии и усиленного потребления калорий, причем последнее объясняется хроническим воспалением. Выделения из глаз могут оказаться следствием воспаления внеглазных мышц или поражения слезных желез в результате пиогранулематозного воспаления. Примерно у одной трети собак, исследованных с помощью теста Ширмера, обнаружилось пониженное функционирование слезных желез, и это уже не говоря о помутнении глаз. Боль, сопровождающая миозит, может проявляться в шейной области, спине, суставах, может становиться генерализованной. Гиперстезия, скованность движения мышц тела и шеи, лихорадка легко могут быть приписаны менингиту или дископсидилиту, однако анализ спинномозговой жидкости этого не подтверждает. Изменение походки и подвижности могут вызываться мышечной скованностью, общей слабостью, парезом задних конечностей и атаксией, а также нежеланием и неспособностью подниматься с места. Множество собак, поступающих в нашу клинику с *H. americanum*, переводятся в неврологическое отделение.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чаще всего гематологические исследования обнаруживают лейкоцитоз, образованный на зрелой стадии нейтрофилии. При обследовании 22 собак с гепатозоонозом исходное количество лейкоцитов варьировалось от 27800 до 196000/мкл, в то время как среднее число лейкоцитов составляло 85700/мкл. Другой часто встречающийся результат — это умеренная регенеративная анемия и количество тромбоцитов от нормального до повышенного. При *H. americanum*-инфекции тромбоцитопении обычно не наблюдается, хотя имеются такие сопутствующие заболевания, как эрлихиоз, бабезиоз или пятнистая лихорадка Скалистых гор.

При химическом анализе сыворотки чаще всего встречаются такие аномалии, как умеренное возрастание активности сывороточной щелочной фосфатазы, гипогликемия и гипоальбуминемия. Возрастание активности щелочной фосфатазы может быть вызвано активизацией надкостницы, что, в свою очередь, связано с воспалительным миозитом. Гипогликемию, которая варьируется в границах 40–60 мг/дкл, принято считать результатом усвоения глюкозы *in vitro* лейкоцитами. Когда в качестве антикоагулянта, с целью блокировать усвоение клетками глюкозы, используется фторид натрия, ее содержание в крови обычно находится в норме. Гипоальбуминемия может быть вызвана уменьшением потребления протеина, хроническим воспалением или дисфункцией почек. При хронических заболеваниях у собак может развиваться гломерулонефрит, отличающийся заметной протеинурией и повышенным соотношением в моче протеина/креатинина. У заболевших

собак часто фиксируется пониженное содержание азота в моче и крови. Это может означать снижение потребления протеина или нарушение его метаболизма, что является вторичным по отношению к отрицательному балансу азота и синтезу воспалительных протеинов. Хотя гипогликемию, гипоальбуминемию и низкое содержание азота часто связывают с заболеваниями печени, у собак с инфекцией *H. americanum* сывороточные желчные кислоты обычно находятся в норме или немного ее превышают.

ДИАГНОЗ

Предварительно диагностировать гепатозооноз можно на основании клинических симптомов и лабораторных исследований, но только если другие признаки лихорадки, боли и лейкоцитоза заведомо исключены. Надежный анализ требует идентификации микроорганизма. Гаметоциты могут быть найдены в мазке крови, однако количество инфицированных клеток редко превышает 0,1% от количества лейкоцитов. Гаметоциты трудно различить, поскольку их слабое окрашивание поглощается ядрами паразитарных клеток. Кроме того, гаметоциты обычно покидают хозяйскую клетку, оставляя после себя пустую капсулу, которую трудно обнаружить визуально. Если же их можно наблюдать, то они представляют собой находящиеся в цитоплазме лейкоцитов продолговатые внутриклеточные тельца-включения, размером приблизительно 11 мкм × 5 мкм, с белой или бледно-голубой капсулой.

Поскольку исследование мазков крови зачастую является делом сложным и неблагодарным, для выявления кист, мерозоитов или пиогранулем в скелетных мышцах инфицированных собак применяется мышечная биопсия. Мышечная ткань является бациллоносителем, поэтому данная биопсия скорее даст положительные результаты, чем исследование мазков крови. Обычно мы берем 2–3 небольшие (2 × 2 см) пробы из двуглавой мышцы бедра, полусухожильной или эпаксиальных мышц. Надрез делается так, чтобы обнажить мышечный пучок. Затем мышечное брюшко захватывается с помощью зажима, небольшой кусочек удаляется и помещается в формалин. Для гистологического исследования берутся несколько образцов, поскольку это позволяет увеличить вероятность обнаружения данного микроорганизма.

В настоящее время не существует общедоступных серологических тестов для уверенного диагностирования *H. americanum*. Израильские исследователи усовершенствовали иммунофлюоресцентный анализ титров антител до такой степени, что теперь он позволяет обнаруживать антитела к гаметоцитам *H. canis*. Однако предварительные серологические данные, полученные при обследовании американских собак, являются противоречивыми, а вероятность ложноотрицательных результатов весьма велика. Невозможность вырастить гепатозоонозный микроорганизм в клеточной культуре сдерживает развитие серологического тестирования или вакцинации.

Для наглядного подтверждения гепатозооноза используется рентгенологическое исследование. На различных костях часто обнаруживается периостальная пролиферация. Поражения могут быть достаточно заметными, варьируясь от беспорядочного пролиферативного экзо-



Рис. 1. Рентгеновский снимок таза у собаки с гепатозоонозом помогает обнаружить характерную периоститную пролиферацию (стрелка) различных костей

стога до равномерного ламеллярного утолщения надкостницы (см. рис. 1).

ЛЕЧЕНИЕ

Иногда собаки с крайней степенью истощения или сильной лихорадкой пугаются в инфузионной терапии и лечебном питании. У многих собак с гепатозоонозом могут возникать и другие переносимые клешнями заболевания, поэтому в таких случаях необходимо назначение доксициклина (5 мг/кг каждые 24 часа в течение 14 дней).

В настоящее время не существует надежных методов лечения гепатозооноза, которые позволяли бы устранять данный микроорганизм из тела его хозяина. Ремиссия клинических симптомов обычно достигается с помощью комбинированной терапии в виде сульфатриметоприма (15 мг/кг п/о каждые 12 часов), пириметамина (0,25 мг/кг п/о каждые 24 часа) и клиндамицина (10 мг/кг п/о каждые 8 часов), проводимой в течение 14 дней. Кроме того, для облегчения симптомов лихорадки и болевых ощущений можно воспользоваться нестероидными противовоспалительными средствами. Хотя подобное лечение зачастую оказывается весьма эффективным, у большинства собак в течение 2–6 месяцев после его окончания наступает рецидив. Из теории известно, что обострение клинических симптомов возникает тогда, когда мерозонты высвобождаются из кист, в результате чего начинается интрацеллюлярное воспаление тканей. Предварительные дан-

Таблица 1. Дозировка декоквинта

Вес собаки * (в фунтах)	Количество порошка для смешивания с пищей 2 раза в день (в чайных ложках)
1–10	1/4
11–20	1/2
21–30	3/4
31–40	1
41–50	1 1/4
51–60	1 1/2
61–70	1 3/4
71–80	2
81–90	2 1/4
91–100	2 1/2

* Если вес собаки на грани указанного, то переходите на следующую ступень по возрастианию. Рекомендованная доза = 10–20 мг/кг каждые 12 часов. 10 мг/кг = 1/4 чайной ложки/10 фунтов веса. 1 фунт = 0,453 кг.

ные, полученные в нашей клинике, позволяют высказать предположение, что ремиссия может быть продлена благодаря ежедневному приему декоквината (декокс) в дозе 10–20 мг/кг дважды в день. Декоквинат является кокцидиостатическим препаратом, разрешенным для применения животным, продукция от которых может быть использована для людей. Исследования показали, что данный препарат безопасен для собак, если ежедневно применяется в течение 2 лет. Декоквинат продается в виде порошка, поэтому может смешиваться с пищей в соответствии с таблицей 1. Предварительное обследование 24 собак продемонстрировало, что при ежедневном приеме данное средство является безопасным и эффективным с точки зрения предотвращения рецидива. У некоторых собак клинические симптомы заболевания вновь появились после того, как владельцы перестали давать им декоквинат. Поэтому во избежание рецидива инфицированным *H. americanum* собакам декоквинат следует давать дольше 1 года.

Среди других препаратов, которые используются для лечения гепатозооноза, следует отметить имидакарба дипропионат, диминазена ацетат, примаксина фосфат и толтразурил. Имидакарб недавно получил одобрение для использования в Соединенных Штатах. Его рекомендуется вводить по 5 мг/кг подкожно 2 раза в день в течение 14 дней. За полчаса до инъекции следует воспользоваться атропином — это поможет предотвратить возникновение парасимпатомиметических побочных эффектов (саливации, тошноты, диареи, кишечных колик). Другие лекарства в США гораздо менее доступны, и, кроме того, они не полностью избавляют животное от паразитов. Спонтанная ремиссия возникает примерно у 20% собак, в то время как у большинства наблюдаются хронические приступы усиления и ослабления, характеризующиеся истощением, перемежающейся лихорадкой и болью, а также заболеваниями почек. Обычно с таким заболеванием собаки живут от 10 до 12 месяцев, однако с помощью декоквината этот срок можно значительно увеличить. Достаточно сказать, что все получающие его собаки по-прежнему живы.

ПРОФИЛАКТИКА

Для предотвращения заболевания в эндемичных районах первостепенное значение имеет эффективное использо-

вание акарицидов как средств избавления от клещей. Способен ли *H. americanum*, подобно токсоплазмозу, заражать животных при поедании ими инфицированных живых тканей, пока неизвестно. Поэтому не следует давать собакам сырое мясо диких животных, особенно если вы живете в эндемичных районах.

В нашей клинике почти у половины собак, зараженных *H. americanum*, были обнаружены сопутствующие заболевания. Однако еще неясно — то ли последствия этих заболеваний вызывают обострение инфекции *H. americanum*, то ли ослабление организма данной инфекцией делает животное более уязвимым для других болезней. В любом случае, их необходимо вовремя распознавать и лечить. В настоящее время исследователи пытаются отделить американские формы гепатозооноза от тех, что существуют в других частях земного шара.

Литература

- Baneth G, Shkap V, Presentey BZ, Pipano E: Hepatozoon canis: The prevalence of antibodies and gametocytes in Israel. *Vet Res Commun* 20:41, 1996. *A paper describing the occurrence of subclinical H. canis infections in Israeli dogs.*
- Barton CL, Russo EA, Craig TM, et al: Canine hepatozoonosis: A retrospective study of 15 naturally occurring cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:125, 1985. *A description of the clinical syndrome seen in Texas dogs with hepatozoonosis.*
- Craig TM, Smallwood JE, Knauer KW, et al: Hepatozoon canis infection in dogs: Clinical, radiologic, and hematologic findings. *J Am Vet Med Assoc* 173:967, 1978. *First report of hepatozoonosis in dogs in the United States.*
- Craig TM: Hepatozoonosis. In: Greene CE, ed: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1990, pp 778-785. *An overview of the current knowledge of pathogenesis, diagnosis, and treatment.*
- Elias E, Romans PA: Hepatozoon canis infection in dogs: Clinical and hematological findings-treatment. *J Small Anim Pract* 29:55, 1988. *A good description of H. canis infection in Israeli dogs.*
- Macintire DK, Vincent-Johnson N, Dillon AR, et al: Hepatozoonosis in dogs: 22 cases (1989-1994). *J Am Med Assoc* 210:916, 1997. *A report of 22 infected dogs from Alabama and Georgia.*
- Murata T, Inoue M, Taura Y, et al: Detection of Hepatozoon canis oocyst from ticks collected from the infected dogs. *J Vet Med Sci* 57:111, 1995. *A report of the detection of H. canis oocysts in ticks other than Rhipicephalus spp. in Japan.*
- Nordgren RM, Craig TM: Experimental transmission of the Texas strain of Hepatozoon canis. *Vet Parasitol* 16:207, 1984. *Proof that H. canis can be transmitted to dogs through ingestion of infected R. sanguineus ticks.*
- Vincent-Johnson N, Baneth G, Macintire D: Canine hepatozoonosis: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Compend Cont Educ* 19:51, 1997. *A review paper describing the differences between hepatozoonosis in the United States and that worldwide.*
- Vincent-Johnson N, Macintire D, Lindsay D, et al: A new hepatozoon species from dogs: description of the causative agent of canine hepatozoonosis in North America. *J Parasitol* 83:1165, 1997. *A paper describing H. americanum as a separate species distinct from H. canis.*

Кожный питиоз собак

Гэри Д. Сподник

К виду *Pythium* относятся многие важнейшие растительные патогены, из них *Pythium insidiosum* способен вызывать заболевания у людей и животных. Используемая в литературе терминология весьма запутана. *P. insidiosum* вызывает питиоз, причем данная болезнь раньше называлась фикомикозом. Однако сам термин *phycomycosis* не следует применять для обозначения инфекций, вызываемых *P. insidiosum*, поскольку данный микроорганизм принадлежит к отряду пероноспоралей, типу оомикота и царству протистов. Микроорганизмы, которые вызывают фикомикоз (термин «фикомикоз» был заменен термином «зигомикоз», поэтому последний предпочтителен для описания грибковых инфекций, вызванных мукором, абсидией, ризопусом и мортиереллой), относятся к царству грибов. Ветеринарным врачам необходимо все это знать, поскольку различия между зигомицетами и *P. insidiosum* зачастую проявляются в реакции этих микроорганизмов на антигрибковые химиотерапевтические препараты.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Питиоз в первую очередь поражает молодых собак крупных пород, живущих в субтропическом климате — например, на побережье Мексиканского залива или на юго-востоке США. Кожные заболевания обычно развиваются

в течение летних месяцев. *P. insidiosum* считается не столько оппортунистическим микроорганизмом, сколько настоящим патогеном, поскольку он поражает относительно здоровых собак, чья иммунная система не является подавленной. Хотя самой распространенной формой инфекции у собак считается желудочно-кишечный питиоз, кожный питиоз лечить гораздо труднее. Заражение данным микроорганизмом происходит, когда животное искупается в стоячей воде, содержащей новообразованные зооспоры *P. insidiosum*. Данные зооспоры обладают способностью передвигаться, а потому могут проникать в водные растения или шерсть животных. Пока неизвестно, способны ли зооспоры проникать под кожу или инфицирование случается в результате заражения мицелиями поврежденных участков кожи. Скорее всего, верно последнее — то есть зооспоры проникают в раны на коже или слизистую. Хотя возникновение кожного поражения может быть вызвано купанием в стоячей воде, не все собаки с кожным питиозом имели возможность заразиться подобным образом.

Поражения кожи при питиозе легко определить, поскольку они представляют собой быстро увеличивающиеся в размерах язвенно-пролиферативные новообразования, сопровождающиеся поверхностными серо-кровяны-

ми экссудатами. Обычно эти поражения возникают на конечностях, у основания хвоста, а также в промежности и в брюшной области, причем совсем необязательно сопровождаются зудом. Они существуют в течение нескольких недель или месяцев и не поддаются лечению антибиотиками. Нередко бывает и так, что расположенные рядом лимфатические узлы увеличиваются в размерах. Язвенно-пролиферативные поражения часто сопровождаются заметным периферийным опуханием, что является следствием лимфатико-венозной обструкции.

ДИАГНОЗ

Подтверждение диагноза *P. insidiosum*-инфекции требует выделения данного микроорганизма из тканей (а не экссудатов) и демонстрации тканевой инвазии, осуществленной морфологически совместимым микроорганизмом. Данные микроорганизмы трудно увидеть или узнать в тканевых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Гистологическое проявление данного поражения характеризуется пиогранулематозным или гранулематозным воспалением, содержащим большое количество эпителиоидных макрофагов и гигантских многоядерных клеток. Для питиоза также характерна интенсивная эозинофильная инфильтрация тканей. Диагностика питиоза должна осуществляться на основе биопсии, взятой у собак с гранулематозным воспалением, сопровождающимся наличием эозинофилов в коже и под кожей. При подозрении на питиоз для окрашивания тканевых срезов можно использовать серебряный метенаминовый краситель Гомори. Грибковые гифы *P. insidiosum* беспорядочно ответвляются в разные стороны и имеют толстые, почти параллельные стенки. В диаметре эти гифы варьируются от 4,8 до 7,2 мкм, причем имеют несколько толстых перегородок.

Стерильно полученные образцы тканей можно использовать для прививки в среду грибковой культуры. В среде, состоящей из декстрозного агара, кровяного агара и агара с кукурузной мукой, и при температуре 35–37 °C наблюдается быстрый рост грибковых мицелий. Неудача с выращиванием данного микроорганизма может быть вызвана неправильным обращением с образцами. Дело в том, что охлаждение или замораживание тканей быстро убивает этот микроорганизм. Если данные образцы должны быть доставлены в лабораторию или необходима отсрочка времени между сбором образцов и прививки их на плату, то сразу же после прибытия на место они должны быть промыты стерильным соляным раствором и на день помещены в стерильный соляно-ампициллиновый (100 мг/мл) раствор при комнатной температуре. Успешная идентификация *P. insidiosum* достигается благодаря методике отраженного иммунопероксидазного окрашивания фиксированных в парафине тканевых срезов. Этот вид тестирования может оказаться полезным для подтверждения диагноза питиоза, если все попытки культивировать данный микроорганизм потерпели неудачу.

Лечение

Прогноз для собак, зараженных кожным питиозом, является малоутешительным. Наилучшим способом лечения является обширное хирургическое иссечение. К сожалению, на момент уверенной постановки диагноза поражение бывает уже столь велико, что шансы на успех операции оказываются незначительными. Распознавание болезни на максимально ранней стадии тем более необходимо, что при крайней стадии может потребоваться ампутация. Что касается поражений в брюшной области, то для их лечения необходимо использовать такое же широкомасштабное хирургическое иссечение, как и в онкологических случаях. На степень благоприятности прогноза влияют место и размеры поражения, а также продолжительность инфекции. При небольших, недавно возникших поражениях или расположенных в тех местах, где возможно обширное хирургическое иссечение, прогноз может оказаться вполне благоприятным. Если же инфицированные ткани иссечены не полностью, то рецидив заболевания гарантирован.

Попытки лечить кожный питиоз собак с помощью амфотерицина В и кетоконазола — как самих по себе, так и в комбинации с хирургическим вмешательством — оказались безуспешными. Хотя желудочно-кишечный питиоз достаточно успешно лечится итраконазолом, кожный питиоз почти не реагирует на данное лекарство, и поэтому случаев излечения не было. Крайне слабая реакция на антигрибковые химиотерапевтические средства может быть объяснена тем, что оомицеты имеют плазмменные мембраны, где отсутствуют эргостерольные и клеточные стенки, образованные из целлюлозы и других глюкоанов, поскольку у них они состоят из хитина. Антимикробный эффект имидазолов — кетоконазола, триазола и итраконазола — объясняется тем, что они препятствуют синтезу эргостерола при образовании клеточных мембран. Неэффективность амфотерицина В менее понятна, поскольку данное лекарство наносит прямой вред клеточным мембранам. Иммунотерапия с помощью фенолизированных, ультразвуковых, аутогенных препаратов *P. insidiosum* гораздо чаще используется при лечении лошадей, чем собак, поскольку последние оказались гораздо менее отзывчивы к ней. Лизосомная формула нистатина прошла клинические испытания для лечения соматических грибковых инфекций у людей и кожного питиоза у собак. Использование нистатина (полиенового антибиотика, встроенного в липосомы) для лечения грибковых инфекций имеет два преимущества: 1) эта формула уменьшает токсичность самого нистатина; 2) она помещает значительную долю лекарства для восприятия его моноцитном-макрофаговой системой (которая играет главную роль в возникновении воспалительной реакции на грибковые инфекции), благодаря чему лекарство доставляется прямо к месту поражения. Однако для подтверждения эффективности этого лекарства необходимы дальнейшие исследования.

Лечение аспергиллёза носовой полости

Оутумн П. Давидсон

Кайл Г. Мэтьюз

Аспергиллёз носовой полости собак характеризуется колонизацией носовых ходов и лобных пазух сапрофитными грибами, поэтому лечится в основном местными средствами. Оральное назначение азольных антигрибковых препаратов эффективно лишь в 43–70% случаев и требует продолжительного (несколько месяцев) курса, который является достаточно дорогостоящим. Местное применение синтетического имидазола (производного от клотримазола) в большинстве случаев оказывается весьма успешным.

Введение клотримазола в носовые проходы и лобные пазухи предполагает предварительную трепанацию для размещения детских питательных трубок, используемых в качестве катетеров. Все эти процедуры требуют присутствия опытного хирурга. Однако сейчас создана новая столь же эффективная, но менее инвазивная методика, основанная на изучении проблемы введения клотримазола в случае носового аспергиллёза у собак.

Реакция на местное применение противогрибкового клотримазола была оценена на 60 собаках с данным заболеванием. Во время лечения все собаки подвергались анестезии, а для предотвращения аспирации использовались эндотрахеальные трубки с манжетами. Итоги лечения выяснялись в процессе телефонных разговоров с владельцами животных. На основании этого и была одобрена новая методика введения клотримазола. 27 собак были подвергнуты лечению с помощью местного применения клотримазола в полиэтиленгликоле-200, доставляемом через катетеры, размещенные с помощью трепанации в лобных пазухах и носовых ходах (группа 1). 18 собак лечились внутриносовым введением клотримазола (группа 2). У собак этой группы все катетеры были размещены в горизонтальном положении. Катетер 24F Фоли был помещен через ротовую полость таким образом, чтобы его верхушка размещалась дорсально к мягкому небу. Вначале этот процесс облегчался тем, что верхушка катетера была зажата прямоугольными хирургическими щипцами или длинным игольным держателем и продвигалась ротрально. После размещения роторасширителя ассистент прижимал язык животного ротрально, чтобы было легче следить за размещением катетера. Он продвигался до тех пор, пока баллон не оказывался в дорсальном положении к месту соединения твердого и мягкого нёба. Затем баллон был надут, чтобы закупорить носоглотку. Этот баллон прощупали через мягкое нёбо, дабы убедиться в том, что его положение каудально к твердому нёбу. Точно подсчитанное количество увлажненных лапаратомных тампонов разместили в глотке таким образом, чтобы катетер не мог каудально перемещаться, а любые выделения, которые могли омывать его баллон, впитывались. Во время размещения тампонов указательный палец другой руки поддерживал баллон в фиксированном положении. Затем роторасширитель был удален, а через каждую ноздрю продвинут полипропиленовый катетер 10F. Сначала это делалось спинноме-

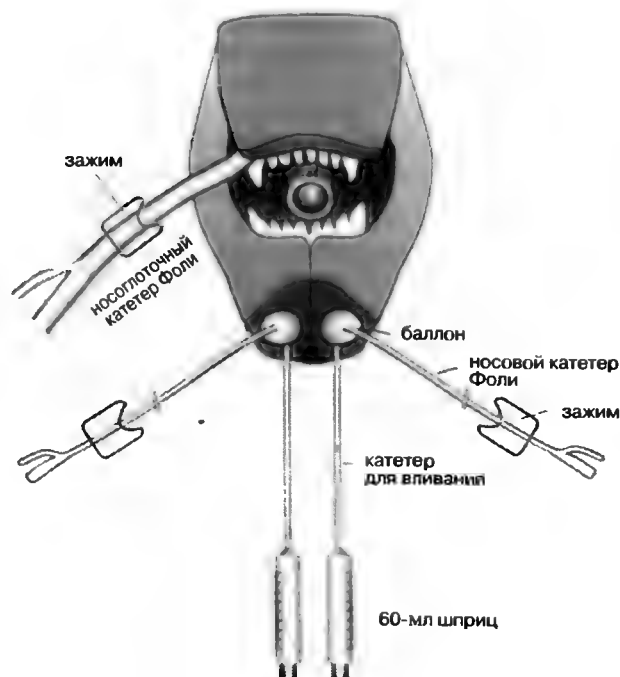
диально — то есть каждый из катетеров был продвинут в спинноносые меатусы на уровень медиального угла глазной щели. Затем в каждую ноздрю был вставлен катетер Фоли (12F), а баллоны надуты так, чтобы они поместились точно каудально и закупорили ноздри (рис. 1 и 2). Время от времени нейлоновый шов помещался поперек каждой ноздри, чтобы предотвратить черепную миграцию носовых баллонов. Таким образом были размещены три катетера Фоли (один носоглоточный, два носовых), а их баллоны надуты так, чтобы замедлить поступление клотримазола из носовой полости и лобных пазух. Затем собак положили на спину, а дополнительные лапаратомные тампоны поместили точно каудально к верхним резцам, между эндотрахеальной трубкой и сосочками резцов. Это было сделано для того, чтобы можно было контролировать поступление клотримазола через резцовые каналы.

Один грамм клотримазола в 100 мл полиэтиленгликоля-200 (1%-ный раствор) был поровну разделен между двумя 60-миллиграммовыми шприцами (50 мл на каждый). Клотримазол был медленно введен в течение 1 часа (50 мл на катетер). В процессе введения полипропиленовые катетеры были установлены в горизонтальном положении, параллельно столу. Когда в полости катетера Фоли стала видна жидкость, его перекрыли. Всех животных расположили таким образом, чтобы голова свешивалась через край стола, что позволило клотримазолу проходить по носовым катетерам и собираться в подставленный сосуд.

В то время как собаки лежали на спине, их головы поворачивали и устанавливали в положении, обеспечивающем контакт лекарства со всеми носовыми поверхностями: дорсально (15 минут), левое горизонтальное положение (15 минут), правое горизонтальное положение (15 минут) и вновь дорсально (15 минут). Затем собак положили на живот, катетеры и тампоны удалили и подсчитали, оставшийся препарата прошел ротрально, а глотка и ближайший пищевод были осушены. Лишь по окончании этих процедур собаки начали постепенно восстанавливаться после общей анестезии.

Некоторым животным с прогрессирующим заболеванием потребовалось неоднократное часовое введение клотримазола, однако большинство избавилось от заложенности носа после одного сеанса. Два случая из 1-й группы привели к столь тяжелым осложнениям, что со временем пришлось прибегнуть к эвтаназии. Дело в том, что перед началом лечения ни одна из собак не прошла томографического обследования. Самым распространенным осложнением у собак, которых лечили с помощью трепанации лобных пазух, была подкожная эмфизема (26%).

Результаты данного исследования показали, что местное применение клотримазола при использовании любой из описанных методик является эффективным средством лечения собак от аспергиллёза носовой полости. Общее количество успешно вылеченных животных (вне зависимо-



ти от количества сеансов) достигло 86%. Перед началом лечения полезно пройти томографическое обследование, поскольку это позволит определить степень прогрессирования болезни и оценить единство решетчатой пластинки. Во многих случаях использование неинвазивных методик вливания клотримазола избавляет собак от необходимости хирургической трепанации лобных пазух и перенесения вызванной ею лихорадки. Кроме того, они просто дешевле.

Основываясь на результатах вскрытия, можно сказать, что средний объем лобных пазух у пород, предрасположенных к грибковому риниту, составляет 25 мл с каждой стороны. Заполнение носовой полости и пазух большим объемом препарата (50–60 мл с каждой стороны) приводит к его распространению во все доступные полости.

Рис. 1. Положение катетера у лежащей на спине собаки. Катетер Фоли с надутым баллоном находится в носоглотке, а глоточные марлевые тампоны (не указаны) сводят к минимуму каудальное вытекание препарата. Эндотрахеальная трубка (эт) с манжетами минимизирует риск аспирации. Шприц на 60 мл используется для введения в спинноносовую меatus через полипропиленовые катетеры.

Надутые баллоны катетера Фоли препятствуют тому, чтобы ноздри уменьшали роstralное вытекание препарата. Зажимы на трубках этого катетера применяют, когда внутри полости катетера видна жидкость.

Кроме того, 1%-ная формула клотримазола (лотримин) продается в виде 30-мл флакона. Для обеих полостей, естественно, нужны два флакона. В настоящее время мы рекомендуем в среднем вводить собакам крупных пород по 50–60 мл, вне зависимости от размеров головы.

Как правило, местное применение клотримазола легко переносится животными. Через пару недель после сеанса терапии заложенность носа уже проходит. Стоит отметить, что для проведения вышеописанного сеанса следует отбирать лишь тех животных, у которых аспергиллез ограничен лобными пазухами и носовыми ходами и не затронул центральную нервную систему.

Литература

- Davidson AP, Pappagianis D: Treatment of nasal aspergillosis with topical clotrimazole. In: Bonagura JD, ed: Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 899-901.
- Davidson AP, Komtebedde J, Pappagianis D: Treatment of nasal aspergillosis with topical clotrimazole. In: Proceedings of the Tenth Annual Veterinary Medicine Forum, San Diego: American College of Veterinary Internal Medicine, 1992, p 307.
- Mathews KG, Davidson AP, Richardson EF, et al: Topical clotrimazole therapy in dogs with nasal aspergillosis-comparison of intranasal vs. surgical infusions: 60 cases (1990-1996), J Am Vet Med Assoc (in press).
- Richardson EF, Mathews KG: Distribution of topical agents in the frontal sinuses and nasal cavity of dogs: Comparison between current protocols for treatment of nasal aspergillosis and a new non-invasive technique. Vet Surg 24:476, 1995.

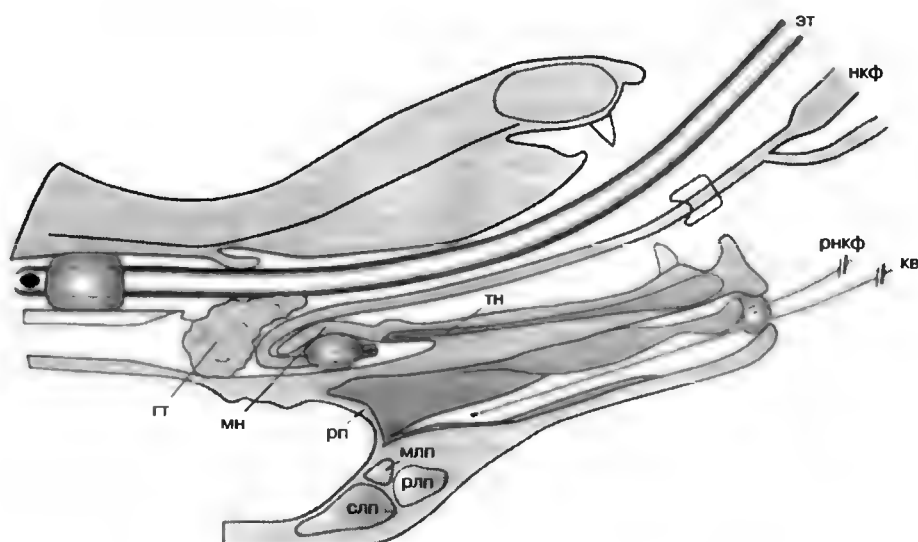


Рис. 2. Сагитальное (стреловидное) сечение показывает положение эндотрахеальной трубки (эт), носоглоточного катетера Фоли (нкф), глоточных тампонов (гт), катетера для вливания (кв) и роstralного носового катетера Фоли (рикф) по отношению к твердому небу (тн), решетчатой пластинке (рп), роstralной лобной пазухе (рлп), медиальной лобной пазухе (млп) и спиннолобной пазухе (слп).

Эндокринные и метаболические нарушения

МАРК Э. ПЕТЕРСОН

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Интерпретация результатов эндокринных диагностических тестов при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы	382
Клиническое применение аналога вазопрессина DDAVP для диагностики и лечения несахарного диабета	386
Осложнения и сопутствующие заболевания при гипотиреозе у собак	388
Применение эндогенного тиреотропина и свободных детерминаций тироксина при контроле за тиреоид-замещающим лечением собак с гипотиреозом	392
Медикаментозное лечение гипертиреоза у кошек	395
Почки и гипотиреоз	399
Лечение гипопаратиреоза	402
Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у собак	408
Контроль за лечением сахарного диабета у собак и кошек	411
Лечение инсулин-независимого сахарного диабета у кошек с помощью оральных гипогликемических препаратов	413
Осложнения при инсулинотерапии сахарного диабета	417
Лечение инсулиномы у собак, кошек и хорьков	421
Влияние неадренальных заболеваний на тесты функции надпочечников у собак	425
Применение L-депренила при лечении гипофиз-зависимого гиперкортицизма у собак	428
Диагностика и лечение больших опухолей гипофиза у собак с гипофиз-зависимым гиперадrenокортицизмом	431
Бессимптомная адренальная опухоль	433
Гиперадrenокортицизм у хорьков	437
Дифференциальная диагностика гиперкалиемии и гипонатриемии у собак и кошек	439
Терапия гормоном роста у собак	441

Интерпретация результатов эндокринных диагностических тестов при заболеваниях надпочечников и щитовидной железы

РОБЕРТ ДЖ. КЕМПЕЙНЕН
ЭЛЛЕН Н. БЕРЕНД

В данной статье мы приводим ответы на многократно повторяющиеся запросы, которые получает наша эндокринная диагностическая лаборатория. В предыдущих изданиях этой книги были приведены протоколы и объяснения обычных эндокринных тестов Эндокринной диагностической службы Обурнского университета (<http://www.vetmed.auburn.edu/endo/>). См. в приложении таблицу «Международные единицы системы СИ в клинической химии» для пересчета между единицами системы СИ (например, нмол/л) и единицами массы (например, гм/100 мл).

ТЕСТ СТИМУЛЯЦИИ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ

● *Какой гель с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) лучше применять?* Мы рекомендуем использовать кортрозин (синтетический АКТГ или козинтропин, *Organon, Inc., West Orange*). Кортрозин стоит около 140\$ за упаковку из 10 ампул (250 мг АКТГ в ампуле). Доза для собак составляет 5 мг/кг в/в (максимальная доза, 250 мг; (*Peterson et al., 1996*)); для кошек доза составляет 125 мг внутривенно. Для собак и кошек берут предварительную пробу АКТГ, вводят инъекцию АКТГ и через час собирают следующую пробу АКТГ. После разведения флакона кортрозина он может храниться в холодильнике до 4 месяцев и вторично использоваться. Гель АКТГ также выпускает компания Rhone-Poulenc Roger, Колледжвилль, Пенсильвания, которая продает Н.Р.Ачтар гель во флаконах емкостью 80 USP ед/мл. Мы встречали данный гель и из других источников, но ему недостает биологической активности. Поэтому лучше перед употреблением испытать АКТГ-гель на здоровых собаках.

● *Я производил тест стимуляции АКТГ для оценки наличия у собаки болезни Аддисона, и показатели кортизола после АКТГ оказались выше обычного. Возможно, у данной собаки был гипернадпочечниковый синдром? Это маловероятно. Нередко у собак, которым производится анализ на болезнь Аддисона, обнаруживается слабый или умеренно увеличенный уровень кортизола после АКТГ (по сравнению с собаками, у которых отсутствует данное заболевание). Предположительно причиной такого увеличения является обычная физиологическая реакция на недавнюю (или хроническую) нагрузку, поэтому, по нашему мнению, данная реакция свидетельствует о нормальной системе гипоталамус-надпочечники. В случаях действующего наличия болезни Аддисона концентрация кортизола как до, так и после АКТГ бывает обычно очень низкой (в обоих случаях менее 10 нмол/л).*

● *Может ли недавнее лечение стероидными препаратами повлиять на тест стимуляции АКТГ?* Да, глюкокортикоиды могут повлиять на результаты двумя путями. Во-первых, некоторые глюкокортикоиды вступают в перекрестную реакцию во время анализа кортизола и могут быть обнаружены в виде иммунореактивного кортизола. В нашем анализе стероиды, полученные в ходе перекрестной реакции, включают гидрокортизон, преднизон и преднизолон. В общих случаях мы рекомендуем подождать по крайней мере 24 часа после орального приема данных препаратов, чтобы дать им возможность проявить себя. Во-вторых, лечение глюкокортикоидными препаратами подавляет систему гипоталамус-надпочечники, вызывая уменьшение концентрации кортизола до и после назначения АКТГ. Степень такого подавления зависит от дозы, эффективности, частоты применения и химической формы (например, репозитол в сравнении с оральным путем введения) лечения глюкокортикоидными препаратами.

● *Вчера я давал собаке с предполагающейся болезнью Аддисона стероидные препараты, а теперь хочу сделать тест стимуляции АКТГ. Имеет ли это смысл?* Да, такие данные определенно будут полезны. Одна инъекция (или инфузия) глюкокортикоидов снижает уровень кортизола при тесте стимуляции АКТГ. Однако этот вид кратковременного лечения при отсутствии репозитола лишь умеренно (примерно на 25%) понизит уровень кортизола по отношению к обычному диапазону. У большинства собак с болезнью Аддисона очень низкая концентрация кортизола в плазме крови, и при реакции на АКТГ у них не является никакого увеличения кортизола.

● *Как можно управлять эффективностью лечения митотаном?* Рекомендуется периодически делать тест стимуляции АКТГ всем собакам с гипернадпочечниковым синдромом, которых лечили митотаном. «Идеальная» концентрация кортизола у собак, принимавших лечение, составляет примерно от 30 до 110 нмол/л как до, так и после проб АКТГ. При показателях, слегка или умеренно превышающих 110 нмол/л (например, в диапазоне от 110 до 250 нмол/л), следует подумать об увеличении дозы (приблизительно на 25%) при наличии поддерживающей терапии или продолжении нагрузочной терапии еще в течение нескольких дней. При еще большем увеличении показателей, очевидно, нужно будет провести ежедневный курс митотана в течение 5–7 дней для снижения кортикальной массы надпочечников до требуемого уровня. При выборе лечения надо учитывать клиническое состояние пациента и наличие рецидивов симптомов.

• *Сколько времени должно пройти между тестом подавления дексаметазоном и тестом стимуляции АКТГ?* Предлагается выждать по крайней мере 48 часов после небольшой дозы (0,01–0,015 мг/кг) и 5 дней после высокой дозы дексаметазона (0,1–1,0 мг/кг). Нет необходимости выжидать при проведении комбинированного теста подавления дексаметазоном и стимуляции АКТГ (Kemppainen and Zerbe, 1989). Тесты подавления дексаметазоном можно проводить на следующий день после теста стимуляции АКТГ.

ТЕСТ ПОДАВЛЕНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНОМ

• *Какой тип дексаметазона надо применять для данного теста?* Можно использовать дексаметазон в полиэтиленгликоле или дексаметазона натрия фосфате, но доза его будет зависеть от количества активного дексаметазона в растворе. Например, в 4 мг/мл растворе дексаметазона натрия фосфата содержится около 3 мг/мл активного дексаметазона. Дексаметазон может назначаться в/в или в/м, но мы предпочитаем в/в вариант.

• *Мне кажется, что я ввел дексаметазон, минуя вену. Что можно предпринять?* Лучше всего выждать 48 часов (для низкой дозы) или 72 часа (для высокой дозы) и повторить анализ.

• *Для туделя указанная (низкая) доза дексаметазона составляет всего 0,03 мл. Как можно точно ввести столь малое количество?* Необходимо вводить правильную дозу. Приготовьте раствор дексаметазона (например, сделайте раствор 1:20, смешав 0,2 мл дексаметазона с 3,8 мл стерильного физиологического раствора или стерильной воды) так, чтобы ввести необходимый объем препарата. (Для ациума раствор 1:20 составит раствор 0,1 мг/мл.)

• *Можно ли использовать результаты теста подавления низкой дозой дексаметазона для диагностики и дифференциации гипердренокортицизма у собак?* Иногда результаты могут в значительной степени показывать диагноз гипофиз-зависимого гипердренокортицизма (но никогда — адренозависимого гипердренокортицизма). Обычно концентрация кортизола после введения дексаметазона (как через 4, так и через 8 часов) составляет менее 30 нмол/л. Если одна или обе концентрации кортизола после введения дексаметазона выше, чем 30 нмол/л, и одна или обе из указанных величин составляют менее 50% от концентрации кортизола до введения дексаметазона, вероятно наличие гипофиз-зависимого гипердренокортицизма.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРАДРЕНОКОРТИЦИЗМА

• *Действительно ли нормальные результаты теста по стимуляции АКТГ или теста подавления низкой дозой дексаметазона исключают гипердренокортицизм? И наоборот, плохие результаты указывают на наличие заболевания?* Результаты теста стимуляции АКТГ обычно должны находиться в диапазоне около 20% у собак с гиперкортицизмом, в то время как уровень при ложноотрицательном тесте с низкой дозой дексаметазона несколько ниже. Если результаты теста нормальные, но существует сильное клиническое подозрение на наличие заболевания, следует произвести другой скрининг-тест. Важно отметить, что у каждого теста бывают также ложноположительные тесты, особенно при тестировании собак с не-

адренальными заболеваниями. Интересно, что из двух процедур скрининг-теста тест подавления низкой дозой дексаметазона более подвержен этой потенциальной ошибке. Около 50% собак с неадренальными заболеваниями имели плохие результаты (недостаточное подавление кортизола в плазме крови), когда тест проводился с малой дозой дексаметазона (Kaplan et al., 1995). Ни у одной из собак в этом исследовании не было клинических проявлений или признаков, вызванных гипердренокортицизмом. Оценка результатов теста у собак с неадренальными заболеваниями, при которых также есть подозрение на наличие гипердренокортицизма, вызывает сомнение. Предположительная величина положительного результата скрининг-теста при гипердренокортицизме возрастает прямо пропорционально количеству и тяжести клинических признаков и биохимических изменений, обычно имеющих место при данном заболевании.

• *Какой тест на гипердренокортицизм у кошек наиболее показателен?* Мы рекомендуем тест подавления высокой дозой дексаметазона, назначение стероидных препаратов в дозе 0,1 мг/кг в/в и взятие пробы до введения дексаметазона и двух проб после его назначения (через 4 и 8 часов).

• *Как и почему следует различать гипофиз-зависимый гипердренокортицизм от адренозависимого у собак?* Если результаты теста подавления низкой дозой дексаметазона говорят в пользу гипофиззависимого гипердренокортицизма, рекомендуется произвести дифференцирующий тест. По результатам стимуляции АКТГ нельзя дифференцировать эти два типа. Для этой цели производят два эндокринных теста — тест подавления высокой дозой дексаметазона (0,1 или 1,0 мг/кг) и эндогенное измерение АКТГ. При концентрациях кортизола, подавляющих (>50% снижения по сравнению с предварительной величиной или уменьшение до <30 нмол/л) реакцию на дексаметазон, ставится диагноз гипофиз-зависимого заболевания. Однако примерно у 15–20% собак с гипофиз-зависимым гипердренокортицизмом кортизол не подавляется дексаметазоном. Ввиду того, что это происходит у собак с заболеваниями, связанными с надпочечниками, и поскольку гипофиз-зависимое заболевание является наиболее распространенной формой, невозможность подавления дексаметазона означает, что шансы иметь то или иное заболевание составляют примерно 50:50. Другими словами, неспособность концентраций кортизола подавить высокую дозу дексаметазона не говорит о наличии любой из форм спонтанного гипердренокортицизма. Эндогенное измерение АКТГ может позитивно дифференцировать обе формы, поскольку концентрации АКТГ в циркуляции крови бывают от низких до необнаружимых при заболеваниях, связанных с надпочечниками, и от нормальных до высоких при гипофиз-зависимых заболеваниях. Точное измерение АКТГ в плазме крови требует взятия специальных проб (Kemppainen and Clark, 1995).

Средствами для дифференциации гипердренокортицизма являются также ультрасонография и другие средства визуального наблюдения и хирургической диагностики. Это лучший способ для дифференциации указанных форм из-за разницы в лечении и прогнозе. Удаление опухоли надпочечников хирургическим путем может оказаться целебным. Если для химического лечения применяют митотан, лечебный подход будет различным в зави-

симости от вида заболевания. В общих случаях при адренозависимых заболеваниях требуются более высокие дозы и более длительная фаза индукции (Kintzer and Peterson, 1989). Прогноз у собак с большой адренокортикальной карциномой или с диффузным метастатическим заболеванием неблагоприятный.

● *Какова ценность измерения соотношения кортизола к креатинину (UCCR) в моче?* Лучше всего применять этот тест для определения наличия у собаки гиперадренокортицизма. Почти у 100% собак со спонтанным гиперадренокортицизмом повышен уровень UCCR. К сожалению, у многих собак с увеличенным UCCR нет гиперадренокортицизма. И, следовательно, высокий уровень означает, что гиперадренокортицизм возможен, и нужно провести более точный скрининг-тест (АКТГ-стимуляция, тест подавления низкой дозой дексаметазона). Поэтому хороший анализ UCCR имеет ценность для исключения гиперадренокортицизма.

ГИПОТИРЕОЗ У СОБАК

● *Какова ценность измерения общего тироксина (T_4)?* Общий T_4 лучше всего использовать для исключения диагноза гипотиреоза. Если общий T_4 в норме (то есть > 20 нмол/л), едва ли у собаки присутствует гипотиреоз. Если T_4 менее нормального уровня, гипотиреоз у собаки может быть, а может и не быть. Многочисленные факторы, не имеющие отношения к щитовидной железе, такие как применение препаратов и хронические заболевания (например, эутиреоидный синдром), не способны подавить T_4 до нормального уровня.

● *В чем ценность измерения свободного T_4 ?* Свободный T_4 (FT_4) является частью общего T_4 , не связанного с протеином, и представляет собой около 0,1% от общего T_4 . Система гипофиз–надпочечники функционирует для поддержания свободного, а не общего T_4 , в пределах определенного диапазона, поэтому измерение FT_4 является лучшим тестированием функции щитовидной железы. Для измерения FT_4 применяются два метода: аналогового радиоиммунного анализа и равновесного диализа. Аналоговый радиоиммунный анализ дешевле, но не очень надежен для собак с эутиреоидным синдромом, поскольку он не обеспечивает дополнительными диагностическими данными, кроме измерения общего T_4 (Nelson et al., 1991). Равновесный диализ дает более надежную оценку подлинной концентрации FT_4 . Измерение FT_4 может быть начальным тестом для диагностики гипотиреоза или его можно использовать у собак, имеющих погранично низкую общую концентрацию T_4 . Недостаточно изучено, какое влияние эутиреоидного синдрома или применение лекарственных препаратов оказывают на концентрацию FT_4 ; однако, хроническая глюкокортикоидная терапия или гиперадренокортицизм могут понизить уровень FT_4 (Ferguson and Peterson, 1992). В целом, по нашему опыту, для различения эутиреоза от гипотиреоза измерение FT_4 методом диализа является более эффективным, чем измерение общего T_4 .

● *Как можно узнать о наличии аутоантител к гормонам щитовидной железы и каково их значение?* Обычно предполагается наличие аутоантител, если общая концентрация T_3 или T_4 является высокой в пробе, взятой у собаки на предполагаемый гипотиреоз. В ходе методики, применяемой многими диагностическими лаборатория-

ми, наличие аутоантител вызывает ошибочное поднятие имеющейся концентрации. Наиболее часто подвергается воздействию общий T_3 ; однако, аутоантитела к T_3 присутствуют менее чем в 1% проб, поступающих в нашу лабораторию. Точная клиническая и прогностическая значимость аутоантител к гормонам щитовидной железы неизвестна (Ketppainen and Young, 1992). При наличии аутоантител лучше всего измерять FT_4 с помощью равновесного диализа для улучшения оценки функции щитовидной железы. При нормальной концентрации FT_4 пациенту следует периодически (через каждые 4–6 месяцев) производить определение FT_4 . При низком уровне FT_4 вероятно наличие гипотиреоза.

● *Какую ценность имеет измерение эндогенного тиреостимулирующего гормона [TSH] у собак?* Сравнительно недавно появился новый анализ для измерения тиреостимулирующего гормона [TSH] у собак. У собак с первичным гипотиреозом бывает повышена концентрация TSH из-за потери отрицательной связи гормонов щитовидной железы на гипофиз. Действительно, у собак с удаленной щитовидной железой уровень TSH приблизительно в 30 раз выше обычного (Williams et al., 1995). Поскольку гипотиреоз у собак примерно в 95% случаев бывает первичным, измерение TSH является полезным тестом. Хотя до сих пор нет точной оценки теста, предварительные данные в какой-то степени обескураживают. В одном исследовании у 4 из 62 здоровых собак наблюдалось повышение концентрации TSH, и несмотря на то, что у 7 из 16 собак с спонтанным гипотиреозом ясно наблюдается увеличение уровней TSH, у 3 отмечалось лишь минимальное увеличение, а у 6 концентрация TSH была в обычных пределах (Scott-Moncrieff et al., 1996). Другая проблема заключалась в том, что у 5 из 26 собак с эутиреоидным синдромом была повышенная концентрация TSH. Таким образом, данные показывают, что концентрация TSH больше нормального уровня. Следовательно, единственное определение эндогенной концентрации TSH не должно использоваться для диагностики гипотиреоза. Данный тест должен применяться для дополнения исторических сведений и клинической проверки данных в сочетании с измерением общей концентрации или концентрации FT_4 , или и тем и другим.

● *Общая концентрация T_4 у собак с предполагаемым гипотиреозом меньше обычного. Насколько можно быть уверенным, что у данной собаки гипотиреоз?* Низкий общий T_4 означает, что у данной собаки может быть гипотиреоз; но возможно также, что понижение T_4 вызвано фактором, не связанным со щитовидной железой или у данной собаки просто может быть пониженная концентрация общего T_4 в крови (и эутиреоз). Для таких пациентов есть следующие варианты: (1) FT_4 можно измерить путем равновесного диализа вместе с измерением эндогенного TSH. Такие тесты являются более определенными, чем общий T_4 . Это наилучший вариант. (2) Общий T_4 можно снова проверить через несколько месяцев. Если у собаки гипотиреоз, T_4 будет продолжать падать, и клинические признаки должны стать более явными. (3) Можно попробовать провести пробную заместительную терапию гормоном щитовидной железы. После этого следует произвести оценочное обследование данной собаки через 5 и 10 недель после лечения тироксином с использованием объективных критериев (например, повторного роста

шерсти) для установления выздоровления. После применения препарата следует оценить уровень T_4 по прошествии 5 недель, чтобы убедиться в результате лечения. Пробное лечение усложняется частично клетками-продуцентами антител и тем фактом, что тироксин оказывает фармакологическое действие на усиление роста шерсти у некоторых собак с эутиреозом. Неправильный диагноз заставляет владельца собаки проводить длительное лечение, поэтому первые два варианта гораздо предпочтительнее третьего.

● **Как можно сделать тест на гипотиреоз, если собака получает препараты щитовидной железы?** Подтверждение диагноза гипотиреоза после начала заместительной терапии гормоном щитовидной железы может быть затруднено. Терапию следует отменить и дать возможность восстановить систему гипофиз–щитовидная железа. Через месяц надо измерить общий T_4 или лучше FT_4 путем равновесного анализа. При пограничном результате терапии следует прекратить еще на 4 недели и снова повторить измерение, чтобы узнать, продолжается ли выздоровление. Время, необходимое для полного восстановления функции щитовидной железы после длительного подавления экзогенным T_4 , неизвестно.

ГИПЕРТИРЕОЗ У КОШЕК

● **Если у кошки нормальный уровень T_4 , исключает ли это гипертиреоз?** Нет. Кошки с ранним или слабым гипертиреозом имеют концентрацию T_4 в пределах верхней границы нормального диапазона (то есть от 25 до 50 нмол/л). У таких кошек уровень T_4 может увеличиваться и уменьшаться за пределы нормального диапазона. В других случаях нетиреоидные факторы (заболевания) могут подавлять уровень T_4 у кошек с гипертиреозом до достижения нормального уровня.

● **Если уровень T_4 нормальный, но я все же подозреваю наличие гипертиреоза, что мне делать?** Если уровень T_4 менее 25 нмол/л, маловероятно, чтобы у кошки был гипертиреоз. Если уровень T_4 достигает верхнего обычного диапазона (от 25 до 50 нмол/л), оправдано проведение дальнейшей оценки. У старых больных кошек со здоровой щитовидной железой обычно измеряются низкие концентрации общего T_4 (Peterson and Gamble, 1990). Варианты для обследования кошек с предполагаемым гипертиреозом с величиной T_4 в пределах верхней границы обычного диапазона следующие. (1) Следует повторить измерение общего T_4 ; у кошек с гипертиреозом иногда T_4 будет колебаться то выше, то ниже обычного диапазона. (2) Нужно измерить FT_4 при помощи равновесного диализа (Peterson et al., 1995). (3) Следует выполнить тест подавления T_3 или тест стимуляции тиреотропин-высвобождающим гормоном (Graves and Peterson, 1994).

● **Зачем нужно измерять FT_4 у кошек с предполагаемым гипертиреозом?** Основная причина использования FT_4 для диагностики гипертиреоза у кошек та же, что и при применении этого анализа для собак, — смысл заключается в том, что на концентрацию FT_4 меньше влияют нетиреоидные факторы. В данном примере FT_4 должен быть высоким при гипертиреозе. Этот показатель лучше всего применять для кошек со слабым или ранним гипертиреозом или у которых предполагается нетиреоидный гипертиреоз и общая концентрация T_4

находится у верхней границы диапазона (см. ранее). В одном исследовании FT_4 поднялся у 25 из 26 кошек со слабым гипертиреозом (в 96% случаев), по сравнению с тем, что общий T_4 поднялся лишь у 16 из этих кошек (62%). Однако FT_4 также может подниматься у 12% больных кошек с эутиреозом (Peterson et al., 1995; Mooney et al., 1996). Чтобы отличить гипертиреоз от синдрома заболевания эутиреоза у кошек наряду с FT_4 следует измерить общий T_4 . У кошек с гипертиреозом концентрация общего T_4 находится в верхней половине обычного диапазона, в то время как у больных кошек с эутиреозом величина общего T_4 находится в нижней половине обычного диапазона, даже если у них повышенный FT_4 (Mooney et al., 1996).

● **Концентрация общего T_4 у кошки, которой я делал анализы на гипертиреоз, получилась меньше обычного. Есть ли у кошки гипотиреоз?** Маловероятно. Скорее всего, у этой кошки эутиреоидный синдром, поскольку гипотиреоз редко встречается у кошек. Измерение FT_4 поможет отличить гипотиреоз от эутиреоидного синдрома.

Литература

- Ferguson DC, Peterson ME: Serum free and total iodothyronine concentrations in dogs with spontaneous hyperadrenocorticism. *Am J Vet Res* 53:1636, 1992. *Thyroid hormone measurement in 42 dogs with hyperadrenocorticism indicated that dogs with the disease had significantly lower total T_4 , total r_3 , and free T_4 (by equilibrium dialysis) concentrations than did normal dogs.*
- Graves TK, Peterson ME: Diagnostic tests for feline hyperthyroidism. *Vet Clin N Am (Small Anim Pract)* 24:567, 1994. *Review of tests for the diagnosis of hyperthyroidism in cats.*
- Kaplan AJ, Peterson ME, Kemppainen RJ: Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 207:445, 1995. *Study showing a high false-positive rate when screening tests for hyperadrenocorticism were applied to 59 dogs with a variety of nonadrenal illnesses.*
- Kemppainen RJ, Clark TP: CVT update: Sample collection and testing protocols in endocrinology. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 335. *Update on the thyrotropin stimulation, T_3 suppression, and thyrotropin-releasing hormone tests as well as measurement of endogenous ACTH, free T_4 , and urine cortisol: creatinine ratio.*
- Kemppainen RJ, Young DW: Canine triiodothyronine autoantibodies. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 327. *Discussion of the prevalence, detection, and significance of autoantibodies to T_3 in dogs.*
- Kemppainen RJ, Zerbe CA: Common endocrine diagnostic tests: Normal values and interpretation. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 961. *Description of commonly used endocrine diagnostic testing procedures in dogs and cats, including normal values.*
- Kintzer PP, Peterson ME: Mitotane (o,p'-DDD) treatment of cortisol-secreting adrenocortical neoplasia. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 1034. *Description of the diagnosis of functional adrenocortical tumors and therapy using mitotane.*
- Mooney CT, Little CJL, Macrae AW: Effect of illness not associated with the thyroid gland on serum total and free thyroxine concentrations in cats. *J Am Vet Med Assoc* 208:2004, 1996. *Comparison of total and FT_4 concentrations in healthy cats and cats with nonthyroidal illness.*

Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, et al: Serum free thyroxine concentration in healthy dogs, dogs with hypothyroidism, and euthyroid dogs with concurrent illness. *J Am Vet Med Assoc* 198;1401, 1991. *Study demonstrating that the diagnostic value of measurement of total T4 was similar to that of measuring FTA using the analogue method when evaluating thyroid function in healthy, hypothyroid, and euthyroid dogs with nonthyroid illness.*

Peterson ME, Gamble DA: Effect of nonthyroidal illness on serum thyroxine concentrations in cats: 494 cases (1988). *J Am Vet Med Assoc* 197;1203, 1990. *Study showing that serum T4 concentrations are suppressed in cats with nonthyroidal illness (compared with normal cats), and the degree of suppression is related to the severity of the illness.* Peterson ME, Liminana CM, Nichols CE: Determination of free T4 by dialysis as an aid in diagnosis of mild hyperthyroidism in cats. *J Vet Intern Med* 9;183, 1995.

Abstract reporting FT4 concentrations measured by dialysis in healthy cats, cats with nonthyroidal illness, and cats with hyperthyroidism. Peterson ME, Wallace MS, Kerl ME, et al: Dose-response relation between plasma concentrations of ACTH and cortisol after administration of incremental doses of cosyntropin for ACTH stimulation testing in dogs. *J Vet Int Med* 10:186, 1996. *Abstract concerning the plasma cortisol response in dogs to varying doses of synthetic ACTH (cosyntropin).*

Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bruner JM, et al: Serum canine thyrotropin concentration (cTSH) in euthyroid, hypothyroid and sick euthyroid dogs. *J Vet Intern Med* 10:186, 1996. *Abstract reporting TSH concentrations in healthy dogs, dogs with nonthyroidal illness, and hypothyroid dogs.*

Williams DA, Scott-Moncrieff JC, Bruner J: Canine serum thyroid-stimulating hormone following induction of hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 9:184, 1995. *Abstract showing that TSH concentrations increased in dogs made hypothyroid using ¹³¹I.*

Клиническое применение аналога вазопрессина DDAVP для диагностики и лечения несахарного диабета

РЕТТ НИКОЛС

Дезмопрессин (1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, или DDAVP) является синтетическим аналогом натурального антидиуретического гормона аргинина вазопрессина (AVP), который обладает антидиуретическими и гемостатическими свойствами. DDAVP стал альтернативным средством для лечения центрального несахарного диабета (DI) у людей. DDAVP повышает антидиуретическую активность, продлевает время действия, уменьшает вазопрессорное действие и обладает меньшими побочными эффектами, чем натуральный гормон AVP. Результаты экспериментальных исследований на здоровых собаках и собаках с центральным DI показывают безопасность применения DDAVP для мелких животных.

ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ DDAVP

DDAVP выпускается для назального, орального, внутривенного и подкожного форм введения. Препарат для назального введения (DDAVP, Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals) выпускается во флаконах емкостью 2,5 и 5 мл, в которых содержится 100 мг/мл DDAVP. Флакон емкостью 2,5 мл снабжен небольшим гибким измерительным катетером или носовой трубкой, позволяющей измерить и ввести в носовую полость точное количество препарата. В 1 капле раствора содержится 1,5–4 мг DDAVP. Для более точной дозировки можно использовать туберкулиновый или инсулиновый шприц. 5-мл флакон снабжен компрессионным насосом для распыления в носовую полость. В каждом аэрозоле содержится 10 мг DDAVP. Хотя собакам и кошкам можно назначать препарат назально, во многих случаях они его не переносят. Гораздо более подходящим способом является помещение капель в конъюнктивальный мешочек.

Для орального применения DDAVP (таблетки DDAVP, Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals) выпускаются в виде таблеток по 0,1 и 0,2 мг. Каждая 0,1 мг таблетка соответствует 5 мг (1 большой капле) DDAVP для носовой полости.

Препарат для парентерального введения (инъекции DDAVP, Rhone-Poulenc Rorer Pharmaceuticals) выпускается в 1- и 2-мл ампулах, содержащих 15 мг DDAVP/мл и 1- и 10-мл ампулах, содержащих 4 мг DDAVP/мл. Парентеральное введение DDAVP больше всего подходит для тех пациентов, которые не переносят или не воспринимают препарат при интраназальном или конъюнктивальном введении. Поскольку стоимость парентерального препарата DDAVP за 1 мкг в 20 раз превышает стоимость препарата для назального введения, интраназальная форма DDAVP, хотя и не предназначенная для парентерального применения, вводилась собакам и кошкам в виде инъекций, не давая при этом заметных побочных эффектов. Однако назальная форма не является стерильной, поэтому врачам приходится пропускать этот препарат через бактериостатический фильтр. В клиническом отношении интраназальный и вводимый в виде инъекций препараты DDAVP вызывают аналогичную реакцию при внутривенном и подкожном введении.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ ПРИ НЕСАХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Для оценки нарушений в виде полиурии и полидипсии проводятся диагностические тесты для подтверждения и различения центрального, нефрогенного и психогенного DI, куда входят дегидратационная проба и реакция на DDAVP. Дегидратационная проба предназначена для

определения того, происходит ли при дегидратации выделение эндогенного вазопрессина и нормально ли реагируют почки на наличие вазопрессина в крови. Данная проба должна выполняться после исключения всех остальных причин полиурии и полидипсии (например, пиометры, гиперкальциемии, сахарного диабета, гипертиреоза, пиелонефрита, почечной недостаточности, гипераденокортицизма), ограничивая дифференциальную диагностику центральным DI, нефрогенным DI и психогенной полидипсией. После дегидратации при неспособности животного к нормальному образованию мочи (удельный вес мочи $>1,025$) после потери 5% и более веса тела 5 мг DDAVP можно вводить подкожно или в/в или 20 мг DDAVP (приблизительно 4 капли 100 мг/мл назального препарата) можно вводить в виде интраназальных или конъюнктивальных капель. Измерение способности мочеобразования (то есть удельного веса мочи или осмоляльности) затем проверяется через каждые 2 часа в течение 6–10 часов. В других случаях можно вводить внутримышечно равное количество вазопрессина (Питрессин, *Parke-Davis*) — 0,5 ед./кг веса тела, до максимальной дозы 5 ед.; удельный вес мочи или осмоляльность нужно проверять через 1 и 2 часа после инъекции. Дальнейшее увеличение осмоляльности или удельного веса мочи более чем на 10% свидетельствует о вазопрессин-резистентном нарушении (то есть нефрогенном DI или психогенной полидипсией). Из-за необходимости применения средств технической диагностики для определения осмоляльности мочи, которые отсутствуют у многих ветеринаров, осмоляльность мочи (мОсм/л) определяют приблизительно путем умножения последних двух цифр удельного веса мочи на 36 (за исключением случаев протеинурии или глюкозурии). Например, удельный вес мочи, равный 1,012, будет эквивалентен осмоляльности мочи, равной 432 мОсм/л ($12 \times 36 = 432$). Однако данный метод не всегда является точным.

В качестве альтернативного метода к дегидратационной пробе или для животных, у которых данная проба не позволяет поставить точный диагноз, можно провести пробное исследование с использованием DDAVP под строгим медицинским контролем. И снова надо исключить все остальные причины, такие как полиурия и полидипсия, ограничивая дифференциальную диагностику центральным DI, нефрогенным DI и психогенной полидипсией. Владелец животного должен измерять количество выпитой животным воды в течение 24 часов за 2–3 дня до начала пробного лечения с применением DDAVP, при этом потребление воды не ограничивается. Таблетки для орального применения (0,1 мг) или интраназальный препарат DDAVP (1–4 капли помещаются в конъюнктивальный мешочек) даются через каждые 12 часов на протяжении 5–7 дней. Уменьшение потребления воды более чем на 50% свидетельствует о недостатке вазопрессина и диагнозе центрального DI. У собак и кошек с нефрогенным DI и психогенной полидипсией должно наблюдаться минимальное улучшение. В редких случаях DDAVP устраняет полиурию, но оказывает слабое воздействие на жажду или полидипсию. Следовательно, в организме животного задерживается избыточное количество жидкости, что приводит к понижению количества натрия. У животных с психогенной полидипсией или центральным DI, которые продолжают неправильно потреблять воду, из-за

повышенной жажды может происходить перегрузка жидкостью.

Иногда результаты, полученные при дегидратационной пробе или пробном лечении DDAVP, неправильно истолковывают. Одной из наиболее распространенных причин неправильного истолкования является непредполагаемый случай гипераденокортицизма. У таких пациентов может проявляться (1) полная способность к мочеобразованию после дегидратации (свидетельствует о психогенной полидипсии), (2) неполная способность к мочеобразованию после дегидратации, после чего происходит дальнейшее увеличение мочеобразования на 10–50% после инъекции равного количества вазопрессина или DDAVP (что говорит о центральном DI), или (3) уменьшение потребления воды более чем на 50% после лечебной проверки с DDAVP (свидетельствует о центральном DI). Поспешного диагноза гипераденокортицизма можно в большинстве случаев легко избежать путем проведения скрининг-теста для данного нарушения (например, использовать стимуляцию адренокортикотропным гормоном или тест подавления небольшой дозой дексаметазона) перед началом лишения воды или реакции на DDAVP.

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Поскольку препарат репозитол вазопрессин (масляный раствор питрессина танната, *Parke-Davis*) больше не выпускается, DDAVP стал альтернативным препаратом для лечения центрального DI у собак и кошек. Больным животным, независимо от тяжести заболевания или причины дефицита вазопрессина, назначение данного препарата полностью ликвидирует полиурию и полидипсию как в острых случаях, так и при длительном лечении. Из-за индивидуальных различий в усвоении и метаболизме доза, необходимая для полного контроля над заболеванием, зависит от конкретного пациента. Обычно, однако, 1–4 капль препарата в нос 1–2 раза в день в конъюнктивный мешочек бывает достаточно для контроля признаков центрального DI. В других случаях можно использовать оральные таблетки, но такое лечение стоит гораздо дороже. Максимальное действие лекарства наступает через 6–10 часов после приема, а длительность действия DDAVP колеблется от 8 до 24 часов. Некоторым животным может потребоваться лишь один вечерний прием препарата, чтобы прекратить ночную полиурию. DDAVP для инъекций применяется для лечения людей в хронических случаях центрального DI и при временной полиурии после травмы головы или операции в области гипофиза. Однако из-за кратковременности действия (от 8 до 24 часов), что потребует повторных инъекций, и высокой стоимости форма DDAVP для инъекций не подходит для длительного лечения центрального DI в ветеринарной медицине. Как упоминалось ранее, при необходимости или желании вводить DDAVP в виде инъекций интраназальный препарат можно с безопасностью применять парентерально. Парентеральная доза DDAVP составляет 2–5 мг, вводимых подкожно 1–2 раза в день.

DDAVP безопасен для собак и кошек с центральным DI. Единственным осложнением, которое представляет значимость, является водная интоксикация (гипонатриемия). Данное осложнение встречается редко и является

результатом невозможности надлежащего уменьшения потребления воды из-за нарушения ингибиторного компонента механизма жажды. Чтобы избавиться от этой возможной проблемы, рекомендуется при повторной полиурии давать животному соответствующую дозу DDAVP. Если причина полиурии и полидипсии у пациента неизвестна, необходимо проверять уровень натрия в сыворотке крови в течение нескольких дней после начала антидиуретической терапии. При развитии гипонатриемии следует прекратить лечение и снова произвести оценку диагноза. Одной из главных проблем, связанных с длительным лечением центрального DI, являются расходы. Стоимость лечения пациента с центральным DI при интраназальном введении DDAVP составляет в среднем 65–80\$ в месяц.

Литература

- Feldman EC, Nelson RW: Water metabolism and diabetes insipidus. In: Feldman EC, Nelson RW, eds: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 2. *An in-depth review of physiology of water metabolism, differential diagnosis of polyuria, diagnostic approach to polyuria, and the treatment of diabetes insipidus.*
- Nichols R: Diabetes insipidus. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 973. *A review of the diagnosis and treatment of diabetes insipidus.*
- Nichols R, Hohenhaus AE: Use of the vasopressin analogue desmopressin for polyuria and bleeding disorders. J Am Vet Med Assoc 205:168, 1994. *In-depth review of historical aspects, pathophysiology, formulations, and antidiuretic and hemostatic applications of DDAVP.*

Осложнения и сопутствующие заболевания при гипотиреозе у собак

ДЭВИД ПАНСЬЕРА

Гипотиреоз способен повлечь за собой ряд патологий из-за основательного влияния, которое оказывают гормоны щитовидной железы на клеточный метаболизм. Типичными клиническими признаками гипотиреоза являются вялость, увеличение веса, себорея и алопеция; однако могут появиться и многие другие осложнения. Распознавание осложнений и заболеваний, связанных с гипотиреозом, поможет поставить правильный диагноз и назначить лечение.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Гипотиреоз вызывает различные неврологические нарушения. Все чаще у собак с гипотиреозом встречаются периферические невропатии. В общем случае невропатия может возникнуть из-за нарушения аксонального переноса, возникшего вследствие уменьшения активности натриево-калиевого аденозинтрифосфатного насоса. У собак с распространенными невропатиями периферической нервной системы наблюдаются общая слабость, непереносимость физической нагрузки, отсутствие аппетита или односторонняя хромота передних конечностей. При физическом обследовании выявляются депрессия, проприоцептивные нарушения и атаксия преимущественно задних конечностей, гипорефлексия и боль в плече у собак с хромотой передних конечностей. У больных собак имеются электромиографические нарушения, совместимые с денервацией. Фактически известно, что электромиографические изменения часто встречаются даже у собак с гипотиреозом без клинических признаков невропатии или миопатии. У собак, больных гипотиреозом, в цереброспинальной жидкости можно обнаружить слабое увеличение протеина. Собаки с гипотиреозом и

распространенной периферической невропатией обычно быстро реагируют на добавку гормона щитовидной железы, (при этом более энергично — в течение первой недели) с полным растворением в течение 3–8 недель после начала лечения.

Локализованные периферические невропатии, включающие вестибулярные и лицевые нервы, часто возникают как сопутствующие заболевания и также часто встречаются при гипотиреозе. Поскольку у большинства больных собак не наблюдается признаков распространенной невропатии, гипотиреоз нужно отличать от воспаления среднего и внутреннего уха, идиопатического периферического вестибулярного нарушения и других причин невропатии. Причиной локализованной невропатии может быть метаболическая невропатия или компрессия вестибулярных и лицевых нервов, проходящих через внутренний слуховой проход. У собак обычно наблюдаются острое возникновение (а иногда постепенное) наклона головы, нистагм, атаксия и движение по кругу. Проприоцепция и сегментальные спинномозговые рефлексы остаются незатронутыми. Обследование ушей и рентгеновские снимки барабанной перепонки должны быть в пределах нормы. Вестибулярные нарушения медленнее реагируют на применение гормона щитовидной железы, чем другие невропатии; заметное улучшение потребует 8 недель. У некоторых собак наблюдаются остаточный признаки наклона головы.

У собак с гипотиреозом может наблюдаться мегаэзофагус, но патогенез этого нарушения неясен. Поскольку мегаэзофагус лишь изредка проходит после лечения, роль гипотиреоза здесь неясна. Гипотиреоз может вызвать мегаэзофагус посредством либо невропа-

тии, либо миопатии. В других случаях мегаэзофагус встречается у собак с гипотиреозом с сопутствующей псевдопаралитической миастенией. В этом случае миастения и гипотиреоз могут иметь иммуно-опосредованный патогенез, аналогичный тому, что бывает у людей. Но вне зависимости от взаимосвязи между гипотиреозом и мегаэзофагусом прогноз на восстановление здоровой эзофагеальной функции — от осторожного до неблагоприятного, поскольку лишь в небольшом числе сообщений говорилось об устранении мегаэзофагуса после лечения гипотиреоза.

Другой локализованной невропатией, связанной с гипотиреозом, является ларингеальный паралич. Но хотя у некоторых собак с ларингеальным параличом есть гипотиреоз, у огромного большинства других его нет, и здесь нет четкой причинной взаимосвязи.

Заболевание центральной нервной системы может возникнуть вследствие церебральной гипоксии в результате атеросклероза или метаболической невропатии, аналогичной той, что возникает в периферических нервах. Может произойти парез и паралич вестибулярного, лицевого и тройничного нервов, а также гемипарез и гиперметрия. Эти симптомы проходят медленнее, чем многие другие проявления гипотиреоза, и могут повлечь остаточные неврологические нарушения.

Среди приписываемых гипотиреозу поведенческих отклонений имело место агрессивное поведение, которое частично проходило после добавления нескольким собакам с вероятным гипотиреозом гормона щитовидной железы. Однако из-за недостаточности документальных случаев взаимосвязь между поведенческими проблемами и гипотиреозом остается недоказанной.

Важно правильно объяснить тесты функции щитовидной железы у собак с неврологическими нарушениями, поскольку у пациентов с эутиреозом, невропатиями и мегаэзофагусом наблюдается значительно более низкая концентрация T_4 в исходной сыворотке крови, чем у здоровых животных.

РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

У крыс встречаются осложнения гипотиреоза, приводящие к нарушению функции репродуктивной системы. У крыс с гипотиреозом бывают различные патологии, в том числе длительный анаэструс, нерегулярность цикла, ослабление полового влечения и аборт. Однако эти нарушения не имеют достаточного документального подтверждения. У кошек с неосложненным гипотиреозом иногда встречается галакторея (самопроизвольное истечение молока из молочных желез). У сук с гипотиреозом во время ложной беременности бывает тяжелая или слишком продолжительная галакторея. Это возникает после увеличения выделения пролактина в ответ на стимуляцию гипофиза с помощью тиреотропин-высвобождающего гормона (ТРГ).

ПОРАЖЕНИЯ ГЛАЗ

Поражения глаз при гипотиреозе встречаются редко. У собак с гипотиреозом бывают такие осложнения, как липидоз роговицы, изъязвление роговицы, воспалительная гиперемия стекловидного тела, увеит, отслоение сетчатки и кровоизлияние из нее, опухание диска зрительного нерва и сухой кератоконъюнктивит. Большую часть

этих патологий нельзя с определенностью связать с гипотиреозом. Возникающая при гипотиреозе гиперлипемия в редких случаях приводит к липидозу роговицы, воспалительной гиперемии стекловидного тела и хроническому увеиту. Сухой кератоконъюнктивит встречается у собак с гипотиреозом, но тесная связь между этими двумя заболеваниями не установлена. Ретроспективные исследования гипотиреоза не выявили значительного количества собак с сопутствующим сухим кератоконъюнктивитом, и в ходе эксперимента гипотиреоз, длящийся в течение 6 месяцев, не смог повлиять на слезообразование и другие глазные характеристики. Причиной сопутствующих гипотиреоза и сухого кератоконъюнктивита предположительно считается общий иммуно-опосредованный патогенез, но это не доказано. Рекомендуются, чтобы собакам с заболеваниями глаз, возникших в результате гиперлипемии, выполнялось полное обследование на наличие гипотиреоза поиском других его проявлений и оценки тестов функции щитовидной железы. Собакам с сухим кератоконъюнктивитом необходимо выполнять тесты на функционирование щитовидной железы при наличии в истории болезни и при физическом обследовании других признаков гипотиреоза.

ГИПЕРЛИПЕМИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗ

Гиперлипемия является распространенным осложнением гипотиреоза. Примерно у 75% больных собак повышается концентрация холестерина в сыворотке крови, в то время как гипертриглицеридемия встречается менее часто. Гипотиреоз приводит к уменьшению рецепторов липопротеина низкой плотности, в результате чего нарушается доступ богатого холестерином липопротеина низкой плотности в печень и другие клетки. В добавление к уменьшению количества холестерина в крови уменьшается его использование, а образование увеличивается. Гиперлипемия способна привести к развитию атеросклероза и глазным заболеваниям.

У собак, подверженных гипотиреозу, сильное повышение уровня холестерина в крови (обычно > 700 мг/дл) может привести к развитию атеросклероза. Клинические признаки атеросклероза состоят в ишемии или тромбоэмболии многочисленных органов, включая мозг, сердце, почки, кишечник, селезенку и поджелудочную железу. Рецепторная гипоксия способна вызывать вялость, анорексию, слабость, одышку, коллапс (шок), рвоту и неврологические симптомы. Последние часто возникают вследствие поражения мозжечкового или мозгового ствола и краниальных нервов V, VII и VIII. У собак с гипотиреозом возникают также повороты головы, нистагмы, гемипарез, уменьшение лицевой чувствительности, гиперметрия и поражения лицевых нервов. Изредка встречаются сердечные аритмии и застойная сердечная недостаточность как следствие коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда. У некоторых собак наблюдаются признаки панкреатита, которые часто бывают при атеросклерозе и гипотиреозе. Характерны также увеличение ферментов печени от слабого до умеренного и азотемия.

В этих случаях трудно поставить диагноз гипотиреоза, так как у некоторых собак нет типичных признаков недостатка гормона щитовидной железы. Функция щитовидной железы, скорее всего, усилена у любой со-

баки с необъяснимым повышением уровня холестерина в крови. Признаки инфаркта миокарда — такие как увеличение порога чувствительности сегмента, углубление QRS-комплекса и мерцательная аритмия — свидетельствуют об атеросклерозе у собак с выраженной гиперлипемией. Рентгенологическое исследование показывает минерализацию аорты, ангиография — тромбоз или сужение различных артерий. До наступления смерти трудно поставить диагноз атеросклероза, но наличие заболеваний многочисленных органов у собаки с повышенным содержанием холестерина в крови говорит в пользу этого диагноза. Помогает поставить правильный диагноз биопсия щитовидной железы, поскольку у многих собак с атеросклерозом поражена щитовидная артерия. Фактически у некоторых собак гипотиреоз может возникнуть в результате тяжелого атеросклероза щитовидной артерии и последующей атрофии щитовидной железы.

Лечение добавлением гормона щитовидной железы и питание с низким содержанием жиров приводит к улучшению или полному устранению признаков при не очень тяжелом повреждении рецепторов. Атеросклероз не является полностью обратимым заболеванием, но правильное лечение способно уменьшить его тяжесть. Основным фактором реакции на лечение служит степень повреждения органов. Хотя атеросклероз со значительными клиническими проявлениями встречается редко, раннее вмешательство способно предупредить тяжелые осложнения.

ВЛИЯНИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

При гипотиреозе встречается иммуносупрессия. У некоторых собак с гипотиреозом она может стать причиной повторной или устойчивой поверхностной и глубокой пиодермии, воспаления наружного уха и слабой реакции на антибактериальное лечение. Поскольку инфекции в других органах встречаются не чаще, чем у собак с гипотиреозом, последний оказывает воздействие главным образом на местный кожный иммунитет, а не на иммунитет всего организма. Чтобы доказать это, нам не удалось подтвердить документальным путем изменение иммунной реакции, достигнутое при бластогенезе лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин, митоген на основе фитолаки американской и конканавалин А через 22 недели после вызывания гипотиреоза экспериментальным путем (*Panciera and Kurzman*, неопубликованные данные).

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

У 25–30% собак с гипотиреозом обнаруживается незначительная нерегенеративная анемия. Однако существуют некоторые данные в пользу того, что гипотиреоз является причиной патологического гемостаза или провоцирует усиление кровотечения. Гипотиреоз способен увеличить численность тромбоцитов с уменьшением их размеров, не оказывая влияния на их функции или время кровотечения в слизистой оболочке рта. Недостатка фактора фон Виллебранда не возникает у собак вследствие гипотиреоза без сопутствующей врожденной болезни Виллебранда (ангиогемофилия). Добавление гормона щитовидной железы не способствует увеличению фактора Виллебранда у собак с эутиреозом и уменьшает его у

собак с гипотиреозом. Поэтому нет разумного основания для лечения нарушений кровообращения добавлением гормона щитовидной железы.

МИКСЕДЕМНАЯ КОМА

Микседемная кома, очевидно, является наиболее тяжелым осложнением гипотиреоза. Несмотря на редкое распознавание, оно встречается чаще, чем кажется. Во многих случаях его нельзя распознать из-за необычных признаков и высокого уровня смертности в результате данного заболевания. Микседемная кома происходит в результате декомпенсации хронического гипотиреоза, часто вызываемого сопутствующим заболеванием или приемом лекарственного препарата. Метаболические последствия гипотиреоза вызывают многочисленные компенсирующие физиологические реакции. Периферическое сужение кровеносных сосудов происходит в целях поддержания внутренней температуры тела, которая обычно понижается в ответ на снижение уровня метаболизма, минутного сердечного выброса и объема сосудов. Уменьшение бета-адренергической реактивности без аналогичного изменения альфа-адренергической реакции способствует уменьшению объема сосудов и диастолической артериальной гипертензии в результате сужения кровеносных сосудов. При гипотиреозе уменьшение почечного кровотока (вызванного сердечно-сосудистыми патологическими изменениями) и увеличение выделения аргинина вазопрессина нарушают процесс очищения от осмотически свободной воды. Уменьшение дыхательной реакции на гиперкапнию (повышенное содержание двуокиси углерода в крови) наряду со слабостью дыхательных мышц ведет к гиповентиляции легких и гиперкапнии. Кроме того, у людей с гипотиреозом уменьшается метаболизм многих препаратов, что приводит к усилению побочных эффектов.

Именно эти компенсирующие реакции на гипотиреоз свидетельствуют о тяжелом характере микседемной комы. Декомпенсация гипотиреоза и микседемной комы являются результатом изменения психического состояния, нарушения терморегуляции, преципитационного события или заболевания. Подобные события у людей включают застойную сердечную недостаточность и другие острые заболевания, инфекции, операции, травмы, гипотермию, прием диуретиков или депрессантов центральной нервной или дыхательной системы. Клинические признаки у собак включают притупленное или коматозное психическое состояние, гипотермию без наличия дрожи, брадикардию, гипотензию и уменьшение вентиляции легких наряду с типичными признаками гипотиреоза и кожной микседемы. Клинико-патологические нарушения включают незначительную нерегенеративную анемию, гиперхолестеринемию и гипонатриемию. Рентгенологическое обследование показывает плевральный выпот и усиление легочного рисунка. Необходимо сразу же назначить лечение, часто до получения результатов тестирования функции щитовидной железы. Таким образом, клинические признаки гипотиреоза в сочетании с предшествующими нарушениями должны навести врача на мысль о микседемной коме в качестве диагноза.

При лечении микседемной комы необходимо восстановить нарушенные компенсирующие реакции и функцию гормона щитовидной железы. Для устранения гипо-

термии, чтобы не вызвать периферического расширения кровеносных сосудов и обострения артериальной гипотензии, рекомендуется пассивное согревание собаки, для чего ее укрывают одеялами, вместо активного прогрева с помощью обогревателя. Поскольку компенсирующие механизмы длительного гипотиреоза приводят к уменьшению объема крови, любая степень гипотензии считается серьезным заболеванием и подлежит быстрому лечению. Прямое или косвенное измерение кровяного давления предпочтительнее таким оценкам, как качество пульса и время исчезновения белого пятна (при надавливании на кожу). Следует назначить добавление жидкости с кристаллоидами, но проявлять осторожность, чтобы не вызвать гипонатриемии, поскольку у пациента уменьшено очищение от осмотически свободной воды. В некоторых случаях полезно будет назначить коллоиды, такие как гетакрахмал или декстран. Собаки с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью подвергаются повышенному риску из-за ухудшения задержки жидкости и отека легких во время внутривенных вливаний. Если другие виды лечения не уменьшают гипотензию, назначаются вливания допамина. Допамин предпочтительнее других препаратов, так как он сохраняет коронарный и почечный кровоток.

Инфекция является наиболее распространенным преципитационным событием для микседемной комы у людей. Всем собакам с декомпенсированным гипотиреозом показано полное обследование на наличие инфекции или другого серьезного заболевания. Как составная часть начального лечения должны назначаться антибиотики широкого спектра действия до тех пор, пока не подтвердится наличие или отсутствие инфекции. Рекомендуются назначение глюкокортикоидных препаратов таких, как гидрокортизон, преднизолон или дексаметазона натрия фосфат из-за сокращения выделения кортизола в результате реакции на стресс при тяжелом гипотиреозе. Об гиповентиляции легких можно судить по гиперкапнии, наблюдаемой при контроле за газом в артериальной крови. В тяжелых случаях ее следует устранять путем механической вентилляции легких.

Восполнение гормона щитовидной железы следует производить внутривенно, чтобы не возникало промедления при всасывании через желудочно-кишечный тракт. Хотя доза и специфический тип данного гормона вызывают противоречивые мнения, автор рекомендует ударную дозу внутривенного левотироксина (Synthroid Injection, Knoll Pharmaceutical, Mount Olive, New-Jersey), которая в 3–5 раз больше обычной ежедневной дозы (0,066–0,11 мг/кг). Если тироксин для инъекций отсутствует, его следует давать orally в обычной заменяющей дозе 0,022 мг/кг через каждые 12 часов. Прогноз в данном случае от осторожного до неблагоприятного, но определение и лечение любого сопутствующего заболевания в сочетании с необходимым лечением микседемии способно устранить это тяжелое осложнение гипотиреоза.

ПОЛИГЛАНДУЛЯРНАЯ ЭНДОКРИНОПАТИЯ

Полигландулярная эндокринопатия возникает в результате иммуно-опосредованного разрушения многочисленных эндокринных желез, включая щитовидную железу, корковое вещество надпочечника, инсулоциты поджелу-

дочной железы и паращитовидные железы. Сопутствующие гипoadренкортицизм и гипотиреоз являются наиболее распространенными проявлениями этого синдрома у собак. Клинические признаки гипoadренкортицизма преобладают, но наличие повышенного содержания холестерина в крови (наблюдается у 80% собак при обоих заболеваниях) должно насторожить врача на возможность сопутствующего гипотиреоза. Чтобы свести на нет потенциально возможное действие негипотиреоидных заболеваний, после устранения гипoadrenalного криза лучше всего произвести тестирование функции щитовидной железы.

У собак с гипотиреозом изредка встречается сахарный диабет. Хотя в некоторых случаях он бывает проявлением полигландулярной эндокринопатии с обычным иммуноопосредованным патогенезом, гипотиреоз вызывает непереносимость глюкозы, что может привести к развитию сахарного диабета. Непереносимость глюкозы, вызванная гипотиреозом, значительно выше, чем при ожирении. Резистентность к инсулину при гипотиреозе является результатом уменьшения питания тканей инсулином, наличия пострецепторного нарушения, например, генерации внутриклеточных сигналов или изменения внутриклеточного метаболизма глюкозы или уменьшения экспрессии транспортера глюкозы в клеточной мембране. Маловероятно, чтобы резистентность к инсулину в результате гипотиреоза являлась главным фактором в патогенезе большинства случаев сахарного диабета из-за редких сопутствующих заболеваний. Однако недостаток гормона щитовидной железы может привести к резистентности инсулина и трудности гликемического контроля у собак, больных диабетом. Гипотиреоз должен быть включен в список возможных причин увеличения потребности в инсулине или явной резистентности к инсулину. У собак с сахарным диабетом восполнение гормона щитовидной железы должно производиться постепенно, так как потребность в инсулине уменьшается и может возникнуть тяжелая гипогликемия. Левотироксин следует назначать при 2% от обычной дозы замещения, с увеличением на 25% от обычной дозы через каждые 2 недели. Полные дозы замещения могут вызвать гипогликемию через 2 недели после начала лечения. Контроль, проводимый владельцем собаки за количеством глюкозы в моче, помогает определить риск возникновения у животного гипогликемии. Показания кривых содержания глюкозы в крови желательно снимать каждую неделю или при плохих показателях глюкозы в моче.

Литература

- Dewey CW, Shelton GD, Bailey CS, et al: Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. *Prog Vet Neurol* 6:117, 1995. *A description of myasthenia gravis and megaesophagus in five dogs with abnormal thyroid function tests.*
- Ford SL, Nelson RW, Feldman EC, et al: Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 202:1478, 1993. *Three cases of poorly controlled diabetes mellitus in hypothyroid dogs that improved following treatment of the hypothyroidism.*
- Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, et al: Neurological manifestations of hypothyroidism: A retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 8:328, 1994. *A retrospective study of a variety of neuromuscular findings in hypothyroid dogs.*

- Johnson CA: Reproductive manifestations of thyroid disease. *Vet Clin North Am* 23:509, 1994. *A review of the known and suspected effects of hypothyroidism on reproduction in dogs and humans.*
- Miller PE, Panciera DL: Effects of experimentally induced hypothyroidism on the eye and ocular adnexa of dogs. *Am J Vet Res* 55:692, 1994. *An evaluation of the effects of hypothyroidism on ocular parameters using an experimental model in dogs.*
- Nicoloff JT, LoPresti JS: Myxedema coma, a form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:279, 1993. *A review of the pathophysiology, clinical presentation, and treatment of myxedema coma in humans.*
- Panciera DL, Johnson GS: Plasma von Willebrand factor antigen concentration and buccal mucosal bleeding time in dogs with experimental hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 10:60, 1996. *Evaluation of plasma von Willebrand factor and buccal mucosal bleeding times before and after induction and treatment of experimental hypothyroidism.*
- Zeiss CJ, Waddle G: Hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 17:1117, 1995. *A retrospective compilation of clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis and thyroid gland histologic features compatible with hypothyroidism.*

Применение эндогенного тиреотропина и свободных детерминаций тироксина при контроле за тиреоид-замещающим лечением собак с гипотиреозом

ДЕБОРА С. ГРЕКО

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПОТИРЕОЗА

Гипотиреоз поддается лечению благодаря тому, что с легкостью и полностью реагирует на гормон щитовидной железы. После постановки диагноза гипотиреоза проводится соответствующее лечение с помощью либо синтетического гормона, либо натрия L-тироксина рекомендованной дозировки (22–44 мг/кг ежедневно, с максимальным приемом 0,8 мг 2 раза в день). Рекомендуется использовать зарегистрированное патентованное название препарата, поскольку биологическая ценность генетического L-тироксина может быть различной. Хотя многим собакам помогает назначение тироксина один раз в день, некоторым нужно увеличивать дозу до 2 раз в сутки для достижения и поддержания клинически эутиреоидного состояния.

Контроль за лечением обычно осуществляется путем оценки полной концентрации тироксина (ТТ₄) или полной концентрации трийодотиронина (ТТ₃), или обеих через 4–6 часов после орального введения L-тироксина и устранения клинических признаков гипотиреоза. Однако у некоторых собак с гипотиреозом имеются Т₄-аутоантитела, затрудняющие контроль посредством ТТ₄ после введения таблеток. Более того, существуют значительные разновидности в дозах, требуемых в качестве физиологических добавок собакам с нарушением функции гормона щитовидной железы. В данном случае рассматривается контроль за гормоно-замещающей терапией щитовидной железы концентрациями эндогенного тиреостимулирующего гормона (TSH) и свободного тироксина в сыворотке крови.

ЦЕЛИ ГОРМОНО-ЗАМЕЩАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Устранение клинических признаков является первой и наиболее важной целью лечения по замене гормона

щитовидной железы. К сожалению, не всегда легко определить оптимальную дозу гормона для конкретного пациента. В дальнейшем врач может провести лечебное испытание левотироксина для подтверждения диагноза гипотиреоза. В данном случае необходимо выполнить определение концентрации левотироксина в сыворотке крови для того, чтобы не допустить терапевтической ошибки.

У людей наиболее ранние данные о реакции на лечение включают диурез, рецидив отечности и потерю в весе. У собак в числе первых признаков улучшения обычно наблюдается усиление аппетита, психическая настороженность, физическая активность, повышение частоты сердечных сокращений и температуры тела. У собак изменение кожных покровов и шерсти обычно требует нескольких месяцев соответствующего лечения. При нормальном метаболизме даже небольшое увеличение дозы усиливает улучшение, не вызывая тиреотоксикоза. И наоборот, документально установлено о развитии субклинического тиреотоксикоза у людей, подвергавшихся заместительной терапии левотироксином. Данный тиреотоксикоз проявляется в уменьшении плотности костей или остеопорозе, заболеваниях сердца и увеличении количества ферментов печени. Следует избегать передозировки гормона щитовидной железы у людей путем тщательного контроля за концентрацией эндогенного тиреотропина в сыворотке крови (TSH); доза препарата уменьшается при уменьшении TSH ниже нормального уровня. По мнению некоторых авторов, собаки не подвержены заболеванию тиреотоксикозом, поскольку метаболизм щитовидной железы у них происходит быстрее, чем у людей (*Refsal and Nachreiner, 1995*). Однако мы не можем в настоящее время сказать, страдают ли собаки от передозировки, поскольку не ждем от них еле заметных и слабых признаков тиреотоксикоза, таких как остеопороз

или скрытая сердечная гипертрофия. Поэтому точный контроль за концентрацией TT_4 , TT_3 , FT_4 и эндогенного TSH (сTSH) очень важен для определения точной дозировки для конкретного животного.

Фармакокинетика

Фармакокинетика представляет собой изучение абсорбции, распределения, выделения и метаболизма данного лекарственного препарата. Взаимосвязь между дозой и реакцией на лечебный препарат не является столь же непосредственной, как взаимосвязь между концентрацией препарата в сыворотке крови и реакцией на него, поскольку пациенты различаются по многим фармакокинетическим параметрам. Для левотироксина наиболее разнообразными фармакокинетическими параметрами являются абсорбция и метаболизм. У животных, страдающих гипотиреозом, доза для лечения щитовидной железы, необходимая для предсказания реакции, будет различной, поскольку поддержание эутиреоза скорее зависит от абсорбции болюса гормона щитовидной железы, чем от постоянного выделения небольшого количества этого гормона. У людей, подвергшихся гормоно-замещающей терапии щитовидной железы, концентрации T_3 сильно различаются, и в общих случаях соотношение $T_3:T_4$ будет меньше, чем у здоровых пациентов (Ingbar, 1985).

При преимущественно оральной абсорбции гормона щитовидной железы, а не выделении его в кровь, значительная часть препарата подвергается первичному метаболизму в печени, что приводит к уменьшению количества йодотиронина в сыворотке крови. В результате индивидуальных различий фармакокинетики левотироксина, детерминации TT_3 и TT_4 после приема таблеток могут значительно отличаться у животных, получивших аналогичную дозировку препарата для лечения щитовидной железы.

Фармакокинетические параметры, такие как концентрация TT_3 и TT_4 после приема таблеток, показывают, произошла ли абсорбция препарата через желудочно-кишечный тракт и достаточна ли степень первичного метаболизма, чтобы обеспечить нужную концентрацию препарата в сыворотке крови. И наоборот, путем наблюдения до приема препарата можно прогнозировать степень нужной концентрации гормона щитовидной железы в крови, и при низкой концентрации TT_4 до приема препарата показан более частый прием левотироксина. По концентрации TT_3 и TT_4 в сыворотке крови врач не может решить вопрос о правильности дозировки гормона для предсказания терапевтической реакции.

Фармакодинамика

Если по концентрации TT_4 , TT_3 и FT_4 можно судить о фармакокинетическом состоянии замены гормона щитовидной железы, измерение физиологических параметров, таких как основной обмен (BMR) или эндогенный сTSH, показывает фармакодинамическую реакцию животного. Фармакодинамика представляет собой изучение реакции на препарат, его физиологического воздействия и механизма действия препарата. Фармакодинамические параметры производят оценку действия препарата на молекулярном или клеточном уровне. Конечная фармакодинамическая цель замены гормона щитовид-

ной железы состоит в увеличении основного обмена у животных с гипотиреозом. Фармакодинамические показатели реакции на левотироксин включают косвенную калориметрию, которая представляет собой измерение основного обмена и подавление эндогенных концентраций сTSH, что показывает соответствующую отрицательную обратную связь с гипофизом посредством гормона щитовидной железы.

МЕТОДЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ГОРМОНО-ЗАМЕЩАЮЩЕЙ ТЕРАПИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Фармакокинетические методы: по количеству общего тироксина в сыворотке крови, общего трийодотиронина, свободного тироксина, свободного трийодотиронина

При контроле, производимом после приема таблеток, количество TT_4 в сыворотке крови через 6 часов после приема необходимой дозы препарата должно быть у верхней границы или выше нормального диапазона (Refsal and Nachreiner, 1995). По мнению некоторых авторов, показатель TT_3 больше говорит о клинической реакции, чем TT_4 . Однако у людей нормализация основного эндогенного TSH достигается после того, как концентрация T_3 в сыворотке крови станет аналогичной, а T_4 — выше контрольных показателей (Ingbar, 1985). Однако у людей концентрация TT_3 , TT_4 и соотношение $TT_3:TT_4$ не предсказывают реакции на лечение (Ingbar, 1985).

Свободная фракция гормона щитовидной железы в форме, имеющейся в тканях, пропорциональна действию гормона щитовидной железы. Поэтому измерение FT_4 является наиболее важным диагностическим средством у людей. Показатель FT_4 теоретически не подвергается действию препарата или протеинов, которое имеет место при измерении TT_4 (Ferguson, 1994). У небольшого числа собак с гипотиреозом (< 1%) появляются аутоантитела в результате иммунного разрушения щитовидной железы. У этих пациентов может наблюдаться чередование значений TT_4 в сыворотке крови (от более высокого к более низкому) из-за вмешательства T_4 -аутоантител. У этих животных диагностика и контроль за гормоно-заместительной терапией щитовидной железы должны основываться на концентрации FT_4 . Предпочтительнее измерять FT_4 классическим способом — при помощи диализа — из-за неточного измерения FT_4 аналоговыми методами. Однако неточности в аналоге FT_4 имеют место при низких значениях FT_4 диапазона из-за оптимизации анализа концентрации FT_4 у людей. Автор обнаружил, что иммунный анализ аналога FT_4 подходит для контроля за FT_4 после гормоно-замещающей терапии щитовидной железы. Что касается количества TT_4 в сыворотке крови, то концентрация FT_4 через 6 часов после лечения должна находиться посередине или ближе к верхней границе нормального диапазона.

Фармакодинамические методы: основной обмен и эндогенный тиреостимулирующий гормон у собак
Основной обмен (BMR) является количественной мерой для производства энергии всего организма в целом и считается показателем общего метаболического действия гормона щитовидной железы. Хотя детерминация BMR была заменена биохимическим анализом щитовидной железы, детерминации расходов остаточной энергии

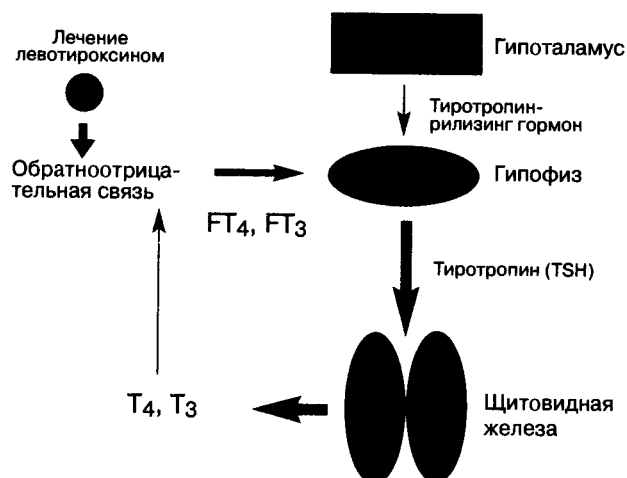


Рис. 1. На схеме системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа показана обратноотрицательная связь при введении препаратов гормона щитовидной железы

(REE) посредством косвенной калориметрии применяются при исследованиях гипотиреоза для оценки фармакодинамической реакции на гормоно-замещающую терапию щитовидной железы. Людей, страдающих гипотиреозом, лечат аналогичными дозами левотироксина после возвращения REE к нормальному уровню.

REE определяется как энергия, которую тратит животное после абсорбции препарата в термически нормальных условиях. Неинвазивную оценку REE можно произвести путем измерения потребления кислорода (VO_2) с использованием косвенной калориметрии. В нашем учреждении проводилось исследование 40 собак с гипотиреозом, и средний REE до приема L-тироксина равнялся $32,76 \pm 9,53$ ккал/кг в день или $82,6 \pm 3,9$ ккал/кг^{0,75} в день. Средний REE для собак после лечения

L-тироксинам был значительно выше основного показателя ($40,45 \pm 13,0$ ккал/кг в день или $99,1 \pm 4,0$ ккал/кг^{0,75} в день; $P < 0,5$), отражая метаболическую реакцию на прием гормона щитовидной железы. Эти данные подтверждают мысль о том, что прием препарата щитовидной железы увеличивает расход энергии у собак с остаточным гипотиреозом.

Основная концентрация TSH в сыворотке крови поднимается при первичном гипотиреозе, и нормализация уровней TSH путем приема препаратов щитовидной железы обеспечивает конечную точку соответствующей обратной связи с системой гипофиз-щитовидная железа (рис. 1). У собак опыт с анализом эндогенного TSH ограничен; однако в ходе исследования, проведенного в учреждении автора данной статьи с 40 собаками, у всех собак с первоначально высоким TSH (первичный гипотиреоз) наблюдалось значительное уменьшение средней концентрации cTSH ($0,69$ нг/мл по сравнению с $0,09$ нг/мл; $P < 0,05$) после приема гормона щитовидной железы. Теоретически лучший метод узнать, получает ли собака с первичным гипотиреозом адекватное лечение, заключается в оценке подавления системы гипофиз-щитовидная железа путем измерения эндогенного cTSH. Как и у людей, у собак с первичным гипотиреозом эндогенный cTSH должен уменьшаться до нормального уровня. Одним из преимуществ измерения эндогенного TSH в сыворотке крови при контроле за гормоно-замещающей терапией щитовидной железы является то, что в отличие от проверки после приема таблеток, пробу для анализа можно брать в любое время суток.

Исследования на собаках с гипотиреозом, вызванным экспериментальным путем, также показывают уменьшение эндогенного cTSH у пациентов, принимающих левотироксин (Bruner et al., 1996). Одно из предостережений по поводу контроля за cTSH заключается в том, что у собаки должен иметься первичный гипотиреоз с базальными элевациями cTSH до начала проверки, чтобы определить наличие подавления cTSH. Другим возможным не-

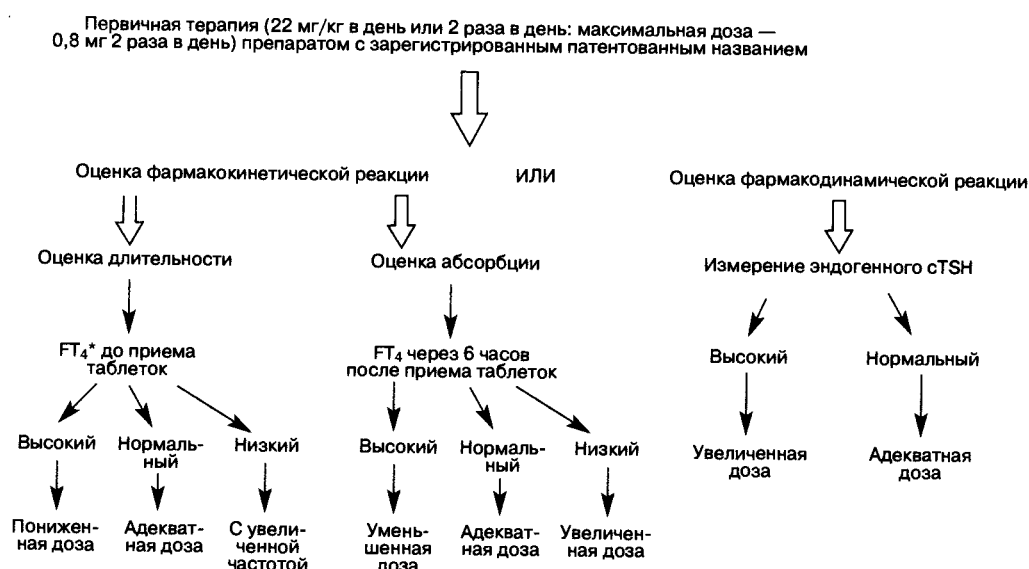


Рис. 2. Алгоритм контроля за гормоно-замещающей терапией щитовидной железы у собак с использованием концентрации свободного T_4 и эндогенного TSH

достатком измерения сTSH является то, что данный анализ TSH первого поколения может быть недостаточно чувствительным для того, чтобы определить наличие у собаки передозировки левотироксина. У людей контроль передозировки производится посредством высокочувствительного анализа TSH третьего поколения. Алгоритм контроля за лечением левотироксином с использованием сTSH и FT₄ показан на рис. 2.

Литература

Bruner JM, Scott-Moncrieff C, Williams DA: Diurnal fluctuations of serum canine thyroid stimulating hormone (сTSH) in euthyroid,

hypo-thyroid and thyroxine-supplemented dogs. J Vet Intern Med 10:184, 1996.

Ferguson D: Update on the diagnosis of canine hypothyroidism. Vet Clin North Am Small Anim Pract 24:515, 1994. *Review of the latest developments in diagnostics for canine hypothyroidism.*

Ingbar SH: The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, eds: Textbook of Endocrinology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985, pp 730-731. *Review of thyroid hormone supplementation in humans and monitoring methods.*

Refsal KR, Nachreiner RF: Monitoring thyroid hormone replacement therapy. In: Bonagura JD, ed: Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 364-368. *Review of postpill TT₄ and TT₃ concentrations for monitoring thyroid hormone replacement therapy.*

Медикаментозное лечение гипертиреоза у кошек

КАРМЕЛ Т. МУНИ

КЕЙТ Л. ТОДЕЙ

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) считается наиболее распространенным эндокринным нарушением у кошек. В более чем 98% случаев это бывает доброкачественная аденоматозная гиперплазия (аденома) одной или чаще обеих долей щитовидной железы. Широкое производство активного гормона щитовидной железы L-тироксина (T₄) и L-трийодотиронина (T₃) дает хорошие системные результаты. О спонтанной ремиссии данного заболевания не сообщалось, оно постепенно прогрессирует, приводя в конце концов к истощению, тяжелым нарушениям метаболических и сердечных функций и смерти. Однако благодаря доброкачественному характеру поражения щитовидной железы данное заболевание при эффективном лечении имеет благоприятный прогноз.

Главная причина гипертиреоза у кошек неизвестна, и до сих пор не разработана методика по предупреждению или ликвидации вызывающих его причин. Лечение направлено на удаление или уничтожение патологической ткани щитовидной железы, фармакологическое подавление синтеза гормона щитовидной железы и выделение или улучшение воздействия избыточных T₄ и T₃ на периферические ткани. На сегодняшний день хирургическая тиреоидэктомия и удаление щитовидной железы с помощью радиоактивного йода являются единственными методами лечения. Фармакологическое или медикаментозное лечение, проводимое перед операцией, снижают метаболические и сердечные осложнения, вызываемые гипертиреозом. Кроме того, медикаментозный контроль желателен, если животному не сразу начали давать радиоактивный йод или после лечения наблюдалась задержка возвращения к эутиреозу. Само по себе медикаментозное лечение не исцеляет, но на практике

применяется для многих пациентов в течение длительного времени. Для проведения медикаментозного лечения не требуется особой подготовки, навыков или специальной лицензии, оно вполне доступно и относительно недорого. Такое лечение обычно приводит к быстрому клиническому улучшению, дает небольшое число побочных явлений и позволяет избежать возникающих периодически до- и послеоперационных осложнений, таких как сердечная аритмия, кровотечения, гипопаратиреоз и гипотиреоз. Периодически следует высасывать, насколько регулярно владелец дает кошке препараты в течение дня, и проводить регулярный биохимический контроль, который позволяет добиться эффективности лечения и свести к минимуму осложнения. Кроме того, медикаментозное лечение может быть альтернативным методом для некоторых стареющих кошек и животных с сопутствующими заболеваниями, при которых противопоказана операция и лечение радиоактивным йодом. Медикаментозное лечение показано при отсутствии радиоактивного йода или при отказе владельца от других видов лечения из-за возможности осложнений после операции, сомнений в радиоактивном лечении или стоимости. В добавление ко всему, поскольку медикаментозное лечение не имеет длительных последствий после его прекращения, это наилучший вариант пробной терапии для кошек, у которых возможно ухудшение функции почек после восстановления эутиреоза.

Карциномы щитовидной железы могут также быть функциональными, но лишь в 2% случаев заболеваний у кошек. Медикаментозное лечение помогает контролировать образование или действие чрезмерного количества гормонов щитовидной железы, но в случае использования одних лишь медикаментов прогноз остается осто-

рожным. Предпочтительно более инвазивное лечение, такое как хирургическая тиреоидэктомия и/или применение радиоактивного йода.

ВАРИАНТЫ ТЕРАПИИ

При медикаментозном лечении гипертиреоза у кошек могут применяться различные фармакологические препараты. Их показания, дозировка и возможные побочные реакции сведены в таблицах 1 и 2.

Тиоуреилены

При медикаментозном лечении гипертиреоза основными средствами являются тиоурацилы (пропилтиоурацил) и имидазолы (метимазол [Тапазол, *Eli Lilly*] и карбимазол [НеоМерказол, *Roch*]). Эти препараты активно концентрируются щитовидной железой и препятствуют интратиреоидному синтезу гормона щитовидной железы, но без попадания в ту область йода или выделения ранее образованных гормонов. Пропилтиоурацил, наиболее широко распространенный препарат, обладает дополнительным преимуществом, препятствуя производству T_4 в T_3 как внутри щитовидной железы, так и вне ее; однако, данный препарат считается для кошек слишком токсичным, и его не следует применять. Метимазол имеется в продаже в Соединенных Штатах и Японии, а карбимазол — в странах Европы.

При оральном применении карбимазол оказывает угнетающее действие на гормоны щитовидной железы путем немедленного превращения в метимазол (*Peterson and Aucoin, 1993*). Концентрация метимазола в сыворотке крови после поступления карбимазола меньше, чем после применения равных количеств метимазола, в чем отражается молярное соотношение этих двух препаратов. Таким образом, 5-мг доза карбимазола эквивалентна приблизительно 3 мг метимазола, что объясняет, по крайней мере частично, разницу между двумя препаратами в рекомендуемых дозировках и меньшее число побочных эффектов, вызываемых карбимазолом (*Peterson et al., 1988; Mooney et al., 1992*). И в то же время между этими двумя препаратами нет значительной фармакокинетической разницы. Метимазол хорошо абсорбируется с высокой биодоступностью при оральном применении и быстро достигает максимальной концентрации, при этом период полувыведения его составляет 4–6 часов (*Trepanier and Peterson, 1991*). Несмотря на сравнительно короткий

период полувыведения метимазола, время нахождения внутри щитовидной железы, в течение которого он оказывает свое действие, равно у кошек, примерно как и у людей, 20 часам. Поэтому, если дозировка препарата по два–три раза в день бывает сложно осуществима в хронических случаях, эффективной может быть дозировка 1 раз в день. Однако дальнейшее уменьшение частоты приема может привести к возобновлению гипертиреоза.

Показания и методика применения

Назначение метимазола или карбимазола является вариантом лечения при дооперационном контроле гипертиреоза из-за устойчивого влияния на образование гормона щитовидной железы. Титрование начальной дозы и частоты приема метимазола производится в зависимости от тяжести состояния при гипертиреозе. Напротив, карбимазол считается более эффективным, если препарат будет назначен в дозе 5 мг с интервалом строго 8 часов. Время достижения эутиреоза сравнительно короткое — составляет в среднем для карбимазола ($\pm$ SD) 5,7 ($\pm$ 2,9) дней — и связано с концентрацией общего T_4 в сыворотке крови до начала лечения (*Mooney et al., 1992*). Для практических целей вначале прописывают 2–3-недельный курс лечения, который дает явное клиническое улучшение и у многих кошек — достижение эутиреоза. В это время производится измерение концентрации общего T_4 в сыворотке крови, и если она находится в пределах или меньше указанного диапазона, можно делать операцию. При достижении эутиреоза постепенно происходит уменьшение концентрации аланинаминотрансферазы и щелочной фосфотазы в сыворотке крови. Измерение этих ферментов может служить альтернативным неспецифическим индикатором эффективности лечения. В тяжелых случаях гипертиреоза у кошек потребуются более длительный курс дооперационного лечения. У небольшого числа кошек эутиреоз не достигается во время этого начального периода лечения. В таких случаях рекомендовалось постепенное увеличение ежедневной дозировки (с увеличением на 2,5–5 мг) до 25–30 мг на кошку в день. Однако по нашему опыту, как правило, эффективна переподготовка владельца или госпитализация кошки с более длительным курсом предварительного лечения без увеличения ежедневной дозировки лекарственного средства. Чтобы не прошло тормозящее действие этих препаратов, последняя таблетка дается утром в день операции.

Таблица 1. Показания и дозировка препаратов, наиболее часто применяемых при лечении гипертиреоза у кошек

Препарат	Показания	Ежедневная доза на кошку	Длительность лечения
Метимазол	Перед операцией	10–15 мг, разделенные на 2–3 раза в день	2–3 недели
Карбимазол	При лечении хронических случаев	7,5–10 мг, разделенные на 2 раза в день	Длительное
	До операции	15 мг, разделенные на 3 раза в день	2–3 недели
Стабильный йод	При лечении хронических случаев	10 мг, разделенные на 2 раза в день	Длительное
	До операции	30–100 мг в один прием или разделенные на 2 раза в день	10–14 дней (в сочетании с метимазолом/карбимазолом/пропранололом)
Пропранолол	До операции	7,5–15 мг, разделенные на 3 раза в день	3–14 дней (обычно в сочетании с метимазолом/карбимазолом/стойким йодом)
Иподат кальция	До лечения ¹³¹ I	7,5–15 мг, разделенные на 3 раза в день	По мере требования
	До операции	100 мг, разделенные на 2 раза в день	2 недели
	При лечении хронических случаев	100 мг, разделенные на 2 раза в день	Длительное (оценка возможности рецидива после 14 недель)

Таблица 2. Возможные побочные реакции у кошек при лечении гипертиреоза

Препарат	Реакция	Примерное кол-во больных кошек	Срок возникновения	Требуемое лечение
Метимазол	Рвота, анорексия, угнетение	15	< 4 недель	Обычно временное
	Эозинофилия, лейкопения, лимфоцитоз	15	< 8 недель	Обычно временное
	Самотравматизация	2	< 4 недель	Отмена и глюкокортикоидная терапия
	Агранулоцитоз, тромбоцитопения	< 5	< 3 месяцев	Отмена и симптоматическая терапия
	Гепатопатия (анорексия, ↑ аланин аминотрансферазы, щелочной фосфатазы)	< 2	< 2 месяцев	Отмена и симптоматическая терапия
	Положительный ANA	> 50	> 6 месяцев	Уменьшение ежедневной дозировки
Карбимазол	Приобретенная генерализованная миастения	Редко	< 16 недель	Отмена или сопутствующая глюкокортикоидная терапия
	Рвота, анорексия, угнетение	10	< 3 недель	Обычно временное
	Эозинофилия, лейкопения, лимфоцитоз	5	< 2 недель	Обычно временное
	Самотравматизация	Редко	< 4 недель	Отмена и глюкокортикоидная терапия
Стабильный йод	Саливация и анорексия	Периодически	Внезапно	Изменение технологии приготовления препарата

Метимазол и карбимазол в настоящее время являются единственными препаратами, рекомендованными для длительного медикаментозного лечения тиреотоксикоза. После достижения эутиреоза, как указывалось ранее, ежедневная дозировка метимазола сокращается на 2,5–5 мг. Дальнейшая регулировка дозы основывается на концентрации общего T_4 в сыворотке крови, оценка которой производится через каждые 2–3 недели. Большинству кошек успешно помогает общая ежедневная доза в 7,5–10 мг метимазола на одно животное, желательна разделенная на два приема. Некоторым кошкам потребуется всего 2,5–5 мг в день, в то время как другим — 15–20 мг в день. Для карбимазола требуется устойчивая доза 5 мг на одно животное 2 раза в день. После достижения стабильности концентрация общего T_4 в сыворотке крови измеряется через каждые 3–9 месяцев или по клиническим показаниям.

Применение метимазола и карбимазола перед лечением радиоактивным йодом является противоречивым и не прошло оценку у кошек с задержкой наступления эутиреоза после лечения. Людям эти препараты перестают давать по крайней мере за 2–3 дня до приема радиоактивного йода, и рассчитываемая доза радиации автоматически увеличивается на 25%. В ранних исследованиях, проводимых с кошками, считалось, что предварительный прием антигипертиреоидных препаратов усиливает радиорезистентность тканей щитовидной железы, и потому данный метод не рекомендовался. В то же время, *Peterson and Becker (1995)* не отмечали разницы в реакции на лечение радиоактивным йодом у кошек, которые не получали антигипертиреоидного лечения, и теми, которым данные препараты перестали давать в течение предыдущих 1–2 недель. По данному вопросу необходимы дальнейшие исследования с применением промежуточного контроля.

Побочные явления

Большинство побочных клинических реакций, вызванных антигипертиреоидными препаратами, возникают в течение первых 3 месяцев после начала лечения и представлены в таблице 2. При приеме метимазола наиболее часто бывают рвота, анорексия и угнетение, причиной которых может быть, в частности, его горький вкус, в то время как карбимазол безвкусен. Также могут отмечаться слабые гемато-

логические нарушения, включая эозинофилию, лимфоцитоз и лейкопению. Эти реакции являются временными и редко требуют отмены препарата. Периодически при приеме метимазола животное может наносить самотравматизировать область головы и шеи. Изредка это происходит при приеме карбимазола. У людей при подобных реакциях помогает антигистаминная терапия (H_1 -рецепторными антагонистами) без отмены препарата, но последний бывает необходим у кошек, которым одновременно проводится симптоматическое глюкокортикоидное лечение. При приеме карбимазола еще не сообщалось о более тяжелых побочных реакциях. При лечении метимазолом наиболее часто возникают такие реакции, как агранулоцитоз и тромбоцитопения, хотя встречаются сообщения и о других проблемах (см. таблицу 2). Развернутый анализ крови и определение количества тромбоцитов рекомендуется делать через каждые 2 недели, по крайней мере в течение первых 3 месяцев лечения, для обнаружения подобных реакций. Однако поскольку такие реакции встречаются редко и их невозможно предсказать, дорогостоящий эффективный контроль не всегда возможен. Предпочтительно наблюдение за гематологическими параметрами при наличии клинических признаков (явное кровотечение, гипертермия). Склонность к кровотечениям также отмечалась и без развития тромбоцитопении. Возможно уменьшение функции тромбоцитов, но данный механизм еще не изучен. У кошек, которых лечили метимазолом более 6 месяцев, в большом количестве возникают антиядерные антитела в сыворотке крови (ANA). Клинических признаков синдрома, напоминающего волчанку, не наблюдалось, но ежедневную дозу препарата приходилось уменьшать, так как большинство кошек с антиядерными антителами принимали дозы, равные или превышающие 15 мг в день. При появлении тяжелых реакций следует искать другую форму лечения. *

У кошек, которых лечили карбимазолом или метимазолом, концентрация общего T_4 часто понижена сильнее указанного уровня. Клинические признаки гипертиреоза у них не развиваются, вероятно, потому, что концентрация T_3 в сыворотке крови имеет тенденцию оставаться внутри указанного диапазона, или, возможно, благодаря отрегулированной дозировке препарата, предупреждаю-

щей излишнюю длительность лечения.

У кошек с гипертиреозом после указанного лечения отмечалось ухудшение функции почек. Это очевидно связано с понижением уровня клубочковой фильтрации, что говорит о наличии скрытого почечного заболевания (*Graves et al., 1994*). Эта возможная реакция не является специфической для антитиреоидных препаратов, но также бывает после лечения радиоактивным йодом или хирургической тиреоидэктомии (*DiBartola et al., 1996*; см. также следующую статью). Невозможно предсказать внезапное наступление азотемии или уремии в каждом конкретном случае. Почечные функции подлежат проверке, если клинические признаки открытого почечного заболевания имеют место после наступления эутиреоза. Решение продолжать лечение от гипертиреоза основывается на том, какое из двух заболеваний является наиболее тяжелым.

Пробное лечение

Положительная клиническая реакция на пробное лечение метимазолом или карбимазолом приветствуется в качестве средства для диагностики гипертиреоза при неопределенной концентрации общего T_4 в сыворотке крови. Такой вид терапии является спорным, если при отказе от препарата не возникают рецидивы клинических признаков. В настоящее время для неопределенных случаев применяется широкий диапазон других, более показательных диагностических тестов. Пробное лечение, вследствие его обратимости, играет важную роль при оценке действия лечения на функцию почек, особенно при имеющейся дисфункции. Если нет ухудшения функции почек при достижении эутиреоза, можно рассмотреть другие, более перманентные варианты лечения (операцию, лечение радиоактивным йодом).

Стабильный йод

Большие дозы стабильного йода резко уменьшают синтез и выделение гормона щитовидной железы (эффект Вольфа-Чайкоффа). Подобное действие является в лучшем случае неустойчивым и кратковременным, быстро проходит после торможения гормона, а в худшем случае приводит к обострению тиреотоксикоза, возможно, из-за увеличения запасов гормона щитовидной железы внутри нее. По этой причине для кошек с непереносимостью метимазола или карбимазола стабильный йод обычно применяется в течение 10–14 дней перед хирургической тиреоидэктомией в сочетании с бета-адреноблокаторами. Йод назначается в водном растворе либо в виде насыщенного раствора йодистого калия (SSKI, 100 г йодистого калия/100 мл раствора, что соответствует примерно 35–50 мг йода в каплях), или в виде раствора Люголя (5 г йода с 10 г йодистого калия/100 мл раствора, что соответствует примерно 6 мг йода в каплях). У людей со слабым тиреотоксикозом производится более длительное наблюдение, но у кошек оно отсутствует. Применение стабильного йода противопоказано перед лечением радиоактивным йодом, но по крайней мере у людей он применяется в качестве вспомогательной терапии после лечения, когда наиболее возможно избежать подавления. Стабильный йод и метимазол с карбимазолом не оказывают синергистического влияния друг на друга. Некоторые исследователи считают полезным добавление ста-

бильного йода к антитиреоидным препаратам, поскольку он способствует уменьшению числа кровеносных сосудов и рыхлости тканей щитовидной железы, облегчая таким образом ее хирургическое иссечение. У людей, однако, считается, что он оказывает действие только на пациентов, которые принимали бета-адреноблокаторы до лечения стабильным йодом.

Побочные реакции, вызываемые йодистым калием, возникают, очевидно, из-за его неприятного металлического вкуса. Их можно избежать путем приема желатиновых капсул, раствора SSKI в концентрации 10 мг/мл или употребления продуктов с богатым содержанием йода, таких как водоросль ламинария, или таблеток йодистого калия (85-мг таблетки, содержащие 50 мг свободного йода, *Cambridge Self Care Diagnostics*).

Бета-адреноблокаторы

Пропранолол (Индерал, *Zeneca*) наиболее часто применяется в качестве бета-блокатора у кошек с гипертиреозом. Пропранолол не оказывает непосредственного воздействия на щитовидную железу, но эффективен при тахикардии, полипноэ, гипертензии и повышенной возбудимости, вызываемой гипертиреозом. Пропранолол применяется при необходимости оказания быстрого контроля за клиническими признаками и обычно принимается в сочетании с метимазолом или карбимазолом или стабильным йодом. Поскольку пропранолол не оказывает влияния на лечение радиоактивным йодом, его можно назначать кошкам в ожидании радиационной терапии или в случае задержки возврата к эутиреозу после лечения. Пропранолол является неизбирательным бета-адреноблокирующим средством и поэтому противопоказан кошкам с ранее существовавшей неконтролируемой открытой застойной сердечной недостаточностью или астмой.

Атенолол (Тенормин, *Stuart*) обладает некоторыми потенциальными преимуществами перед пропранололом, так как оказывает более избирательное бета-адреноблокирующее влияние, имеет большую длительность действия и выпускается в виде сиропа. Атенолол применяется в дозе от 6,25 до 12,5 мг на кошку в день. Низкую начальную дозировку постепенно увеличивают. Данные препараты не следует принимать непосредственно перед анестезией или операцией, не располагая соответствующим временем, необходимым для титрования дозы.

Йодированные рентгеноконтрастные средства

Оральные холецистографические препараты (например, иподат кальция [Ораграфин, *Squibb*]) резко препятствуют периферической конверсии T_4 в T_3 , а также уменьшают образование T_4 — предположительно, через посредство йода, который выделяется по мере метаболизма иподата, либо путем непосредственного торможения действия тиреотропного гормона. Действие иподата кальция было четко показано на кошках, у которых гипертиреоз вызывался экспериментальным путем. Препарат хорошо переносился животными и давал мало побочных реакций. Данные по применению кальция иподата в случаях естественного происхождения ограничены. *Murray and Peterson (1997)* проводили лечение 12 кошек с гипертиреозом с помощью иподата кальция, и у 8 из них наблюдались хорошие результаты. Концентрация общего T_3 в сы-

воротке крови после 2 недель лечения уменьшалась до указанного диапазона и оставалась на этом уровне в течение всего периода исследования, равного 14 неделям. Это вызывало улучшение клинических признаков, животное набирало вес, понижалась скорость сердечных сокращений, а у кошек с гипертензией понижалось кровяное давление. У четырех из этих кошек сохранялось хорошее самочувствие во время проверок, проводимых через 5–6 месяцев, в то время как у двух через 14 недель наступил рецидив гипертиреоза. Данное лечение не повлияло на концентрацию общего T_4 в сыворотке крови. Кошки с тяжелым гипертиреозом с меньшей вероятностью реагировали на лечение, несмотря на удвоение ежедневной дозы, но не производилась оценка эффективности и безопасности дальнейшего увеличения дозы. Судя по всему, иподат кальция может служить альтернативным методом лечения по отношению к стабильному йоду в течение короткого времени подготовки кошек с гипертиреозом к хирургической тиреоидэктомии. Кроме того, он является также доступным медикаментозным альтернативным препаратом по отношению к карбимазолу и метимазолу, хотя необходимы дальнейшие исследования для оценки более длительного тормозящего действия данного препарата.

Литература

- Cooper DS: Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds: Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1986, p 713. *An overview of current concepts in the management of human thyrotoxicosis.*
- DiBartola SP, Broome MR, Stein BS, et al: Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. J Am Vet Med Assoc 208:875, 1996. *A prospective study of the effects of methimazole and radioactive iodine therapy on renal function in cats.*
- Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, et al: Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. Am J Vet Res 55:1745, 1994. *The effect of surgical thyroidectomy on glomerular filtration rate in 13 hyperthyroid cats.*
- Mooney CT, Thoday KL, Doxey DL: Carbimazole therapy of feline hyperthyroidism. J Sm Anim Pract 33:228, 1992. *A study on the efficacy of, and adverse reactions to, carbimazole therapy in hyperthyroid cats.*
- Murray LAS, Peterson ME: Ipodate as medical treatment in 12 cats with hyperthyroidism. J Am Vet Med Assoc, 211:63, 1997. *A prospective study on the clinical and biochemical effects of calcium ipodate in 12 naturally occurring cases of feline hyperthyroidism.*
- Peterson ME, Aucoin DP: Comparison of the disposition of carbimazole and methimazole in clinically normal cats. Res Vet Sci 54:351, 1993. *A study of the oral disposition of the antithyroid drugs methimazole and carbimazole.*
- Peterson ME, Becker DV: Radioiodine treatment of 524 cats with hyperthyroidism. J Am Vet Med Assoc 207:1422, 1995. *A comprehensive study on the effect of radioactive iodine treatment in feline hyperthyroidism.*
- Peterson ME, Kintzer PR, Hurvitz AI: Methimazole treatment of 262 cats with hyperthyroidism. J Vet Intern Med 2:150, 1988. *A study on the efficacy of, and adverse reactions to, methimazole therapy in hyperthyroid cats.*
- Trepanier LA, Peterson ME: Pharmacokinetics of methimazole in normal cats and cats with hyperthyroidism. Res Vet Sci 50:69, 1991. *A study examining the effects of hyperthyroidism on methimazole pharmacokinetics in cats.*
- Trepanier LA, Peterson ME, Aucoin DP: Pharmacokinetics of intravenous and oral methimazole following single- and multiple-dose administration in normal cats. J Vet Pharmacol Ther 14:367, 1991. *A study assessing the pharmacokinetics of methimazole in cats.*

Почки и гипертиреоз

СТИВЕН П. ДИБАРТОЛА
СКОТТ А. БРАУН

Клиническая оценка и лечение старых кошек с сопутствующим гипертиреозом и хроническим заболеванием почек (ХЗП) вызывает сомнения. С одной стороны, влияние нетиреоидных заболеваний на концентрацию тироксина в сыворотке крови затрудняет постановку диагноза гипертиреоза у кошек с хроническим заболеванием почек. С другой стороны, наличие гипертиреоза у кошки с ХЗП способно усилить скорость клубочковой фильтрации в почках (СКФ), понизить концентрацию креатинина в сыворотке крови и замаскировать основное почечное заболевание.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гипертиреоз усиливает минутный сердечный выброс и уменьшает периферическое сопротивление сосудов, приводя к ускорению циркуляции плазмы в почках (RPF) и

СКФ. Как СКФ, так и RPF увеличивались у здоровых кошек после вызывания у них гипертиреоза с помощью 30-дневного приема тироксина (Adams et al., 1995). При увеличении СКФ понижается концентрация креатинина в сыворотке крови, в то время как усиление обмена протеинов в организме способствует небольшому повышению концентрации азота мочевины крови (BUN). Может возникнуть легкая степень протеинурии как следствие увеличения СКФ, особенно если оно сопровождается внутривисцеральной или системной гипертензией. В результате сокращения мышечной массы происходит общее уменьшения запаса калия в организме, что у некоторых кошек с гипертиреозом приводит к мышечной слабости вследствие недостатка калия до или во время лечения (Nemzek et al., 1994). Подобная реакция напоминает тиреотоксический периодический паралич у людей, больных

тиреотоксикозом, который считается результатом случайной транслокации калия из внеклеточной во внутриклеточную жидкость.

Прогрессирующая потеря в весе и уменьшение мышечной массы также способствуют понижению концентрации креатинина в сыворотке крови у кошек с гипертиреозом, что, в свою очередь, маскирует у некоторых больных кошек основное почечное заболевание. Наблюдаемое после лечения гипертиреоза увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови отражает раскрытие ранее существовавшей дисфункции почек, уменьшение СКФ с коррекцией гипертиреоидного состояния, увеличение веса с набором мышечной массы или сочетание указанных факторов. Лечение гипертиреоза путем двусторонней тиреоидэктомии у кошек через 30 дней после операции приводило к понижению СКФ от среднего уровня 2,5 мл/мин/кг к 1,5 мл/мин/кг (*Graves et al., 1994*). В том же исследовании средняя концентрация креатинина и BUN в сыворотке крови увеличивались с 1,3 до 2,0 мг/дл и с 27 до 35 мг/дл соответственно. В другом исследовании (*DiBartola et al., 1996*) средняя концентрация BUN и креатинина в сыворотке крови значительно возросла от среднего основного значения 30 мг/дл для BUN и 1,6 мг/дл для креатинина до 36 мг/дл для BUN и 2,2 мг/дл для креатинина через 30 дней и 37 мг/дл для BUN и 2,4 мг/дл для креатинина — через 90 дней после лечения гипертиреоза у кошек посредством хирургической тиреоидэктомии, приема радиоактивного йода или метимазола (Тапазол, *Jones Medical Industries*). Тем не менее, в другом исследовании концентрации BUN и креатинина в сыворотке крови увеличились через 30 дней после лечения радиоактивным йодом кошек с гипертиреозом (*Adams et al., 1997*). Было сделано интересное открытие, что у многих кошек с гипертиреозом был уменьшен СКФ до лечения радиоактивным йодом. Это наблюдение можно сравнить с клиническим впечатлением, что гипертиреоз и ХЗП сопутствуют друг другу у многих старых кошек. Вопрос о том, является ли данное одновременное возникновение этих заболеваний случайным совпадением или результатом какого-то патофизиологического взаимодействия между этими двумя нарушениями, представляет собой интригующую, но до настоящего времени не решенную проблему.

Хотя наибольший упор делается на возможные побочные эффекты, возникающие при лечении гипертиреоза, на почечную функцию, также возможно, что гипертиреоз каким-то образом способствует развитию ХЗП у старых кошек. У клинически здоровых кошек почти 60% почечного перфузионного давления передается в клубочковое капиллярное русло (*Broten, 1993*). У большинства кошек с гипертиреозом бывает сопутствующая системная гипертензия. При нарушении саморегуляции значительное количество системной гипертензии передается клубочкам, что ведет к внутрисклубочковой гипертензии и увеличению клубочковой фильтрации. Известно, что эти факторы способствуют клубочковому склерозу и развитию почечных заболеваний у крыс.

Возможная патофизиологическая взаимосвязь между гипертиреозом и ХЗП поднимает важные вопросы относительно лечения гипертиреоза. Вызывает сомнения, что надо избегать уменьшения концентрации тироксина в сыворотке крови у старых кошек со слабым гипертирео-

зом и ХЗП, из-за того, что лечение может понизить СКФ и вызвать появление азотемии и уремии. Напротив, если повышение СКФ приводит у кошек с гипертиреозом к повышению степени клубочковой фильтрации, он может способствовать развитию почечных заболеваний. И в этом случае гипертиреоз у старых кошек действительно может предрасполагать к ХЗП. Раннее эффективное лечение гипертиреоза играет важную роль для предупреждения патофизиологических изменений в почках, способных привести к прогрессирующему почечному заболеванию.

ДИАГНОСТИКА

В идеальном случае СКФ следует измерять у больных кошек. СКФ ниже обычного у кошки с гипертиреозом говорит о повышении риска побочных реакций после лечения гипертиреоза (*Adams, 1997*). К сожалению, методы измерения СКФ не имеют широкого практического применения. В результате во многих случаях бывает достаточно внимательной оценки результатов обычного химического анализа сыворотки крови и мочи. Кошки с нормальным BUN, нормальными концентрациями креатинина и электролита в сыворотке крови и с сильно концентрированной мочой обладают минимальным риском побочного действия на функцию почек после лечения гипертиреоза. Производить оценку концентрации креатинина в сыворотке крови следует, имея в виду заболевание кошки и ее мышечную массу. У истощенной кошки, очевидно, будет несколько меньшая концентрация креатинина в сыворотке крови, чем у кошки с хорошо развитыми мышцами и аналогичными почечными функциями. Для произведения данной оценки полезно иметь предыдущие данные, касающиеся креатинина. Иногда у кошек со значительными заболеваниями почек сохраняется их удивительная концентрирующая способность. В результате врач не может предположить, что слабая азотемия с концентрированной мочой у старых кошек непременно имеет в своем происхождении почечное заболевание. У большинства кошек легкое прощупывание брюшной полости и почек дает достаточно информации о наличии или отсутствии почечного заболевания. Твердые, неправильной формы и небольших размеров почки свидетельствуют о конечной стадии почечного заболевания. Если есть сомнения в функции почек у кошки после физического осмотра и обычных лабораторных анализов, следует сделать ультразвуковую эхографию почек.

Гораздо труднее поставить диагноз гипертиреоза старой кошке с ХЗП. Это одно из нескольких нетиреоидных заболеваний, способных уменьшить концентрацию тироксина в сыворотке крови до нормального уровня, усложняя тем самым постановку диагноза сопутствующего гипертиреоза. Величина, до которой понижается концентрация тироксина у кошек с нетиреоидными заболеваниями, больше зависит от тяжести, чем от природы данного заболевания. Поэтому врач должен путем пальпации установить наличие узелка в щитовидной железе и использовать другие диагностические методы (например, тест подавления T_3 , визуализация щитовидной железы с помощью пертехнетата) для постановки диагноза гипертиреоза у некоторых кошек с ХЗП. Возможность систематической пальпации узелка щитовидной железы при физическом осмотре является практическим и ценным ме-

тодом, применяемым в клинической практике, и нельзя игнорировать его важность для диагностики.

ЛЕЧЕНИЕ

Метимазол оказывает быстро обратимое действие на функцию щитовидной железы, и будет благоразумно вначале лечить кошек с азотемическим гипертиреозом метимазолом до тех пор, пока не станет ясно, приведет ли коррекция гипертиреоидного состояния к ухудшению азотемии и к уремии (см. предыдущую статью). Согласно одному протоколу, больных кошек вначале лечили 2,5 мг метимазола п/о 2 раза в день в течение 2 недель. Если обычные анализы почечной функции остались неизменными, дозировку увеличивают до 2,5 мг п/о 2 раза в день. Если анализы почечной функции остаются неизменными на протяжении еще 2 недель, дозировку увеличивают до 5,0 мг п/о 2 раза в день. При неизменных анализах почечной функции еще в течение 2 недель дозировку метимазола увеличивают до 5 мг п/о 3 раза в день. При необходимости проводят последовательный контроль концентрации тироксина в сыворотке крови (Feldman and Nelson, 1996). Если почечная функция у кошки остается неизменной или улучшается при данном режиме, можно рассмотреть другие виды лечения (например, операция, лечение радиоактивным йодом). При ухудшении почечной функции в какой-либо момент данного протокола лечение метимазолом отменяют и вновь производят оценку клинического состояния кошки. Некоторое увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и BUN после коррекции гипертиреоидного состояния является неизбежным последствием эффективного лечения гипертиреоза у некоторых кошек. Неизвестно, какое увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови безопасно во время лечения гипертиреоза у кошек и является ли оно вообще таковым. У многих старых кошек с концентрацией креатинина 2,0–3,0 мг/дл в течение нескольких лет бывает хорошее клиническое состояние. Если у них основное почечное заболевание не прогрессирует или развивается очень медленно, кошки с концентрацией креатинина в данном диапазоне после антигипертиреоидного лечения обладают минимальным риском побочных явлений.

Гипотиреоз вызывает уменьшение СКФ, и в протоколах лечения, где речь идет о кошках с гипертиреозом, гипотиреоз представляет угрозу для почечной функции. Во время лечения метимазолом врач должен внимательно следить за концентрацией тироксина в сыворотке крови для поддержания кошки в состоянии эутиреоза. Анализы крови нужно делать с теми же интервалами, как и после приема таблеток (то есть через 4–6 часов) каждый раз при проведении контроля, для обеспечения единообразия данных в ходе последовательного сравне-

ния концентраций тироксина в сыворотке крови. Хирургическая тиреоидэктомия и лечение радиоактивным йодом также могут вызвать у некоторых кошек осложнения после лечения гипотиреоза. При всех видах лечения влияние нетиреоидных заболеваний на концентрацию тироксина в сыворотке крови создает трудности при оценке прошедших лечение кошек по поводу дальнейшего развития гипотиреоза. При подозрении на клинический гипотиреоз и уменьшении СКФ после лечения гипертиреоза может помочь временная тиреоидная гормонозамещающая терапия с использованием 0,1 мг тироксина п/о через каждые 24 часа в течение нескольких месяцев. В общих случаях осторожный подход, сочетающий в себе начальное лечение гипертиреоза с применением низкой, но постепенно возрастающей дозы принимаемого orally метимазола, и тщательной последовательной проверкой почечной функции и концентрации тироксина в сыворотке крови, ведет к минимуму побочные действия на почечную функцию после лечения гипертиреоза у старых кошек.

Литература

- Adams WH, Daniel GB, Legendre AM: Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. Proceedings of the Am Coll Vet Radiol. Honolulu, Hawaii, August 6-11, 1995, p 6/1. *Demonstration that excessive amounts of thyroxine can increase GFR and RPF in normal cats.*
- Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, et al: Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using ¹³¹I. Vet Radiol and Ultrasound 38:231, 1997. *Demonstration that BUN and serum creatinine concentrations increase after treatment of hyperthyroidism by radioiodine.*
- Brown SA: Determinants of glomerular ultrafiltration in cats. Am J Vet Res 54:970, 1993. *Demonstration that a substantial portion of systemic arterial pressure is transmitted to the glomeruli in normal cats.*
- DiBartola SP, Broome MR, Stein BS, et al: Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. J Am Vet Med Assoc 208:875, 1996. *Demonstration that BUN and serum creatinine concentrations increase after treatment of hyperthyroidism regardless of treatment modality.*
- Feldman EC, Nelson RW: Feline hyperthyroidism (thyrotoxicosis). In: Feldman EC, Nelson RW, eds: Canine and Feline Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 148. *Presentation of a protocol for the cautious administration of methimazole to hyperthyroid cats with abnormal renal function.*
- Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RE, et al: Changes in renal function associated with treatment of naturally-occurring hyperthyroidism in cats. Am J Vet Res 55:1745, 1994. *Demonstration that GFR and RPF decrease markedly after treatment of hyperthyroid cats by surgical thyroidectomy.*
- Nemzek JA, Kruger JM, Walshaw R, et al: Acute onset of hypokalemia and muscular weakness in four hyperthyroid cats. J Am Vet Med Assoc 205:65, 1994. *Demonstration that the clinical course of hyperthyroidism in cats can be complicated by hypokalemia and muscle weakness.*

Лечение гипопаратиреоза

Д. Дж. Чью
ЛАРРИ Э. НАГОУД

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Гипопаратиреоз представляет собой состояние абсолютного или относительного недостатка выделения паратиреоидного гормона (ПТГ), который может быть постоянным или временным. Гипокальциемия и клинические признаки, имеющие отношение к низкой ионизации кальция, являются отличительными признаками прогрессирующего гипопаратиреоза. Он служит нераспространенной причиной гипокальциемии у собак и кошек

Таблица 1. Заболевания собак и кошек, связанные с гипокальциемией*

Распространенные

Гипоальбуминемия (с нормальным количеством ионизированного кальция)
Хроническая почечная недостаточность
Послеродовая тетания (эклампсия)
Острая почечная недостаточность
Острый панкреатит
По неопределенной причине (слабая гипокальциемия)

Случайные

Гипопаратиреоз
Первичный
Отсутствие или разрушение околощитовидных желёз
Идиопатическое-самопроизвольное, иммунное
Двусторонняя тиреоидэктомия
После внезапного прекращения хронической гиперкальциемии (атрофия оставшихся околощитовидных желёз)
Подавление выделения РТН (без разрушения желёз)
Интоксикация этиленгликолем
Фосфатная клизма
После приема NaHCO_3
Травма мягких тканей, острый некроз скелетных мышц

Редкие

Лабораторная ошибка
Неподходящий антикоагулянт для пробы (EDTA)
Быстрое внутривенное вливание фосфатов
Быстрое внутривенное вливание при отсутствии кальция (разбавленное)
Синдром пониженного всасывания в кишечнике, тяжелое голодание
Гиповитаминоз D
Переливание крови (цитрат антикоагулянта)
Гипопаратиреоз вследствие нарушения питания
Инфаркт аденомы околощитовидной желёзы (у собак)
Гипомагниемия
Поражение околощитовидных желёз вирусом чумы собак

У людей**

Сепсис/критические заболевания
Гипопаратиреоз, вызванный лекарственными препаратами (алюминий, аспарагиназа, доксорубин, цитозин арабинозид, циметидин, этанол)
Препараты, препятствующие всасыванию (эстрогены, пликсамидин, кальцитонин, бифосфонаты)
Псевдогипопаратиреоз
Агенезия околощитовидных желёз
Остеобластическая костная неоплазия
Гиперкальцитонизм
Поражение радиоактивным йодом

* На основании общего содержания кальция в сыворотке крови

** Сравнительные причины заболеваний у людей

(отсутствуют документальные данные для собак и кошек).

РТН — гормон околощитовидных желёз

EDTA — этилендиаминтетрауксусная кислота.

(таблица 1), но это единственное заболевание, требующее лечения в острых и хронических случаях для уменьшения клинических признаков, вызываемых гипокальциемией. Гипопаратиреоз у собак большей частью бывает идиопатическим или первичным. Хирургическое удаление или повреждение околощитовидных желёз во время тиреоидэктомии, производимой для коррекции гипертиреоза, чаще всего встречается у кошек.

Слишком низкие уровни ПТГ вызывают гипокальциемию, гиперфосфатемию и понижение уровня 1,25-дигидроксихолекальциферола (кальцитриола). Гипокальциемия объясняется усилением выведения кальция с мочой (гиперкальциурия), уменьшением подвижности костей и снижением абсорбции кальция в кишечнике (вторичный эффект) в периоды низкого уровня ПТГ. Причиной гиперфосфатемии является уменьшение выведения фосфора с мочой (гипофосфатурия), которая позволяет преодолеть уменьшение костной подвижности и абсорбцию фосфора в кишечнике в период понижения уровня ПТГ. ПТГ является сильным стимулятором, а фосфор — сильным ингибитором 25(ОН)-холекальциферол-1 α -системы гидроксиды в почечных канальцах; в результате отсутствия ПТГ и наличие гиперфосфатемии способствуют уменьшению синтеза кальцитриола в почках. Понижение уровня кальцитриола способствует гипокальциемии главным образом из-за понижения абсорбции кальция в кишечнике. Частично гипокальциемия, не связанная с низкими уровнями ПТГ, может возникнуть в результате увеличения поступления кальция в костную ткань после быстрой коррекции длительного гипопаратиреоза или гипертиреоза, оба из которых связаны с потерей кальция в костях до лечения («синдром голодных костей»).

Пациентов с гипопаратиреозом можно разделить на три группы: (1) с отсутствием или разрушением околощитовидных желёз, (2) с внезапной коррекцией хронической гиперкальциемии, (3) с подавлением выделения ПТГ без разрушения околощитовидных желёз. Наиболее распространенной группой гипопаратиреоза у собак и кошек является та, что связана с отсутствием или разрушением околощитовидных желёз.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Клинические признаки, относящиеся к гипокальциемии, идентичны вне зависимости от вызывающей их причины. Низкое содержание ионизированного кальция в плазме крови увеличивает возбудимость нейромuscularной ткани, является причиной многих клинических признаков гипопаратиреоза. У животных со слабым уменьшением количества ионизированного кальция обычно не бывает явных клинических признаков. Тяжесть клинических признаков зависит от длительности и степени подавления кальция, а также скорости его снижения. Наиболее тяжелые формы гипокальциемии могут вызвать смерть в результате неблагоприятного влияния на крово-

обращение (гипотензия и уменьшение сократительной способности миокарда) и остановки дыхания вследствие паралича дыхательных мышц. Общая концентрация кальция в сыворотке крови менее 4,0 мг/дл может привести к смерти, особенно при быстром снижении ее до этого уровня. Другие электролитные и кислотно-щелочные нарушения способны либо увеличить, либо уменьшить признаки гипокальциемии. У пациентов с хронической гипокальциемией часто наблюдаются скачкообразные клинические признаки при кажущейся неизменной концентрации кальция в сыворотке крови. Несмотря на их непредсказуемость, клинические признаки часто возникают после нагрузки или возбуждения, связанных с дыхательным алкалозом и уменьшением ионизированной фракции.

Клинические признаки (таблица 2) у собак с хронической гипокальциемией, вызываемой первичным гипопаратиреозом, наиболее часто встречаются в виде судорог, мышечного тремора или фасцикуляций, мышечных спазмов, скованной походки и изменений поведения (беспокойство и возбуждение, агрессивность, повышенная чувствительность к раздражителям, нарушение ориентации). Нейромышечные признаки у кошек с хронической гипокальциемией, вызываемые первичным гипопаратиреозом, аналогичны тем же признакам у собак (мышечный тремор, слабость, судороги распространенного характера). Анорекция и вялость более распространены у кошек, чем у собак с первичным гипопаратиреозом. У кошек не отмечались судороги, связанные с возбуждением (в отличие от собак), и для них также не характерен пролапс третьего века (которое отмечается у кошек с острой гипокальциемией).

Клинические признаки, возникающие вследствие острой послеоперационной гипокальциемии, аналогичны у собак и кошек и связаны с возбуждением нейромышечных тканей. Могут проявляться как фокальное подергивание мышц морды и вибриссов, так и более генерализованный мышечный тремор или судороги.

Таблица 2. Клинические признаки гипокальциемии

Распространенные

Мышечный тремор, фасцикуляция
Судороги, эпилептический статус
Подергивание мышц
Скованная походка
Изменения поведения
Беспокойство, возбуждение
Агрессивность
Повышенная чувствительность к раздражителям
Нарушение ориентации
Рычание

Периодические

Одышка
Гипертермия
Вялость, угнетение
Анорекция
Пролапс третьего века (у кошек)
Катаракта задней части хрусталика
Электрокардиографические данные: тахикардия/QRS переменных, удлинение интервала QT

Редкие

Отсутствие видимых признаков
Полиурия, полидипсия
Гипотензия
Остановка дыхания, гибель

ДИАГНОСТИКА

Диагностика гипопаратиреоза требует оценки по включающим и исключающим критериям, связанным с причинами гипокальциемии (см. таблицу 1). Несмотря на многочисленные причины гипокальциемии, лишь одна из них вызывает сочетание низкого содержания кальция в сыворотке крови и высокого содержания в ней фосфора при нормальной почечной функции (азот мочевины крови [BUN] или креатинин) и низком уровне ПТГ. Низкое содержание кальция и высокое — фосфора в сыворотке крови встречается при гиперпаратиреозе, вызванном ненадлежащим питанием, заболеваниями почек, а также после введения фосфатной клизмы и при синдроме разрушения опухолей, но при всех этих состояниях ПТГ увеличен. Можно предположительно поставить диагноз гипопаратиреоза на основании низкого содержания кальция, высокого содержания фосфора в сыворотке крови при нормальной почечной функции и отсутствии явного альтернативного диагноза. Для постановки точного диагноза гипопаратиреоза потребуются данные о слишком низком уровне ПТГ в период гипокальциемии, поскольку она оказывает сильное стимулирующее действие на здоровую окологитовидную железу, чтобы та выделяла повышенное количество ПТГ. Поскольку первичный гипопаратиреоз требует длительного лечения, настоятельно рекомендуется подтверждение диагноза измерением ПТГ.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение индивидуально и зависит от тяжести специфических признаков, связанных с кальцием, степени гипокальциемии, быстроты уменьшения уровня кальция в сыворотке крови и путей дальнейшего его уменьшения или стабильности концентрации кальция в сыворотке крови. Более интенсивное лечение предписывается пациентам с тяжелыми признаками гипокальциемии, тяжелой ионизированной гипокальциемией при наличии признаков или их отсутствии и пациентам, у которых уровень кальция в сыворотке крови непрерывно или быстро уменьшается. Срочное лечение и лечение хронических случаев проводится с применением в качестве препаратов солей кальция и метаболитов витамина D. Цель лечения заключается в прогнозированном и плавном увеличении концентрации кальция в сыворотке крови до уровня, при котором облегчаются признаки гипокальциемии, уменьшается возможность ее последующего развития и уменьшается степень гиперкальциурии. При предполагаемом временном гипопаратиреозе после операции желательно поддерживать уровень кальция в сыворотке крови достаточно низким, чтобы увеличить до максимума компенсирующую гипертрофию оставшихся окологитовидных желез.

Но никакое лечение полностью не компенсирует физиологическую роль отсутствующего ПТГ. Лечение с применением метаболитов витамина D корректирует низкую абсорбцию кальция в кишечнике, но не полностью предохраняет почки от гиперкальциурии, которая возникает под влиянием ПТГ. Аналогичным образом, метаболиты витамина D не оказывают столь мощного действия на кости при отсутствии ПТГ. Проведение гормоно-замещающей терапии с подкожными инъекциями ПТГ-(1-34), предназначенного для людей, один раз в день оказалось высокоэффективным в проведенном

Таблица 3. Лечение гипокальциемии парентеральным введением кальция*

Препарат	Приготовление	Концентрация кальция	Доза	Комментарий
Глюконат кальция	10%-ный раствор	9,3 мг кальция/мл	Медленного действия в/в (0,5–1,5 мл/кг) Рекомендуется 5–15 мг/кг в час в/в Рекомендуется 1–2 мл/кг в соотношении 1:1 с физиологическим раствором подкожно три раза в день	Прекратить при брадикардии или сокращении интервала QT Вливание препарата для поддержания нормального уровня кальция Может вводиться подкожно
Хлорид кальция	10%-ный раствор	27,2 мг кальция/мл	5–15 мг/кг в час в/в	Только в/в, т.к. обладает сильным раздражающим эффектом на ткани

* Не смешивайте раствор кальция с бикарбонатсодержащими растворами, так как может произойти выпадение осадка.

Таблица 4. Лечение гипокальциемии пероральным назначением солей кальция*

Препарат	% содержания кальция	Форма	Доза (мг/кг в день)	Комментарий
Карбонат кальция	40	Таблетки	25–50	Наиболее распространенные препараты кальция
Лактат кальция	13	325-, 650-мг таблетки	25–50	
Хлорид кальция	27	Порошок	25–50	Могут вызвать раздражение желудка
Глюконат кальция	10	Таблетки	25–50	

* При пероральном назначении кальция следует рассчитать дозу на содержание основного кальция.

исследовании, при условии строгого контроля за уровнем кальция в течение 24 часов. Осуществление лучшего контроля на уровне фосфора в сыворотке крови и уменьшение гиперкальциемии явились дополнительными преимуществами ПТГ-(1-34) лечения по сравнению с лечением кальцитриолом. Возможно и применение аминоксид-терминальных соединений синтетического человеческого ПТГ для лечения животных, поскольку аминоксид-терминальные участки ПТГ, очевидно, обладают более высокой эволюционной сохранностью и едва ли вызовут иммунную реакцию против вводимого ПТГ.

Достаточно тяжелая гипокальциемия с клиническими признаками встречается у собак, подвергшихся паратиреоидэктомии в качестве лечения от гиперкальциемии, возникшей в результате опухоли околощитовидных желез. У животных с очень высокими уровнями кальция, ПТГ и щелочной фосфатазы в сыворотке крови существует очень высокий риск развития гипокальциемии после операции. В данном примере послеоперационная гипокальциемия является последствием острого гипопаратиреоза, возникшего в результате хронического подавления оставшихся околощитовидных желез, а также потребления кальция «голодными костями». Можно также предположить гипокальциемию у кошек, перенесших двустороннюю тиреоидэктомию, поскольку у 30% пациентов можно ожидать временное падение уровня кальция в сыворотке крови.

Авторы не согласны с рекомендациями дожидаться признаков тетании до проведения кальциевой терапии для увеличения количества кальция в сыворотке крови. Предварительное лечение с целью повышения уровня кальция оправдано для пациентов с выраженной гипокальциемией, несмотря на отсутствие клинических признаков, или для тех пациентов, у которых происходит постоянное или быстрое снижение уровня кальция. Следует проводить профилактическое лечение для предупреждения гипокальциемии у собак после перенесенной операции по поводу гиперпаратиреоза, особенно в случае более высокой степени гиперкальциемии. В этих случаях

перед операцией надо давать активные метаболиты витамина D, потому что максимальное их действие проявляется с опозданием; прием метаболитов витамина D во время или после операции не препятствует развитию гипокальциемии.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ ТЕТАНИЕЙ ИЛИ СУДОРОГАМИ

Тетания или судороги, вызываемые гипокальциемией, требуют лечения солями кальция, вводимыми внутривенно. Эффективная доза кальция составляет 5–15 мг/кг основного кальция (0,5–1,5 мл/кг 10%-ного раствора глюконата кальция) в течение 10–20 минут. Процентное содержание кальция в препарате варьируется в широких пределах и зависит от конкретной кальциевой соли (таблица 3). Нет разницы в эффективности внутривенного введения кальциевых солей для ликвидации гипокальциемии, если доза основана на содержании основного кальция. Часто в качестве кальциевой соли берется глюконат кальция, поскольку он не вызывает раздражения, если раствор его попадет вне сосуда; хлорид кальция вызывает сильное раздражение тканей, но содержит больше основного кальция на каждый миллилитр раствора (см. таблицу 3).

Во время срочного введения кальциевых солей необходимо контролировать частоту сердечных сокращений и электрокардиограмму. Брадикардия служит сигналом наступления кардиотоксичности из-за слишком быстрого введения кальция; внезапный подъем порога чувствительности сегмента, укорочение QT-интервала или преждевременные желудочковые комплексы также говорят о кардиотоксичности в результате введения кальция. Не все клинические признаки сразу же пройдут после срочной коррекции гипокальциемии, устранение некоторых из них затягивается на 30–60 минут. Нервозность, одышка и изменение в поведении могут остаться, несмотря на нормализацию кальция в этот период; возможно, отражая задержку выравнивания уровня кальция между цереброспинальной и внеклеточной жидкостями (поскольку этот процесс происходит медленно). Также по-

Таблица 5. Лечение гипокальциемии метаболитами витамина D

Препарат	Ежедневная доза	Время до наступления максимального действия	Время устранения токсического эффекта
Витамин D ₂ (эргокальциферол)	Начальная: 4000–6000 ед/кг в день Поддерживающая: 1000–2000 ед/кг от 1 раза в день до 1 раза в неделю	5–21 день	1–18 недель
Дигидротахистерол	Начальная: 0,02–0,03 мг/кг в день Поддерживающая: 0,01–0,02 мг/кг в теч. 24–48 часов	1–7 дней	1–3 недели
1,25-дигидроксивитамин D ₃ (кальцитриол)	Начальная: 20–30 нг/кг в день × 3–4 дня Поддерживающая: 5–15 нг/кг в день	1–4 дня	2–7 дней

требуется некоторое время для устранения гипертермии, вызываемой повышением активности при мышечном треморе.

ЛЕЧЕНИЕ ПОДОСТРОЙ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Первоначальное болюсное введение элементарного кальция обычно уменьшает признаки гипокальциемии на ограниченное время (самое меньшее — на 1 час и самое большее — на 12 часов), если остается первоначальная причина гипокальциемии. Как можно скорее надо начинать давать метаболиты витамина D, поскольку им требуется по крайней мере несколько дней до максимального ускорения переноса кальция в кишечнике. Дополнительный прием парентеральных кальциевых солей необходим для поддержания нужного уровня кальция до тех пор, пока лечение метаболитами витамина D будет сохранять эффективность для поддержания кальция в сыровотке крови в допустимых уровнях.

Для контроля клинических признаков можно производить многочисленные промежуточные внутривенные инъекции кальциевых солей, но этот метод не рекомендуется, поскольку могут встречаться большие колебания концентрации кальция в сыворотке крови. Оставшиеся два варианта заключаются в непрерывном введении кальциевых солей или их промежуточной подкожной инъекции.

При непрерывном внутривенном введении кальция рекомендуемая доза составляет 60–90 мг/кг основного кальция в день (2,5–3,75 мг/кг в час) до тех пор, пока необходимую норму кальция можно будет обеспечить приемом оральных препаратов. Начальные дозы в более высоком диапазоне назначаются пациентам с более тяжелой гипокальциемией, а затем доза уменьшается в соответствии с достигнутым уровнем кальция. Доза при внутривенном введении кальция в дальнейшем тоже уменьшается по мере того, как кальциевые соли и витамин D при оральном приеме становятся более эффективными.

В 10 мл 10%-ного раствора глюконата кальция содержится 93 мг основного кальция. Удобным методом введения кальция является введение внутривенного раствора в объеме 60 мл/кг в день (2,5 мл/кг в час). Приблизительно 1 мг/кг в час, 2 мг/кг/час и 3 мг/кг в час основного кальция обеспечивается добавлением 10, 20 и 30 мл 10%-ного раствора глюконата кальция соответственно в каждый жидкостный баллон емкостью 250 мл. Очевидно, той же степени введения кальция можно добиться путем добавления 20, 40 или 60 мл 10%-ного раствора глюконата кальция в каждый жидкостный баллон емкостью 500 мл для введения нужной дозы.

Кальциевые соли не следует добавлять в жидкие лечебные препараты, которые содержат лактат, ацетат, бикарбонат и фосфат, так как соли кальция могут выпасть в осадок. Лечение с применением подщелачивающих жидкостей, содержащих бикарбонат натрия, понижает количество ионизированного кальция, дает клинические признаки гипокальциемии у животных с пограничной гипокальциемией и поэтому не должен применяться.

Возможны варианты подкожного введения растворов, содержащих кальций. Глюконат кальция следует разводить перед подкожной инъекцией в соотношении по крайней мере 1:1; хлорид кальция нельзя использовать, так как он вызывает сильное раздражение тканей. Первоначальную дозу кальция для борьбы с тетанией можно давать 3–4 раза в день или дозу 60–90 мг/кг разделить и вводить подкожно несколько раз в день. Дозы для подкожного введения кальция следует уменьшать, как при непрерывном введении кальция.

ТЕРАПИЯ ПОДОСТРОГО СОСТОЯНИЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Дополнительное назначение элементарного кальция производится orally (таблица 4) для гарантирования достаточной абсорбции кальция в кишечнике после активирующего действия метаболитов витамина D. Оральный кальций назначают в виде таблеток или суспензий, играет наиболее важную роль в начальный период лечения, особенно если у животного отмечается анорексия. Механизмы активного передвижения введенного в кишечник кальция при его низком потреблении находятся под контролем кальцитриола, а в случае большого потребления кальция происходит не зависящая от витамина D пассивная абсорбция кальция в кишечнике. Можно воспользоваться преимуществом пассивных механизмов для передвижения кальция в кишечнике до того, как витамин D будет оказывать там свое действие. Надлежащая пища содержит достаточное количество кальция для поддержания необходимого его уровня при лечении метаболитами витамина D у многих пациентов. Следовательно, оральный прием кальциевых солей можно во многих случаях уменьшить и прервать, когда применение метаболитов витамина D достигнет максимального эффекта.

Из кальциевых солей наиболее широко распространены для орального применения карбонат кальция, поскольку он содержит наибольший процент основного кальция и это количество кальция содержится в небольших таблетках. Степень ионизации кальция и биологиче-

ская ценность его при абсорбции зависят от конкретной кальциевой соли и условий внутри кишечника; поэтому совсем не просто определить содержание основного кальция в конкретной соли для орального приема. Оральный кальций обычно назначается в дозировке 25–50 мг/кг основного кальция в день, разделенной на несколько приемов. Оральный карбонат кальция выступает в кишечнике в качестве связующего вещества с фосфатами в дополнение к тому, что обеспечивает дополнительный кальций для абсорбции в кишечнике. Желательно продолжать лечение оральным карбонатом кальция из-за его действия в кишечнике по связыванию фосфатов, если уровень фосфора в сыворотке крови остается повышенным. Понижение концентрации фосфора в сыворотке крови приводит к увеличению эндогенного синтеза кальцитриола из-за ослабления фосфат-опосредованного подавления почечной тубулярной системы 1 α -гидроксилазы в почечных канальцах.

Препараты витамина D включают эргокальциферол, холекальциферол, дигидротахистерол, 25(ОН)-холекальциферол (кальцидиол), 1 α -гидроксихолекальциферол и 1,25-дигидроксихолекальциферол (таблица 5). Эргокальциферол, дигидротахистерол и кальцитриол наиболее часто применяются в ветеринарной медицине. Пациентам с первичным гипопаратиреозом или с непроходящей послеоперационной гипокальциемией необходимо длительное лечение некоторыми формами метаболитов витамина D.

Некоторые предпочитают эргокальциферол по причине его низкой стоимости, но он обладает рядом качеств, делающих его наименее привлекательным из всех кальциевых препаратов. Эргокальциферол и его непосредственный метаболит 25-гидроксиэргокальциферол обладают наименьшим рецепторным афферитетом (степень сродства антител к антигену) витамина D, и поэтому для усиления взаимодействия с данными рецепторами требуется принимать высокие дозы препарата. Кальцитриол примерно в 1000 раз эффективнее, чем его источник витамин D, и в 500 раз эффективнее своего предшественника кальцидиола (25-гидроксивитамин D) связывается с рецепторами натурального кальцитриола. Эргокальциферол прекрасно растворяется в жирах, и нужны недели для достижения максимального эффекта пополнения запасов организма; так же долго он выводится из организма. Поэтому после передозировки эргокальциферола наступает длительная гипокальциемия. Кроме того, имеются значительные индивидуальные вариации в дозах эргокальциферола, требуемых для достижения необходимого уровня кальция в сыворотке крови. Нагрузочные дозы сокращают время, необходимое для максимального действия кальция (см. таблицу 3).

Дигидротахистерол (DHT) является синтетическим аналогом витамина D, и его максимальное действие как препарата кальция находится между действием эргокальциферола и кальцитриола, так же как и период полувыведения его из организма. DHT обладает обеими 1 α - и 25-гидроксигруппами (после 25-гидроксиляции в печени), но в нем отсутствует 3 β -гидроксил, что сильно уменьшает эффективность 25-гидроксидигидротахистерола при связывании рецепторов. Требования по полярности и низкой дозировке DHT ограничивают его хранение в жиру по сравнению с эргокальциферолом. Токсичность от гипер-

кальциемии может быть продолжительной (до 30 дней). Некоторым пациентам требуются самые различные дозы для достижения необходимого уровня кальция. Нагрузочные дозы DHT также способствуют уменьшению времени для максимального действия кальция.

Кальцитриол является вариантом метаболита витамина D, который обладает кальциевым действием благодаря самому быстрому наступлению максимального действия и самому короткому периоду полувыведения из организма. Дозу кальцитриола чаще можно регулировать благодаря более «реальному» действию на содержание кальция в сыворотке крови. При возникновении гиперкальциемии возможно быстро уменьшить последующую дозу. Период полувыведения кальцитриола из крови равен 4–6 часам, в то время как период его биологического полувыведения составляет от 3 до 4 дней, что облегчает быстрое устранение гиперкальциемии в случае ее возникновения. Не было сообщений о нагрузочных дозах кальция при использовании кальцитриола для животных, но применение его кажется логичным при необходимости более быстрой коррекции уровня кальция. Рекомендовалась дозировка кальцитриола, равная 30–60 нг/кг в день; эта доза может быть удовлетворительной в качестве нагрузочной, но по нашему опыту она слишком высока при поддерживающей терапии в хронических случаях. Дозы кальцитриола в этих случаях составляют от 10 до 40 нг/кг в день, при средней дозе 10–20 нг/кг в день, и делятся пополам в течение дня. Мы применяли нагрузочные дозы 20–30 нг/кг в день в первые 3–4 дня и поддерживающие дозы 5–15 нг/кг в день для многих пациентов. Доза кальцитриола ежедневно делилась пополам для обеспечения поддерживающего действия на эпителий кишечника для передвижения кальция. Кальцитриол (Рокальтрол, *Hoffman-LaRoche*), имеется в продаже в капсулах 0,25- и 0,50-мг (250 и 500 нг на капсулу соответственно). Вероятно, может потребоваться изменение рецептуры кальцитриола в дозах, подходящих для животных различных размеров. Полезно будет выписывать кальцитриол в жидком виде, чтобы более точно можно было регулировать дозировку. Многие фармацевтические фирмы изменяют формулы препаратов для людей в ветеринарных целях и создают любые необходимые дозы кальцитриола.

При лечении людей с первичным гипопаратиреозом иногда применяются диуретики на основе тиазида для ослабления гиперкальциемии. Эти препараты особенно помогают людям, у которых гиперкальциемия продолжается, несмотря на то, что уровень кальция в сыворотке крови находится на нижней границе нормального диапазона. После начала применения тиазидов, вероятно, понадобится дальнейшее сокращение дозы метаболитов витамина D, поскольку уровень кальция будет повышаться благодаря регенерации кальция в почках. Влияние диуретиков-тиазидов на выделение кальция в моче спорно у собак и неизвестно у кошек.

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ И ОСЛОЖНЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ

В отдельных случаях у пациентов возникают периоды гипокальциемии и гиперкальциемии при начальных попытках изменения уровня кальция в сыворотке крови. Необходимо ежедневное измерение общего уровня кальция в сыворотке крови при начальной его стабилизации,

а затем будет достаточно еженедельных измерений уровня кальция в период поддерживающей терапии, до достижения и поддержания требуемого уровня. После этого животным с постоянным гипопаратиреозом рекомендуется производить эти измерения раз в три месяца. Будет лучше, если требуемый уровень кальция в сыворотке крови будет чуть ниже относительного диапазона, чем посередине или у верхней границы нормальной концентрации кальция. Это не только уменьшает вероятность развития гиперкальциемии, но также понижает степень гиперкальциурии, которая имеет место у пациентов с отсутствием действия ПТГ на почки. Поддержание несколько пониженного уровня кальция в сыворотке крови также является стимулом для развития гипертрофии оставшейся ткани околощитовидных желез у пациентов с послеоперационным гипопаратиреозом.

Необходимо постепенно изменять дозу метаболитов витамина D после оценки величины кальция в сыворотке крови. Следует убедиться в том, что прошло достаточно времени для наступления максимального действия кальция, прежде чем снова менять дозу. Время запаздывания этого действия меняется в зависимости от применяемого метаболита витамина D (см. таблицу 3). В большинстве случаев с уровнем кальция все еще ниже требуемого его уровня рекомендуется увеличение дозы на 10–20%. Пациентам с гиперкальциемией надо временно прекратить принимать метаболиты витамина D и препараты солей кальция. Дозы следует сокращать до тех пор, пока уровень кальция в сыворотке крови не снизится до уровня меньше относительного диапазона.

Гиперкальциемия является тяжелым побочным явлением, которое может привести к смерти животного или к хроническому повреждению почек, достаточно тяжелому для того, чтобы вызвать как острую, так и хроническую почечную недостаточность. Владельцы животных должны знать ранние признаки гиперкальциемии и обращаться к ветеринару для измерения кальция в сыворотке крови при подозрении на гиперкальциемию. Среди ее признаков, вероятно, известных владельцам животных, — полидипсия и полиурия, анорексия, рвота и депрессия. Животным с тяжелой гиперкальциемией требуется стационарное наблюдение с проведением инфузионной терапии, назначением фуросемида, стероидных препаратов и, возможно, на начальном этапе — введение бифосфонатов или калцитонина (см. следующую статью). Все пациенты с симптоматической гиперкальциемией, вызванной метаболитами витамина D, должны находиться на диете с ограничением кальция, поскольку гипервитаминоз D является формой гиперкальциемии, при которой повышенная абсорбция кальция в кишечнике значительно способствует развитию заболевания.

При лечении хронического гипопаратиреоза у собак и кошек не дается длительного прогноза по поводу качества и продолжительности их жизни. У животных с часто повторяющейся или длительной гиперкальциемией в процессе лечения прогноз неблагоприятный. Животные с поддержанием уровня кальция в требуемых пределах часто нормально живут в течение многих лет. По нашему опыту лечение пациентов с применением калцитриола легче и успешнее в достижении и поддержании уровней кальция в требуемом диапазоне, чем прежние терапевтические методы.

Такие заболевания, как гиперкальциурия, нефрокальциноз, уролитиаз и ослабление почечной функции, были отмечены у людей, проходивших лечение хронического гипопаратиреоза. Почти у 80% из тех, кто лечился 2 года и дольше, отмечалось пониженное выведение креатинина. Эти нарушения приписывались влиянию гиперкальциемии и гиперфосфатемии, а также гиперкальциурии, которая возникает при отсутствии полного кальций-удерживающего действия ПТГ на уровне почечного канальца. При отсутствии ПТГ кальциурия происходит с большей готовностью на всех уровнях концентрации кальция в сыворотке крови и становится особенно тяжелой при приближении концентрации кальция к нормальному уровню, при котором увеличивается фильтруемая кальциевая нагрузка. Нефрокальциноз, ослабление почечной функции и хроническая почечная недостаточность также предполагались у животных, принимавших длительное лечение от гипопаратиреоза, но опасность этих нарушений не подвергалась критической оценке.

Требуется большая осторожность, чтобы приспособить дозировку метаболитов витамина D для людей как к уровню кальция в сыворотке крови, так и к степени гиперкальциурии, достигаемой в ходе лечения. Поддержание слабо пониженного уровня кальция в сыворотке крови не гарантирует отсутствия гиперкальциурии. Наблюдение производится путем измерения миллимолярного выделения кальция с мочой в течение 24 часов или путем определения соотношения содержания кальция в моче к содержанию в ней креатинина. Основные направления по оценке степени гиперкальциурии у пациентов в ветеринарии находятся в разработке.

У животных с гипопаратиреозом, возникшим после операции, лечение метаболитами витамина D постепенно сводится на нет и затем прерывается, поскольку гипокальциемия обычно бывает временной. У большинства кошек восстанавливается нормальный уровень кальция в сыворотке крови через 2 недели после тиреоидэктомии. Хотя у некоторых на это может потребоваться целых 3 месяца. Собакам с гипокальциемией обычно требуется от 6 до 12 недель лечения после удаления опухоли околощитовидной железы. Мы обычно начинаем уменьшать дозу метаболитов витамина D в течение первого месяца после начала лечения. При значительном уменьшении кальция в сыворотке крови возвращаются к предыдущей дозе и снова пытаются уменьшить ее спустя 1–2 месяца. Если после снижения дозы метаболитов витамина D через 3 месяца не удастся поддерживать требуемый уровень кальция в сыворотке крови, гипопаратиреоз может перейти в хроническую форму.

Литература

- Berger B, Feldman EC: Primary hyperparathyroidism in dogs: 21 cases (1976-1986). *J Am Vet Assoc* 191:350, 1987. *Provides further detail about the development of hypocalcemia following surgical removal of parathyroid gland adenoma as treatment for primary hyperparathyroidism in dogs.*
- Birchard SJ, Peterson ME, Jacobson A: Surgical treatment of feline hyperthyroidism: Results of 85 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 20:705, 1984. *This is the original large series describing intracapsular techniques for surgical removal of thyroid glands and associated frequency of hypocalcemia and its duration.*

- Bruyette DS, Feldman EC: Primary hypoparathyroidism in the dog. *J Vet Intern Med* 2:7, 1988. *Further detail is provided about the diagnosis and treatment of primary hypoparathyroidism in the dog.*
- Feldman EC, Nelson RW: Hypocalcemia and primary hypoparathyroidism. In: Feldman EC, Nelson RS, eds: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 497-516. *Overview of hypocalcemia in general.*
- Kallet AJ, Richter KP, Feldman EC, et al: Primary hyperparathyroidism in cats: Seven cases (1984-1989). *J Am Vet Med Assoc* 199:1767, 1991. *Original case series of cats with hyperparathyroidism.*
- Peterson ME: Hypoparathyroidism. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy IX*. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp 1039-1045. *Good detail about the mechanisms of action of various vitamin D metabolites.*
- Welches CD, Scavelli TD, Matthiesen DT, et al: Occurrence of problems after three techniques of bilateral thyroidectomy in cats. *Vet Surg* 18:392, 1989. *Review of possible advantages of one surgical technique over another during treatment of hyperthyroidism in cats.*

Гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз у собак

ЭДУАРД К. ФЕЛДМАН

РИЧАРД У. НЕЛЬСОН

Гиперкальциемия — патология, выявляемая, как правило, при биохимическом анализе сыворотки крови. Нарушения, вызванные гиперкальциемией у собак, включают лимфосаркому, острую и хроническую почечную недостаточность, токсикоз витамина D, гипокортицизм, карциному апокринной железы анальной пазухи, множественную миелому, системный микоз и первичный гиперпаратиреоз (РНР). Изучение истории болезни, физический осмотр, общий клинический анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ сыворотки крови, рентгенологическое обследование органов грудной и брюшной полости, цитологические пробы и биопсия обычно дают достаточно данных для постановки диагноза. Предварительный диагноз РНР может быть подкреплён измерением концентрации гормона паращитовидной железы (РТН) в сыворотке крови, а для окончательного диагноза требуется гистологическое подтверждение иссечённой ткани паращитовидной железы. РНР является довольно распространённой причиной гиперкальциемии, и диагноз может быть неочевидным. Многочисленные стадии оценки состояния собаки, страдающей гиперкальциемией, не будут способствовать постановке окончательного диагноза, поскольку результаты анализов у собак с лимфосаркомой и с РНР могут быть похожи. Далее рассмотрены критерии диагностики собак с гиперкальциемией и РНР.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Поскольку гиперкальциемия почти всегда обнаруживается неожиданно, не будет ошибкой вторично сделать анализ крови для исключения лабораторной ошибки. По нашему опыту лабораторные ошибки встречаются чрезвычайно редко. При подтверждении гиперкальциемии ветеринарный врач должен рассмотреть признаки заболевания и историю болезни с владельцем собаки для обнаружения данных, не замеченных вначале. Наиболее предрасположены к заболеванию РНР собаки в возрасте

от 6 лет, любого пола. У собак с РНР, в отличие от животных со многими другими заболеваниями, вызывающими гиперкальциемию, болезнь проходит необычно. Клинические признаки довольно слабые и обычно включают полиурию и полидипсию, мышечную слабость, пониженную активность и усиление аппетита.

Исходя из истории болезни, можно попытаться дать объяснение гиперкальциемии, которая могла появиться, например, в результате возможного воздействия токсинов, содержащих витамин D (к ним относятся некоторые родентициды — средства для уничтожения грызунов); можно объяснить боль следствием литического повреждения костей (множественная миелома или опухоль молочной железы), трудности при приеме пищи — повреждением ротовой полости, вызванным почечной недостаточностью, а также характерны усиление и ослабление течения болезни, иногда наблюдаемые при гиперпаратиреозе. Для определения причины гиперкальциемии нужно также повторить физический осмотр. Надо провести пальпацию позвоночника и костей конечностей для определения наличия боли в костях и исследование молочной железы на наличие неоплазии, ротовой полости — на наличие резиновой челюсти или повреждений, характерных для почечной недостаточности, ректальной области — на наличие карциномы апокринной железы, частоты сердечных сокращений и пульса, характерных для нарушений, связанных с гипoadренокортицизмом, и периферических лимфатических узлов — на наличие их увеличений, связанных с лимфомой. У собак с РНР физический осмотр ничем не примечателен, околощитовидные железы пальпируются редко.

Следует провести тщательный общеклинический и биохимический анализ сыворотки крови и анализ мочи. Удельный вес мочи обычно составляет менее 1,020 у собак с гиперкальциемией и заболеваниями почек, гипoadренокортицизмом и гиперпаратиреозом. При этих нарушениях часто возникает инфекция мочевыводящих путей. Общий клинический анализ крови при РНР обычно

не дает никакой важной информации, в отличие от нормоцитарной нормохромной нерегенеративной анемии, распространенной при хронической почечной недостаточности, гипoadренкортицизме и различных неоплазиях (например, при лимфоме). Проводится также биохимический анализ сыворотки крови для оценки содержания азота мочевины крови, креатинина и концентрации фосфата в сыворотке крови, увеличение которых характерно при почечной недостаточности. Гиперкалиемия и гипонатриемия свойственны гипoadренкортицизму, гиперглобулинемии при миеломе; возможна патологическая активность ферментов печени, связанная с различными злокачественными новообразованиями. У собак с РНР обычно не бывает подобных патологий, за исключением небольшого количества животных, у которых наблюдается слабое увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови или азота мочевины крови, креатинина и фосфата. Для этой цели единственным дополнительным расходом будет повторное исследование уровня кальция в сыворотке крови.

Если изучение истории болезни, физический осмотр и имеющаяся база данных не помогли установить причину гиперкальциемии, следующим шагом диагностического исследования будет рентгенологическое исследование грудной полости. Первоначальная его цель заключается в оценке области краниального средостения для исключения присутствия лимфомы. При обнаружении лимфаденопатии выполняется биопсия для подтверждения диагноза лимфомы. Рентгенологическое исследование также позволяет исследовать легкие на наличие неоплазии или системных микозов, позвоночник и ребра — на наличие литических повреждений, вызванных неоплазией, и сердце — на наличие микрокардии, вызванной гипокортицизмом. Рентгеновские снимки у собак с РНР обычно без особенностей. Также производится оценка снимков брюшной полости, хотя предпочтительнее провести ультразвуковое исследование. Имеет смысл произвести оценку размеров и консистенции печени, селезенки, брыжеечных и сублюмбарных лимфатических узлов на наличие патологий, свидетельствующих о злокачественных новообразованиях (лимфомах). Диагностическая визуализация для оценки злокачественной опухоли (лимфомы) применяется при различных опухолях, расположенных в других органах, но другие опухоли, кроме лимфомы, при гиперкальциемии встречаются редко. По возможности необходимо проводить аспирацию или биопсию патологических участков с целью установления наличия или отсутствия неоплазии. Можно произвести оценку размеров и консистенции почек, хотя почечная недостаточность должна была быть исключена еще с помощью первичных анализов крови. У собак с РНР периодически встречается минерализация почек и у 30–40% бывают уrolиты. В остальном снимки брюшной полости мало чем примечательны. Если проведенные исследования не подтверждают другого диагноза, кроме РНР, подозрение на данное заболевание возрастает. Однако до подтверждения специфической причины гиперкальциемии никогда не следует исключать возможность лимфомы.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Для подтверждения диагноза РНР выполняются дополнительные анализы. Концентрация ионизированного

кальция в сыворотке крови значительно повышена у собак с РНР, в то время как у собак с почечной недостаточностью, вызванной гиперкальциемией, она часто бывает нормальной или пониженной. Возможно провести измерение концентрации РТН в сыворотке крови. Нормальная или повышенная концентрация подтверждает диагноз РНР у собак с гиперкальциемией, но без почечной недостаточности. У собак с почечной недостаточностью также может быть повышена концентрация РТН в сыворотке крови. Но основываясь на данных по почечным показателям, концентрации фосфата и ионизированного кальция в сыворотке крови (обычно от нормальной до пониженной) у собак с почечной недостаточностью и других данных можно дифференцировать РНР от почечной недостаточности. Концентрация протеинов, связанных с РТН, в сыворотке крови (РТНгР), увеличенная у собак с гиперкальциемией, чаще всего связана с лимфомой или карциномой апокринной железы анальной пазухи. Если точное объяснение гиперкальциемии остается неясным, мы рекомендуем в качестве последней меры реакцию на лечение. Перед назначением препаратов следует провести аспирацию или биопсию лимфатических узлов, селезенки и печени или сочетания этих органов для исключения лимфомы. Здесь уделяется особое внимание этому заболеванию, поскольку у некоторых собак данный диагноз трудно подтвердить. Кроме того, если собаку с лимфомой начать лечить глюкокортикоидами, то еще сложнее будет подтвердить диагноз.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ ТКАНИ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

При подтверждении диагноза РНР наиболее рентабельным и целесообразным для лечения пациента будет оперативное обследование области шеи. Патологическое изменение ткани околощитовидных желез с автономной секрецией не всегда заметно при оперативном доступе, но опытные хирурги обычно без труда обнаруживают ткань околощитовидных желез, являющуюся причиной гиперкальциемии. Патологическая аденома, карцинома околощитовидных желез или аденоматозная гиперплазированная ткань обычно обширнее и темнее, чем здоровая ткань околощитовидных желез. Хирургам полезно знать, с какой стороны шеи или конкретного места внутри одной стороны шеи существует вероятность нахождения опухоли или патологической ткани околощитовидных желез.

У людей обнаружение патологической ткани околощитовидных желез производится при помощи Tc-99m-Sestamibi ядерной скintiграфии. Имеются сообщения об успешном проведении скintiграфии двум собакам с РНР. Однако не везде можно сделать ядерную скintiграфию, результаты для собак с РНР неустойчивы, и стоимость подобной процедуры превышает цену операции в области шеи.

Привлекает внимание ультразвуковая эхография, поскольку она является широко доступным неинвазивным методом и довольно рентабельна. Ультразвуковая эхография, как любой диагностический метод, применяемый в ветеринарной медицине, проводится оператором, и его мастерством в большой степени определяется ценность исследования. По мере получения нужного оборудования, различных высокочастотных преобразователей и увеличения опыта специалистов по ультразвуковой эхо-

графии эта диагностическая аппаратура станет еще более эффективной. Более чем у 90% собак с РНР, которых мы исследовали с помощью ультразвуковой эхографии, была обнаружена масса, по своим размерам и местоположению соответствующая патологической ткани околощитовидной железы, определенной во время операции. В нашей клинике ультразвуковая эхография области шеи стала обычной частью диагностического обследования собак с гиперкальциемией.

Попытки определить часть шеи с патологической тканью околощитовидной железы с помощью селективных венозных проб и измерения концентрации РТН в сыворотке крови не дали удовлетворительных результатов. Венозный отток из околощитовидных желез происходит в яремные вены. Теоретически концентрация РТН в сыворотке крови, взятой из контралатеральной яремной вены и большого круга кровообращения (головной вены), должны быть аналогичными, а концентрация РТН в сыворотке крови со стороны патологической ткани околощитовидной железы будет увеличена. Производилось исследование концентрации РТН в сыворотке крови из обеих яремных вен и одной головной вены в группе собак с РНР. Четко не определялся явный градиент, выделяющий часть патологической околощитовидной ткани. Возможно, полученные результаты не соответствовали теории из-за того, что венозный отток крови происходил не так, как ожидалось, поскольку полученная кровь не находилась под участком оттока из околощитовидной железы в яремные вены или по какой-то иной причине. В любом случае данная процедура не доказала своей пользы.

НАЧАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Гиперкальциемия нарушает концентрационную канальцевую способность почек, уменьшает почечный кровоток и понижает уровень клубочковой фильтрации. Прогрессирующее нарушение деятельности почек, ведущее к азотемии и почечной канальцевой дегенерации, наиболее вероятно у животных с устойчивым увеличением уровня ионизированного кальция. Поэтому необходимо произвести целенаправленную и целесообразную клиническую и лабораторную оценку для сведения к минимуму задержки между первоначальным установлением гиперкальциемии и началом лечения. Тем временем показано лечение, понижающее уровень кальция в сыворотке крови. Такое лечение особенно важно для животных с азотемией или «увеличением» кальциево-фосфорного продукта (например, кальций $\times$ фосфор > 70). Но одна лишь тяжелая гиперкальциемия не является показанием для оперативного вмешательства. У некоторых собак с РНР в нашей группе общая концентрация кальция в сыворотке крови превышала 19 мг/дл, а концентрация ионизированного кальция превышала 2 ммол/л. У данных пациентов концентрация фосфата обычно была менее 3 мг/дл и продуктов — менее 60. У этих собак не было никаких клинических признаков гиперкальциемии, кроме полиурии, полидипсии и мышечной слабости, отличавшихся клинической стабильностью. А электрокардиограмма при данном состоянии была неинформативна.

При необходимости лечения вначале проводится инфузионная терапия для снижения кальция в сыво-

ротке крови и сохранения почечной перфузии. После взятия крови и мочи на анализ внутривенно вводится катетер и производится повторная гидратация пациента в течение 6–12 часов. Последующее увеличение объема жидкости путем внутривенного введения 0,9%-ного физиологического раствора способствует выделению кальция, и при введении объемов от 120 до 180 мл/кг в течение 24 часов начинается диурез физиологического раствора. Это лечение обычно сочетается с назначением петлевого диуретика фуросемида (2 мг/кг в/в через каждые 8 часов), который усиливает кальциурез. Для предупреждения ятрогенной гипокальциемии требуются внутривенные введения хлорида калия; на начальном этапе обычно бывает достаточно 16–20 мЭкв хлорида калия на 1 литр физиологического раствора. Эти общие меры снижают уровень кальция в сыворотке крови до необходимого диапазона, хотя гиперкальциемия может оказывать слабое действие на одних пациентов и совершенно неадекватное — на других.

В случае если вышеуказанные меры не окажут воздействия, могут понадобиться другие препараты для снижения уровня кальция в сыворотке крови. Эффективно такое действие оказывают глюкокортикостероиды. Преднизолон (2 мг/кг п/о или в/м через каждые 12 часов) увеличивает выведение кальция с мочой, уменьшает его абсорбцию в кишечнике и препятствует абсорбции кальция из костей. Глюкокортикостероиды оказывают частичную пользу при гиперкальциемии, вызванной злокачественной лимфомой, однако такое лечение не позволяет установить точный диагноз из-за уменьшения массы неопластических клеток, и его следует по возможности отменить до тех пор, пока не будет исключена возможность лимфомы. Рефракционную гиперкальциемию можно лечить митрамицином или кальцитонином (5 ед/кг в/м или п/к через каждые 8 часов). Это дорогие и более сложные виды лечения. Ветеринарные врачи, не имеющие опыта в использовании этих препаратов, должны вначале проконсультироваться с онкологом или терапевтом об особенностях лечения и вызываемых им побочных явлениях.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Лечение собак с предполагаемым РНР также служит для подтверждения диагноза. Рекомендуется полная диагностическая операция в области щитовидной железы, при которой хирург исследует обе стороны шеи, а также вентральную и дорсальную поверхности долей щитовидной железы. У большинства собак с РНР патологическая ткань околощитовидной железы является обособленной, более темной по цвету и большей по размерам, чем обычная ткань околощитовидной железы, и поэтому ее легко узнать и удалить. Патологическую ткань околощитовидной железы, как правило, по возможности удаляют, а щитовидную железу обычно удаляют наряду с патологической внутренней массой. При невозможности наблюдения массы околощитовидной железы и уверенности в правильности диагноза следует удалить один комплекс щитовидной/околощитовидной железы и провести его гистологический анализ. При наблюдении двух патологических околощитовидных желез надо удалить обе. Три или четыре патологические околощито-

видные железы представляют дилемму, и обычно одну из них оставляют на месте. Две, три или четыре патологические околощитовидные железы встречаются редко, и их наличие свидетельствует скорее о гиперплазии, чем об аденоме.

Если до операции концентрация кальция в сыворотке крови была выше 11,5 мг/дл, но менее 14,0 мг/дл, мы просто измеряем ее или концентрацию ионизированного кальция два раза в день в течение 5–7 дней после операции. Лечение витамином D назначается лишь в том случае, если концентрация кальция становится менее 8,0 мг/дл, ионизированного кальция — менее 0,85 ммол/л, или наблюдаются клинические признаки тетании (см. предыдущую статью). Если концентрация кальция в сыворотке крови до операции ≥ 15 мг/дл, после операции чаще возникает гипокальциемия, и мы начинаем лечение витамином D (дигидротахистерол; 0,03 мг/кг в день, в два приема, а затем постепенное уменьшение дозы в течение 2–6 месяцев) наутро после операции или непосредственно после нее. Измерение

кальция в сыворотке крови производится, как описано выше, а парентерально кальций назначается только в случае тетании или в неизбежных случаях.

Литература

- De Vries SE, Feldman EC, Nelson RW, et al: Primary parathyroid gland hyperplasia in dogs: Six cases (1982-1991). *J Am Vet Med Assoc* 202:1132, 1993. *Review of primary hyperparathyroidism caused by primary parathyroid gland hyperplasia.*
- Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 455-497. *A review of the causes, consequences, and treatment of hypercalcemia in dogs, focusing on primary hyperparathyroidism.*
- Torrence AG, Nachreiner R: Intact parathyroid hormone assay and total calcium concentration in the diagnosis of disorders of calcium metabolism in dogs. *J Vet Intern Med* 3:86, 1989. *Review of the causes for hypercalcemia and the use of PTH assay results for these conditions.*
- Wisner ER, Nyland TG, Feldman EC, et al: Ultrasonographic evaluation of parathyroid glands in hypercalcemic dogs. *Vet Radiol Ultr* 34:108, 1993. *A review of ultrasound examination of the neck in hypercalcemic dogs.*

Контроль за лечением сахарного диабета у собак и кошек

Кэти Л. КРЕНШОУ

Длительный контроль за собаками и кошками с диабетом сложен для ветеринарных врачей и расстраивает владельцев домашних животных. Диабет лучше всего поддается контролю путем частых измерений концентрации глюкозы в крови пациента в домашних условиях, однако такой метод контроля непрактичен для больных диабетом домашних животных. Поэтому обычно владельцы измеряют другие параметры. Также для большинства животных, больных диабетом, необходимо регулярное наблюдение врача. Ветеринарные врачи осуществляют длительный контроль за диабетом различными способами. В данной статье приведен обзор имеющихся методов контроля.

КОНТРОЛЬ ЗА ДИАБЕТОМ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

Наблюдение владельца за клиническими признаками диабета у своего питомца имеет особую ценность и позволяет произвести точную оценку состояния пациента. У животных, больных диабетом, потребление жидкости и мочеиспускание тесно связаны со степенью метаболического контроля. Большинство владельцев в состоянии точно определить эти клинические признаки. Несмотря на то, что у некоторых животных, больных диабетом, может отсутствовать полидипсия (при которой происходит потребление жидкости более 90 мл/кг в день для собак,

45 мл/кг в день — для кошек), потребление жидкости у них, так или иначе, гораздо выше нормы.

Владельцу также полезно внимательно следить за поведением животного, его аппетитом и степенью активности. По возможности необходимо взвешивать животное в домашних условиях раз в неделю или в две недели.

Тест на содержание глюкозы в моче многие ветеринарные врачи традиционно считают лучшим методом оценки инсулинотерапии при лечении больных диабетом животных в домашних условиях. Однако тест на содержание глюкозы в моче связан с определенными проблемами: (1) концентрация глюкозы в моче отражает содержание глюкозы в крови в период мочеобразования и не является показателем содержания глюкозы в крови после выхода мочи из организма и ее анализе; (2) порог выведения глюкозы из почек бывает различным у животных — от 175 до 220 мг/дл у собак и немного выше у кошек; (3) владелец часто не соглашается делать этот тест; (4) имеет место эффект Сомоджи; (5) имеют место ложноотрицательные и ложноположительные результаты. Но, несмотря на эти проблемы, анализ мочи может оказать помощь при контроле за диабетом, особенно если мочу исследовать ежедневно и чаще одного раза. Тест на содержание глюкозы в моче больше применяется как вспомогательное средство для контроля за содержанием глюкозы, чем как отдельный анализ мочи.

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПОВТОРНОЙ ПРОВЕРКИ

Ветеринарный врач должен проводить регулярное обследование домашних животных, страдающих диабетом. Полное физическое обследование, включая измерение веса тела и оценку домашних контрольных записей, у пациентов в стабильном состоянии должно производиться каждые 3–6 месяцев. Часто на ранних стадиях заболевания диабетом пациенты нуждаются в более частом наблюдении.

Анализ крови должен включать исследование гомеостаза глюкозы путем измерения содержания фруктозамина или гликозилированного гемоглобина в сыворотке крови, а также оценку общего состояния здоровья животного (то есть биохимический и клинический анализ крови). Необходимо сделать анализ мочи для определения содержания в ней глюкозы и кетонов. Животному с диабетом при хорошо контролируемом состоянии обычно нет необходимости выводить кривую содержания глюкозы.

Фруктозамин

Термин «фруктозамин» относится к альбуминам и другим белкам плазмы, которые соединились с сахарами (обычно глюкозой) путем неферментативной химической реакции — процесса под названием *гликозилирование*. Концентрация фруктозамина в сыворотке крови прямо пропорциональна концентрации в крови глюкозы измераемого в течение жизни белка клейковины (например, у людей — от 2 до 3 недель в случае альбуминов). Поэтому измерение концентрации фруктозамина в сыворотке крови позволяет оценить среднюю концентрацию глюкозы в крови у конкретного человека за предшествующие несколько недель. Хотя срок жизни альбуминов у кошек неизвестен, предполагается, что он такой же, как и у собак, то есть приблизительно 1–2 недели.

Измерение фруктозамина в сыворотке крови является быстрым, простым и экономичным методом, и этот анализ доказал свою пользу при оценке состояния собак и кошек, больных диабетом. Не так давно проведенные исследования говорят о том, что концентрация фруктозамина более объективно отражает метаболический контроль, чем спорадическое измерение содержания глюкозы в крови. Измерение фруктозамина в сыворотке крови должно осуществляться как часть первоначального диагностического обследования животного, больного диабетом, и его следует периодически проводить во время последующих обследований. Этот анализ особенно важен для кошек, поскольку концентрация фруктозамина у них не зависит от гипергликемии в стрессовом состоянии, которое обычно имеет место при взятии анализа крови. У кошек без диабета концентрация фруктозамина составляет, как правило, менее 400 ммол/л.

Гликозилированный гемоглобин

Неферментативное и необратимое соединение глюкозы с гемоглобином на срок жизни эритроцитов обычно считается классическим примером цикла гликозилирования и показывает среднюю концентрацию глюкозы в крови на время жизни эритроцитов (70 и 120 дней у кошек и собак соответственно). Главными проблемами, связанными с этим анализом, являются следующие: (1) недостаток универсальных стандартов ссылок для оценки гликозилированного гемоглобина у собак и кошек, (2) изредка встречается неправильная оценка концентрации, (3) ограничен-

ная доступность теста, (4) его дороговизна. Кроме того, данный анализ не является лучшим при длительном гликемическом контроле у кошек, поскольку у них гемоглобин и эритроциты обладают определенными особенностями, которые делают данный анализ недействительным у этих животных. У здоровых собак гликозилированный гемоглобин колеблется от 4 до 8% и может меняться в зависимости от используемого метода анализа и лаборатории. У собак, больных диабетом, который плохо поддается контролю, указанная величина гемоглобина превышает 10%.

Кривая глюкозы

При диабете, с трудом поддающемся контролю, требуется более обширное обследование, которое обычно включает серию анализов глюкозы в течение одного дня. При наличии проблем с регуляцией глюкозы в крови может также понадобиться кривая глюкозы, которая вычерчивается в течение 12–24 часов в условиях пребывания в больнице. Кривая глюкозы обычно выполняется по следующим причинам: (1) чтобы документально подтвердить передозировку инсулина (субклиническая или явная гипогликемия), (2) чтобы документально подтвердить резистентность к инсулину у пациентов, принимающих большие дозы инсулина (более 2 ЕД/кг за один прием), и (3) при повторном обследовании плохо поддающегося контролю диабета.

Кривая глюкозы, выполненная в домашних условиях — в естественном окружении животного, — будет более точно отражать действительный метаболизм глюкозы, чем кривая, выполненная в условиях ветклиники. Многие животные плохо едят в условиях стационара, находясь в состоянии испуга и стресса, особенно кошки. В некоторых случаях внутривенный катетер устанавливался в клинике, а сам анализ выполнялся в домашних условиях. Однако большинству животных приходится выводить кривую глюкозы в больнице. Режим животного должен быть по возможности как можно больше приближен к привычному, то есть надо стараться кормить его привычной пищей в привычном количестве в привычное время дня. По возможности владелец должен сам кормить животное, вводить инсулин и как можно скорее явиться в ветеринарную клинику для выведения кривой. Анализы следует брать через каждые 1–2 часа в течение 12–24 часов. Некоторым животным не нужно устанавливать постоянный внутривенный катетер, а достаточно брать пробы для анализа туберкулиновым шприцем с иглой малой величины (сахариметру крови требуется всего лишь одна капля крови для определения концентрации глюкозы). Результаты кривой глюкозы должны показать эффективность инсулина, самый низкий уровень глюкозы и длительность действия инсулина.

Эффективность действия инсулина оценивается по уменьшению концентрации глюкозы по отношению к дозе и типу назначаемого инсулина. В идеальном случае концентрация глюкозы должна составлять от 100 до 200 мг/дл на протяжении большей части дня, хотя многим владельцам больных диабетом животных и ветеринарным врачам удается регулировать уровень глюкозы, удерживая его в пределах от 100 до 300 мг/дл. Устранение клинических признаков, наблюдаемое владельцем, также является важным показателем эффективности инсулина, и оценка его должна производиться в сочетании с результатами кривой.

Если концентрация глюкозы не уменьшается в пределах допустимого диапазона и у животного имеются клинические признаки диабета, причинами могут быть следующие факторы: (1) слишком низкая доза инсулина, (2) владелец неправильно вводит инсулин, (3) инсулин может быть биологически неактивным (просроченным, инактивированным под действием тепла), (4) неподходящим может быть тип инсулина (инсулин длительного действия — например, ультраленте — действует слабее, чем инсулин промежуточного действия — например, ленте или НРН), и (5) имеются сопутствующие заболевания, вызывающие резистентность к инсулину.

Наиболее низкий уровень глюкозы (наиболее низкая концентрация глюкозы в крови) должен составлять примерно 75–100 мг/дл. Если концентрация глюкозы уменьшается до менее чем 65 мг/дл, животное подвергается опасности воздействия эффекта Сомоджи (гипогликемия вызывает выделение гормонов, повышающих уровень глюкозы, что приводит к гипергликемии), и дозировку инсулина приходится уменьшить. При уровне глюкозы более 120 мг/дл дозировку инсулина нужно увеличить, учитывая другие параметры, например, вес тела, устранение клинических признаков и концентрацию фруктозамина в сыворотке крови.

Если результаты кривой глюкозы показывают, что концентрация глюкозы в крови находится за пределами допустимого диапазона на протяжении большей части дня, необходимо изменить тип инсулина, дозировку или частоту введения. Обычно инсулин вводят как собакам, так и кошкам через каждые 12 часов (введение на начальном этапе инсулина промежуточного действия — например, НРН или ленте — через каждые 12 часов и у собак и у кошек дает хорошие результаты). Изредка у кошек можно добиться удовлетворительного контроля путем введения инсулина длительного действия — например, ультраленте — один раз в день.

Хотя кривая глюкозы теоретически может использоваться в качестве тестирования при диабете, плохо поддающемся контролю, процедура эта трудоемкая, и полученные результаты зависят от множества трудноконтролируемых факторов. Поэтому интерпретация этой кри-

вой является сложной и запутанной. Слишком нервные и агрессивные животные плохо переносят эту процедуру, и ее результаты в значительной степени зависят от степени стресса животного. Для таких животных альтернативным методом может быть анализ фруктозамина или гликозилированного гемоглобина.

Литература

- Crenshaw KL, Peterson ME, Heeb LA, et al: Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *J Vet Intern Med* 10:360, 1996. *Fructosamine is a meaningful test for diagnosis of diabetes, for differentiating diabetes from stress hyperglycemia, and for monitoring metabolic control in treated diabetic cats.*
- Dixon FJ, Maurer PH, Deichmiller MP: Half-lives of homologous serum albumins in several species. *Proc Soc Exp Biol Med* 83:287, 1953. *Describes half-life of albumin in animals.*
- Feldman EC, Nelson RW: Diabetes mellitus. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 339. *In-depth review of disease, therapy, complications, and monitoring.*
- Hasegawa S, Sako T, Takemura N, et al: Glycated hemoglobin fractions in normal and diabetic dogs measured by high performance liquid chromatography. *J Vet Med Sci* 53:65, 1991. *Review of glycosylated hemoglobin in dogs.*
- Hasegawa S, Sako T, Takemura N, et al: Glycated hemoglobin fractions in normal and diabetic cats measured by high performance liquid chromatography. *J Vet Med Sci* 54:789, 1992. *Review of glycosylated hemoglobin in cats.*
- Jensen AL: Serum fructosamine as a screening test for diabetes mellitus in non-healthy middle-aged to older dogs. *J Vet Med A* 41:480, 1994. *Fructosamine used as screening test for diabetes in older, non-healthy dogs.*
- Kaneko JJ, Kawamoto M, Heusner AA, et al: Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. *Am J Vet Res* 53:1797, 1992. *Study of fructosamine to evaluate glycemic control in diabetic cats.*
- Miller E: Long-term monitoring of the diabetic dog and cat: clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins. *Vet Clin North Am (Sm Anim Pract)* 25:571, 1995. *In-depth review of long-term monitoring.*
- Reusch CE, Liehs MR, Hoyer M, et al: Fructosamine: A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *J Vet Intern Med* 7:177, 1993. *Fructosamine is a valuable parameter for diagnosis and metabolic control of diabetes in dogs and cats.*

Лечение инсулин-независимого сахарного диабета у кошек с помощью оральных гипогликемических препаратов

ДЕБОРА С. ГРЕКО

Сахарный диабет (DM) является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний у кошек. Островковый амилоидный полипептид — это не так давно открытый протеин, участвующий в патогенезе инсулин-не-

зависимого сахарного диабета у кошек (NIDDM). Большинство кошек с DM, по всей вероятности, страдают NIDDM; однако к моменту появления клинических признаков болезнь часто прогрессирует до такой степени, что

Таблица 1. Пероральные гипогликемические препараты

Препарат	Доза	Частота применения	Побочные эффекты	Механизм действия
Глипизид (Глюкотрол)	2,5–5 мг (К)*	2–3 раза в день, п/о	Гепатотоксичность, гипогликемия, рвота	Повышает выделение инсулина и чувствительность См. выше
Глимеперид (Амарил)	1–4 мг (Ч)	1 раз в сутки (Ч)	Те же симптомы, что и выше, но возникают реже	
Метформин (Глюкофаж)	Неизвестна (К) 500–750 мг (Ч)	Неизвестна (К) 2 раза в день (Ч)	Анорексия, рвота	Уменьшает выработку глюкозы печенью
Прекоза (Акарбоза)	Неизвестна (К) 50 мг (Ч)	Неизвестна (К)		Ингибитор альфа1-глюкозидазы, замедляет всасывание глюкозы в кишечнике
	12,5–25 мг (К)	2–3 раза в день во время еды	Метеоризм, диарея	
Троглитазон	200–400 мг (Ч) Неизвестна (К)	1 раз в сутки	Слегка понижает уровень лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина	Повышает рецепторную чувствительность к инсулину
Хром	1,000 мг (Ч) Неизвестна (К)	1 раз в сутки	Не установлены	Повышает рецепторную чувствительность к инсулину
Ванадий	0,2 мг/кг в день	1 раз в сутки с пищей или водой	Анорексия, рвота	Повышает рецепторную чувствительность к инсулину

Ч — для человека; К — для кошки.

запасы инсулина истощаются. Вызываемые NIDDM физиологические нарушения определяют подход к лечению. Первоначальные физиологические нарушения при NIDDM следующие: увеличение выработки глюкозы в печени; рецепторная и пострецепторная резистентность к инсулину; нарушение выделения инсулина. Лечение NIDDM направлено на уменьшение физиологических нарушений NIDDM путем снижения выработки глюкозы в печени и всасывания глюкозы из кишечника, увеличения периферической чувствительности к инсулину и увеличения выделения инсулина поджелудочной железой. В данной статье рассмотрено лечение NIDDM у кошек с точки зрения физиологического подхода.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫМИ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ПРИ ИНСУЛИН-НЕЗАВИСИМОМ ДИАБЕТЕ

Терапевтические цели при лечении кошек, страдающих NIDDM, включают уменьшение вызванных диабетом метаболических нарушений и продление жизни. Этих целей трудно добиться у кошек с NIDDM из-за широкого клинического спектра дисфункций инсулоцитов. Однако при NIDDM имеется большой выбор вариантов лечения. Например, можно применять только диету или диету в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами.

Людей, больных диабетом, в зависимости от функций бета-клеток можно разделить на три лечебные группы: (1) пациенты, которым требуется экзогенный инсулин для контроля за гипергликемией (диабет типа I); (2) пациенты, которым требуется только соблюдение диеты из-за достаточного запаса инсулоцитов и чувствительности к инсулину для поддержания относительно нормального уровня глюкозы и (3) пациенты с достаточным запасом инсулоцитов и чувствительностью к инсулину, чтобы реагировать на пероральные гипогликемические препараты. Пациенты с NIDDM (диабет типа II) часто подразделяются в зависимости от функций их бета-клеток, на основании провокационного тестирования. У кошек подобное подразделение почти невозможно до лечения; поэтому врач должен учитывать реакцию пациентов на пероральные гипогликемические препараты, чтобы решить, в достаточной ли степени функционируют у кошки бета-клетки и можно ли ее лечить пероральными гипогликемическими препаратами.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: ПОКАЗАНИЯ

Пероральные гипогликемические препараты включают производные сульфонилмочевины (глипизид, глибурид, глимеперид), бигуаниды (метформин), тиазолидиндионы (троглитазон), ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза) и переходные металлы (хром, ванадий) (см. таблицу 1). Принцип действия большей части пероральных гипогликемических препаратов основан либо на увеличении выделения инсулина, либо на уменьшении резистентности к инсулину, всасывания глюкозы или выработки глюкозы в печени (схема 1). Показаниями для лечения кошек пероральными гипогликемическими препаратами являются нормальный или увеличенный вес тела, недостаток кетонов, вероятность диабета типа II при отсутствии основного заболевания (панкреатит, опухоль поджелудочной железы) и желание владельца давать животному пероральные препараты вместо введения их в форме инъекций.

Препараты, увеличивающие выделение инсулина

Механизм действия производных сульфонилмочевины заключается в увеличении выделения инсулина и уменьшении резистентности к инсулину; однако, некоторые из указанных препаратов также вызывают увеличение образования глюкозы в печени. У людей, подвергавшихся терапии препаратами сульфонилмочевины, это приводит к поздней гиперинсулинемии, увеличению веса и атеросклерозу. Вызывая выделение инсулина, производные сульфонилмочевины способствуют развитию амилоидоза поджелудочной железы и поэтому увеличивают опасность длительных осложнений, вызываемых диабетом. Для кошек при лечении DM с успехом применяется глипизид с дозировкой 2,5–5 мг 2 раза в день. Принцип контроля и наблюдения за кошками при лечении глипизидом показан на рис. 2. Побочные эффекты при назначении оральных гипогликемических препаратов включают выраженную гипогликемию (у кошек встречается редко), холестатический гепатит и рвоту. Желудочно-кишечные побочные эффекты, имеющие место у кошек при лечении глипизидом примерно в 15% случаев, проходят, если давать его с кормом. Автор имел неудачный опыт лечения глипизидом как пероральным гипогликемическим препаратом. Однако он может быть связан скорее с

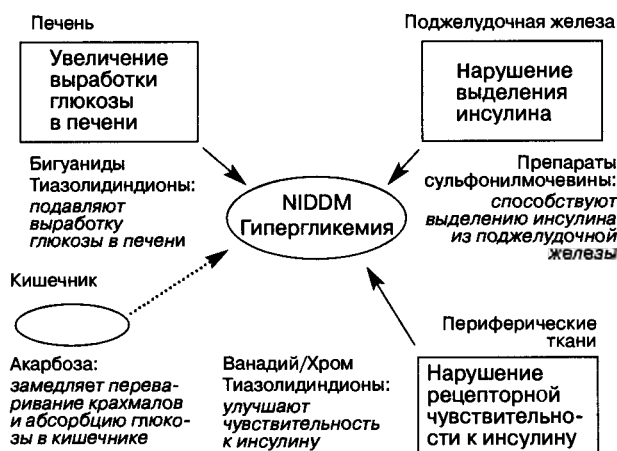


Схема 1. Физиологические нарушения, способствующие гипергликемии при NIDDM у людей и кошек, и участок действия отдельных пероральных гипогликемических препаратов

неправильным выбором пациента, чем с недостатком самого препарата. Кошки на ранней стадии диабета типа II с наибольшей вероятностью реагируют на любой оральный гипогликемический препарат. Поэтому следует делать упор на определении кошек с NIDDM на ранней стадии развития заболевания. Для лечения людей, больных диабетом, не так давно появился новый препарат сульфонилмочевины — глимеперид (Амарил). Он дает меньше побочных эффектов и не так быстро приводит к гиперинсулинемии, как глипизид.

Препараты, препятствующие выделению глюкозы из печени

Метформин принадлежит к бигуанидной группе пероральных гипогликемических препаратов. Эти препараты препятствуют выделению глюкозы из печени и улучшают периферическую чувствительность к инсулину. Бигуаниды можно использовать отдельно или в сочетании с другими оральными гипогликемическими препаратами при лечении сахарного диабета (DM) типа II у людей. Одно из преимуществ бигуанидов заключается в том, что

они не способствуют выделению инсулина; следовательно, при использовании метформина в качестве единственного средства лечения существует малая возможность для развития гипогликемии. Более того, метформин не усиливает отложение амилоидов в поджелудочной железе. В недавнем обширном рандомизированном двойном слепом исследовании, проводимом в параллельных группах, пациенты с NIDDM подвергались лечению метформином или плацебо. По сравнению с пациентами в группе плацебо, в группе, где пациентов лечили метформином, наблюдались более низкие средняя концентрация глюкозы в плазме крови и величина гликозилированного гемоглобина натощак. Побочные эффекты при приеме бигуанидов включают молочный ацидоз и желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота и диарея. Противопоказаниями для лечения метформином людей и предположительно кошек являются сопутствующие почечные заболевания, нарушения функции печени и заболевания сердца. Опыт применения этого препарата при лечении NIDDM у кошек ограничен. Автор проводил лечение двух кошек и не наблюдал изменений в концентрации глюкозы в крови при пероральном приеме препарата два раза в день с дозировкой от 125 до 250 мг. Высокая доза (250 мг) вызывала тяжелые желудочно-кишечные нарушения, в том числе рвоту и диарею.

Препараты, нарушающие абсорбцию глюкозы в кишечнике

Ингибиторы альфа-глюкозидазы нарушают абсорбцию глюкозы в кишечнике, уменьшая переваривание клетчатки и таким образом — выработку глюкозы из пищи. Эти препараты первоначально были разработаны как блокаторы углеводов для борьбы с лишним весом у людей и применялись для лечения кошек с лишним весом, страдающих диабетом. Акарбоза применялась в качестве первоначальной терапии у тучных пациентов, предрасположенных к диабету, страдающих резистентностью к инсулину, или в качестве вспомогательной терапии вместе с препаратами сульфонилмочевины или бегуанидами, чтобы усилить действие гипогликемических препаратов у пациентов, страдающих сахарным диабетом. Побочные эффекты при больших дозах включают метеоризм и диа-

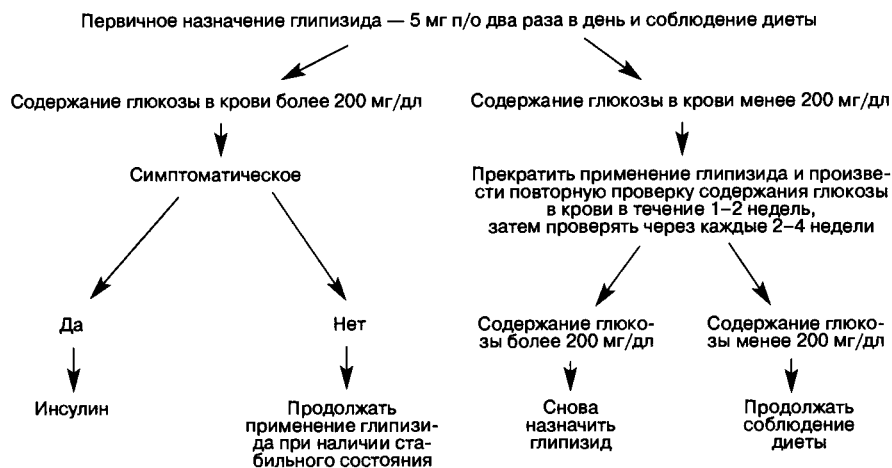


Рис. 2. Алгоритм назначения глипизид. (Из статьи Ford SL: NIDDM in the cat: Treatment with the oral hypoglycemic medication glipizide. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25[3]:611, 1995, с разрешения автора.)

рею. Одним из преимуществ этих препаратов является то, что они не абсорбируются организмом системно и могут применяться в сочетании с другими пероральными гипогликемическими препаратами. Они не показаны пациентам с низким и нормальным весом тела, так как оказывают действие на питание. Автор имел ограниченный опыт применения акарбозы при дозировке от 1/4 до 1/2 таблетки для кошки на один прием вместе с едой; побочные эффекты более распространены при высоких дозировках: это полуоформленный стул или в некоторых случаях явная диарея. Акарбоза слабо снижает концентрацию глюкозы в крови, доводя ее до уровня 250–350 мг/дл.

Препараты, усиливающие периферическую чувствительность к инсулину

Новым классом пероральных гипогликемических препаратов, привлекающих внимание в медицине, являются соединения тиазолидиндиона. Данные препараты облегчают действие инсулина в скелетных мышцах и жировой ткани. Хотя точный механизм их действия неизвестен, тиазолидиндионы облегчают устранение инсулин-зависимой глюкозы и препятствуют выходу глюкозы из печени путем уменьшения глюконеогенеза и гликогенолиза. Кроме того, тиазолидиндионы доказали свое положительное действие на нарушения липидного обмена, вызванные NIDDM. Троглитазон является соединением тиазолидиндиона, который нашел свое клиническое применение у людей с NIDDM. Некоторые авторы высказали предположение, что применение данного препарата на начальном этапе NIDDM замедляет его развитие. Побочные эффекты троглитазона незначительны и включают временное слабое уменьшение лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина. Никаких гипогликемических реакций не наблюдалось. Автор пока не имеет опыта в применении данных соединений на кошках.

Соединения с содержанием ванадия и хрома доказали свои обширные инсулиноподобные свойства, когда их давали вместе с питьевой водой мышам с вызванным экспериментальным путем сахарным диабетом (типа I и II). Исследование, проведенное Отделом сельского хозяйства со 180 пациентами, страдающими NIDDM, установило, что прием 1,000 мг пиколината хрома один раз в день привело к улучшению классических признаков диабета и нормализации уровня гемоглобина A1c в крови. При диабете типа I количество ванадия уменьшается, но не устраняется потребность в инсулине. При диабете типа II постоянное подавление уровня глюкозы в крови достигается с помощью ванадия. Исследования документально подтвердили восстановление выделения инсулина у пациентов с диабетом типа II, которых лечили ванадием, что говорит об анулировании «токсичности глюкозы» и прогрессировании заболевания. Пероральное применение ванадата вызывает заметное и устойчивое улучшение гомеостаза глюкозы при NIDDM благодаря оказанию инсулиноподобного действия на периферические ткани; более того, ванадий препятствует истощению запасов инсулина в поджелудочной железе. Проводятся исследования соединений ванадия в качестве инсулиноподобных препаратов на людях для применения их в будущем для лечения диабета типа II.

Несмотря на то, что пероральное назначение ванадия и соединений хрома оказывает эффективное действие на понижение уровня глюкозы в крови, точный механизм

действия ванадия неизвестен. Настоящие исследования показывают, что ванадий обходит инсулиновый рецептор и активизирует метаболизм глюкозы внутри клетки. Действуя на пострецепторном участке, ванадий является идеальным видом лечения при сахарном диабете типа II, который возникает из-за недостатка рецепторной чувствительности к инсулину. В отличие от инсулина, ванадий и хром не понижают концентрацию глюкозы в крови у здоровых животных.

Исследования, проводимые в нашей лаборатории, показывают, что небольшие дозы (0,2 мг/кг в день) ванадия уменьшают концентрацию глюкозы в крови и фруктозамина в сыворотке крови и облегчают признаки диабета (полидипсия, полиурия) у кошек на начальной стадии сахарного диабета типа II. Побочные эффекты включают анорексию и рвоту на начальном этапе, однако у многих кошек не бывает побочных эффектов при повторном назначении ванадия. Длительная токсичность ванадия связана с накоплением этого металла в органах (кости, почки, печень, жировая ткань и поджелудочная железа). Мы наблюдали острую почечную недостаточность (содержание азота мочевины крови более 100 мг/дл, креатинина — более 12 мг/дл) у одного из пациентов после 1 года лечения ванадием; однако после прекращения приема данного металла у кошки восстановилась почечная функция (содержание азота мочевины крови менее 40 мг/дл, креатинина — менее 3 мг/дл). Люди принимают ванадий в виде раствора в соке, а хром — в виде таблеток; однако у кошек ванадий лучше переваривается при приеме его с пищей, чем с водой.

СОВМЕСТИМОСТЬ ИНСУЛИНА И ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Некоторым больным диабетом кошкам может понадобиться переход от инсулиновой терапии к пероральным гипогликемическим препаратам и наоборот. Если кошка особенно чувствительна к инсулину или у нее наблюдается временный диабет из-за устранения токсичности глюкозы, следует подумать о переходе к пероральному гипогликемическому препарату. И наоборот, если кошку лечат пероральными гипогликемическими препаратами, и у нее развивается кетоз, следует перейти к инсулинотерапии. Препараты, которые нарушают абсорбцию глюкозы из кишечника (акарбоза) или увеличивают чувствительность к инсулину (ванадий, метформин, троглитазон), можно сочетать с инсулином для улучшения контроля за глюкозой. Ванадий доказал свою пользу в сочетании с инсулином в опытах на крысах и мышках, больных IDDM. В случае лабильного диабета, при котором слегка возрастающие дозы инсулина могут ускорить гипогликемию, добавление препарата, усиливающего действие инсулина, приводит к уменьшению дозы инсулина, требуемому для достижения эугликемии. Для больных людей акарбоза и метформин обычно применяются в сочетании с инсулином и другими пероральными гипогликемическими препаратами (производными сульфонилмочевины), вызывающими выделение инсулина. Следует соблюдать осторожность при сочетании любого перорального гипогликемического препарата с инсулином, поскольку могут возникнуть гипогликемические реакции, и нужен большой опыт, чтобы давать твердые рекомендации.

КОНТРОЛЬ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ КОШЕК ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Методы проведения длительного гликемического контроля, очевидно, являются лучшими показателями реакции на лечение пероральными гипогликемическими препаратами, чем капельные определения глюкозы или кривые содержания глюкозы в крови. Автор предпочитает контроль за устранением клинических признаков ДМ, таких как полидипсия, полиурия и концентрация фруктозамина в сыворотке крови у кошек после лечения пероральными гипогликемическими препаратами. При поддержании умеренного и хорошего длительного контроля за гипергликемией устойчивой является концентрация фруктозамина в сыворотке крови менее 450 мг/дл. Вес тела при этом увеличивается или остается стабильным, а полидипсия и полиурия должны пройти после эффективного лечения пероральными гипогликемическими препаратами.

Литература

- Berkowitz K, Peters R, Kjos SL, et al: Effect of troglitazone on insulin sensitivity and pancreatic beta-cell function in women at high risk for NIDDM. *Diabetes* 45:1572, 1996. *Large clinical study of troglitazone treatment in women at high risk for NIDDM; few side effects observed in the treated group.*
- Brichard SM, Pottier AM, Henquin JC: Long term improvement of glucose homeostasis by vanadate in obese hyperinsulinemic fa/fa rats. *Endocrinology* 125:2510, 1989. *Early work on the use of vanadium compounds in a model of type II diabetes in rats.*
- Cam MC, Pederson RA, Brownsey RW, et al: Long-term effectiveness of oral vanadyl sulphate in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 36:218, 1993. *Long-term study of glucose control by vanadium in rats with experimentally induced type I diabetes mellitus.*
- DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333:541, 1995. *Large controlled clinical trial in humans comparing placebo and metformin or placebo and metformin combined with sulfonylureas.*
- Ford S: NIDDM in the cat: Treatment with the oral hypoglycemic medication, glipizide. *Vet Clin North Am Sm Anim Pract* 25:599, 1995. *Review of the use of glipizide in cats.*
- Kahn CR, Shechter Y: Insulin, oral hypoglycemic agents and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Goodman Gilman A, Rail TW, et al, eds: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990, pp 1463-1495. *Basic pharmacology, side effects, and clinical use of oral hypoglycemic agents in humans.*
- Saltiel AR, Olefsky JM: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 45:1661, 1996. *Excellent recent review of thiazolidinedione drug family: possible uses in diabetes and other diseases. Shechter Y: Insulin-mimetic effects of vanadate: Possible implications for future treatment of diabetes. Diabetes* 39:1, 1990. *Review of the insulin-like effects of vanadium.*
- Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus. In: Wilson JD, Foster DW, eds: *Textbook of Endocrinology*, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985, pp 1062-1064. *Textbook chapter on the treatment of NIDDM in humans.*

Осложнения при инсулинотерапии сахарного диабета

Ричард В. Нельсон

Эдуард К. Фелдман

ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемия является распространенным осложнением при лечении инсулином. Ее симптомы чаще всего возникают после скачкообразных увеличений дозы инсулина, при чрезмерном наложении действия инсулина у собак и кошек, получавших инсулин дважды в день, во время необычно сильной нагрузки, после продолжительного отсутствия аппетита, а также у кошек, проходивших лечение инсулином, которые затем стали инсулин-независимыми. В этих ситуациях тяжелая гипогликемия может возникнуть до того, как диabetогенные гормоны (то есть глюкагон, кортизол, эпинефрин и гормон роста) смогут компенсировать и вернуть низкую концентрацию глюкозы в крови. Признаками гипогликемии являются сонливость, слабость, опущенная голова, атаксия и припадки. Возникновение клинических признаков зависит от темпа уменьшения глюкозы в крови, а также от тяжести гипогликемии. Лечение заключается в пероральном введении глюкозы с кормом или сладкой водой, или путем введе-

ния ее внутривенно. Лечение инсулином следует возобновить, как только будет отмечена глюкозурия или гипергликемия, или и то и другое. При возникновении признаков гипогликемии требуется коррекция дозы инсулина. Владелец надо проинструктировать по поводу снижения дозы инсулина на 25–50%, затем следует продолжать давать животному указанную дозу в течение 2–3 дней, после чего снова показать собаку или кошку ветеринарному врачу для оценки серийного определения глюкозы в крови.

Упорная эугликемия после гипогликемии

Гипергликемия и глюкозурия могут повторно возникнуть только на 2–5-й день после гипогликемии. У некоторых больных диабетом собак и кошек гиперинсулинемия, вызванная чрезмерной передозировкой инсулина или слишком частым введением инсулина и последующим накоплением его в крови, предупреждает рецидив гипергликемии. Нарушение контррегуляции глюкозы

может также способствовать длительной гипогликемии. Выделение генных гормонов, особенно эпинефрина и глюкагона, стимулирует выделение глюкозы из печени и предотвращает тяжелую гипогликемию. Нарушение контррегуляторной реакции на гипогликемию было обнаружено через год после постановки у людей диагноза инсулин-зависимого сахарного диабета. Как следствие этого, когда концентрация глюкозы в крови достигнет 60 мг/дл, организм не будет оказывать компенсирующего действия на увеличение глюкозы в крови, и возникнет длительная гипогликемия. Нарушение контррегуляторной реакции на гипогликемию было также отмечено у собак с инсулин-зависимым сахарным диабетом. У собак с нарушением контррегуляторной реакции возникало больше проблем с гипогликемией, чем у собак с ненарушенной реакцией. Данное условие следует иметь в виду, когда речь идет о собаке или кошке, страдающих диабетом, которые особенно чувствительны к малым дозам инсулина, или с проблемами длительной гипогликемии после введения обычной дозы инсулина.

Временный клинический сахарный диабет

При неспособности гипергликемии в течение недели вернуться к гипогликемии проявляются временные клинические признаки сахарного диабета. Данное состояние возникает примерно у 20% больных диабетом кошек после лечения, но редко встречается у больных диабетом собак и обычно связывается с окончанием диэструса у крыс. У кошек (и предположительно у собак) с временными клиническими признаками диабета наблюдаются патологические признаки панкреатических островков и нарушение способности выделения инсулина. Субклинический диабет становится клиническим, когда функция бета-клеток подвергается давлению со стороны сопутствующих антагонистических инсулиновых препаратов или какого-то заболевания. Эугликемия и субклинические признаки могут восстановиться после уменьшения гипергликемии с помощью инсулинотерапии и лечения сопутствующих антагонистических инсулиновых нарушений.

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ

Возобновление или устойчивость клинических признаков (сонливости, полиурии, полидипсии, полифагии, потери в весе) является, очевидно, наиболее распространенным осложнением после инсулинотерапии у больных диабетом собак и кошек. Возобновление или устойчивость клинических признаков обычно бывают вызваны неправильной техникой введения инсулина владельцем, а также типом применяемого инсулина, дозировкой, видом и частотой введения или реакцией на инсулин, связанной с сопутствующими воспалительными, инфекционными, неопластическими или гормональными нарушениями (то есть резистентностью к инсулину).

Проблемы, связанные с техникой введения и активностью инсулина

Надо исключить проблемы, связанные с активностью инсулина и техникой его введения, перед тем как инсулинотерапия будет отрегулирована и будет проводиться диагностическая оценка сопутствующих воспалительных, инфекционных, неопластических и гормональных нарушений. При невозможности ввести нужную дозу биоло-

гически активного инсулина может возникнуть состояние, близкое к резистентности к инсулину, из-за недостаточного его введения. Подобная недостаточная дозировка может произойти в результате введения биологически неактивного инсулина (то есть просроченного, перегретого, перемешанного путем встряхивания), введения разведенного инсулина, использования непригодных для данной концентрации инсулина шприцов (например, шприца на 100 ед. с 40 ед. инсулина) или неправильного введения инсулина (например, неверного считывания показаний со шприца, неправильной техники инъекций или выбора участка для инъекции). Избежать этих проблем можно, если внимательно следить за техникой введения владельцем инсулина; нужно, чтобы врач вводил свежий, неразведенный инсулин и измерял концентрацию глюкозы в крови несколько раз в течение дня. В зависимости от результатов концентрации глюкозы в крови надлежит проводить изменения в инсулинотерапии, чтобы исключить причины возникновения резистентности к инсулину.

Передозировка инсулина и контррегуляция глюкозы

Повышенная дозировка инсулина может вызвать открытую гипогликемию, контррегуляцию глюкозы (эффект Сомоджи) или резистентность к инсулину. Эффект Сомоджи происходит в результате нормальной физиологической реакции на неминимую гипогликемию, вызванную повышенной дозой инсулина. При уменьшении концентрации глюкозы в крови до менее 65 мг/дл или быстром падении концентрации глюкозы в крови, независимо от низшего уровня глюкозы, вызываемые непосредственной гипогликемией стимуляция гликогенолиза в печени и выделение диabetогенных гормонов (преимущественно эпинефрина и глюкагона) увеличивают концентрацию глюкозы в крови, сводят к минимуму признаки гипогликемии и вызывают заметную гипергликемию на протяжении 12 часов контррегуляции глюкозы. Для постановки диагноза вызванной инсулином гипергликемии требуется демонстрация гипогликемии (менее 65 мг/дл), за которой следует гипергликемия (более 300 мг/дл) в течение 24 часов после введения инсулина. Лечение состоит в уменьшении дозы инсулина. При получении больной диабетом собакой или кошкой допустимой дозы инсулина (то есть $\leq 1,5$ ЕД/кг для собак и ≤ 5 ЕД/кг для кошек) дозу инсулина нужно снизить на 10–25%. Если собака или кошка принимает большое количество инсулина (например, более 2,2 ед/кг), необходимо снова начать гликемическую коррекцию с использованием дозы инсулина, рекомендованной для начального контроля за диабетом у больных собак и кошек. Гликемическое действие новой дозы инсулина следует оценивать через 7–10 дней после начала ее введения и производить ее коррекцию.

Выделение диabetогенных гормонов при эффекте Сомоджи вызывает резистентность к инсулину, которая может продлиться от 24 до 72 часов после гипогликемического осложнения. При оценке целой серии концентраций глюкозы в крови во время гипогликемии устанавливается эффект Сомоджи, и дозировка инсулина соответственно снижается. Однако если контроль за концентрацией глюкозы в крови производится после выделения диabetогенных гормонов, может быть диагностирована резистент-

ность к инсулину и увеличена дозировка инсулина, что еще больше усилит эффект Сомоджи. Если в цикле истории болезни наблюдаются 1–2 дня хорошего гликемического контроля, после чего следуют несколько дней плохого контроля, возникает подозрение, что резистентность к инсулину вызвана контррегуляцией глюкозы. Для постановки диагноза потребуются несколько дней госпитализации и несколько серий кривых содержания глюкозы в крови. Применяемый нами альтернативный подход состоит в произвольном уменьшении дозы инсулина и оценке владельцем животного его реакции (основываясь на клинических признаках) в течение последующих 2–5 дней. Если клинические признаки диабета ухудшаются после уменьшения дозы инсулина, следует предположить другую причину резистентности к инсулину. Однако если владелец сообщает об отсутствии изменений или улучшении клинических признаков, надо продолжать постепенное уменьшать дозу инсулина.

Кратковременность действия инсулина

У многих больных диабетом собак и кошек продолжительность действия инсулина промежуточного и длительного действия значительно меньше 24 часов. В результате ежедневно на продолжительное время возникает гипергликемия (> 250 мг/дл). Подобная гипергликемия может начаться через 6 часов после введения инсулина. Владельцы таких животных обычно жалуются на продолжающуюся вечернюю полиурию и полидипсию или потерю в весе. Диагноз кратковременности действия инсулина ставится на основании демонстрации гипергликемии (> 250 мг/дл) в течение 18 и менее часов после инъекции инсулина, при этом наиболее низкая концентрация глюкозы поддерживается более 80 мг/дл. Для постановки диагноза врач должен произвести оценку многочисленных концентраций глюкозы в крови на протяжении дня. Одного или двух определений концентрации глюкозы в крови в течение дня недостаточно для решения данной проблемы. Лечение состоит в изменении типа инсулина или частоты инъекций, или и того и другого.

Неадекватная абсорбция инсулина

Подкожное введение инсулина не гарантирует абсорбцию инсулина в кровь для последующего взаимодействия с инсулиновыми рецепторами. У больных диабетом кошек, принимающих инсулин ультраленте, наиболее часто наблюдается медленная или неадекватная абсорбция введенного подкожно инсулина. Инсулин ультраленте является инсулином длительного действия, который характеризуется медленным началом и большой длительностью действия. Приблизительно у 20% кошек, наблюдаемых в нашей практике, инсулин ультраленте абсорбируется из подкожного слоя слишком медленно для того, чтобы оказывать нужное действие в достижении допустимого гликемического контроля. У этих кошек концентрация глюкозы в крови уменьшается лишь через 6–10 часов после инъекции или (еще чаще) концентрация глюкозы в крови уменьшается минимально, несмотря на дозы инсулина, равные 8–12 ед., вводимые через каждые 12 часов. Вследствие этого концентрация глюкозы в крови на протяжении большей части дня остается более 300 мг/дл. Нам удалось перевести этих кошек с инсулина ультраленте на ленте или инсулин NPH, которые вводились дважды в день.

При замене типа инсулина более эффективный инсулин должен заменять предшествующий тип. Мы, как правило, переводим пациентов на следующий более эффективный тип инсулина и уменьшаем его дозировку (обычно до величин, первоначально применяемых для контроля за диабетом у больных собак и кошек) во избежание гипогликемии. Например, кошек, которых лечили инсулином ультраленте, переводят на инсулин ленте с дозировкой 1–2 ед. на инъекцию; собак, которых лечили инсулином ленте, переводят на инсулин NPH с дозировкой 0,5 ед./кг и т. д. Продолжительность действия уменьшается по мере увеличения эффективности инсулина, что может привести к необходимости изменения частоты его введения.

Связывающие инсулин антитела в системе кровообращения

В результате повторных инъекций инородного протеина (то есть инсулина) образуются инсулиновые антитела. Чем больше отличается молекула вводимого инсулина от вида молекул, которые подвергаются лечению, тем больше вероятность образования значительного и опасного количества антител. Последовательность аминокислот в собачьем, свином и рекомбинантном человеческом инсулине аналогична, а также аналогична последовательность аминокислот у кошачьего и бычьего инсулина. Все имеющиеся в продаже виды инсулина эффективны для большинства больных диабетом собак и кошек. Однако иммуногенность инсулина и образование инсулиновых антител могут изменять длительность активности инсулина и у некоторых пациентов — его способность уменьшать концентрацию глюкозы в крови. Предварительные исследования с использованием иммуносорбентного анализа с ферментной меткой для обнаружения инсулиновых антител у больных диабетом собак, принимающих лечение инсулином, показывают, что распространенность инсулиновых антител является обычным явлением у собак, которых лечат бычьим инсулином, и у некоторых собак вызвана беспорядочным гликемическим контролем. У таких собак концентрация глюкозы в крови обычно бывает в пределах 200–400 мг/дл, и гликемический контроль колеблется изо дня в день, но нет явной открытой резистентности к инсулину (то есть устойчивой концентрации глюкозы в крови выше 400 мг/дл).

Чрезмерное количество связывающих инсулин антител, вызывающих резистентность к инсулину, для которой характерна устойчивая концентрация глюкозы в крови выше 400 мг/дл, встречается редко. Связывающие инсулин антитела могут также вызывать беспорядочные колебания концентрации глюкозы в крови, которые не связаны по времени с введением инсулина. Колебания в концентрации глюкозы в крови предположительно возникают в результате изменений концентрации свободного инсулина в системе кровообращения из-за изменения близости связывающих антител. Внезапное уменьшение подобия связывающих антител приводит к увеличению концентрации свободного инсулина в крови и уменьшению концентрации глюкозы в крови, и наоборот. Напротив, образование инсулиновых антител редко встречается у собак, которых лечили рекомбинантным человеческим инсулином, и гликемический контроль часто улучшается, когда вместо бычьего инсулина начинают приме-

нять рекомбинантный человеческий инсулин. Во избежание проблем, связанных с эффективностью инсулина, мы стараемся вначале применять рекомбинантный человеческий инсулин дважды в день.

Предварительные исследования показывают, что инсулиновые антитела редко встречаются у кошек, которых лечили рекомбинантным человеческим инсулином. Инсулин длительного действия занимает первое место среди видов инсулина, применяемых у кошек. Желательно вначале применять инсулин ультраленте рекомбинантного человеческого происхождения, чтобы добиться адекватного гликемического контроля при введении инсулина один раз в день. Хотя многим кошкам помогают бычий и свиной инсулин ленте и NPH, обычно их приходится назначать дважды в день. Для некоторых кошек продолжительность действия бычьего и свиного инсулина ленте и NPH бывает слишком кратковременной, и даже двухразовое введение не помогает справиться с клиническими признаками. По этим причинам мы применяем бычий и свиной инсулин ленте и NPH для кошек, которые не реагируют на инсулин ультраленте из-за плохой абсорбции из подкожных участков, и для кошек с предполагаемой резистентностью к инсулину, вызванной чрезмерным образованием антител, направленных против рекомбинантного человеческого инсулина.

Побочные нарушения, вызывающие резистентность к инсулину

Существует ряд нарушений, препятствующих эффективности инсулина и являющихся причиной стойких клинических признаков диабета (таблица 1). Наличие подробной истории болезни и выполнение тщательного физического обследования являются двумя наиболее важными стадиями при определении побочных нарушений. Нарушения, выявляемые из истории болезни или путем тщательного физического обследования, говорят о наличии побочного нарушения, вызванного антагонизмом к инсулину, или инфекционного процесса и могут указать врачу направление диагностики пациента. Если в истории болезни и при физическом обследовании не выявлено ниче-

Таблица 1. Известные причины слабой реакции на лечение инсулином или резистентности к инсулину у больных диабетом собак и кошек

Вызываемые лечением инсулином	Вызываемые побочным нарушением
Неактивный инсулин	Диабетогенные препараты
Разведенный инсулин	Гиперкортицизм
Неправильная техника введения	Дизэструс (у крыс)
Неадекватная доза	Акромегалия (у кошек)
Эффект Сомоджи	Инфекция, особенно ротовой полости и мочевыводящих путей
	Гипотиреоз (у собак)
Неадекватная частота введения инсулина	Гипертиреоз (у кошек)
Неадекватная абсорбция инсулина, особенно при инсулине ультраленте	Почечная недостаточность
Избыток антиинсулиновых антител	Печеночная недостаточность
	Сердечная недостаточность
	Глюкагонома (у собак)
	Феохромоцитомы
	Хроническое воспаление, особенно панкреатит
	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы
	Тяжелое ожирение
	Гиперлипидемия
	Неоплазия

го примечательного, необходимо сделать общий развернутый и биохимический анализы крови, анализ мочи с культивированием, определить концентрацию тироксина в сыворотке крови (у кошек) и провести ультразвуковое исследование брюшной полости (у собак), чтобы исключить в дальнейшем сопутствующие заболевания. Дополнительные диагностические тесты будут зависеть от результатов этих начальных скрининг-тестов.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА ИНСУЛИН

Значительные реакции на инсулин наблюдаются примерно в 5% случаев у людей, больных диабетом, которых лечили инсулином, и включают эритему, зуд, индурацию (уплотнение) на участке инъекции и в редких случаях системные проявления, такие как крапивница, ангионевротический отек или явно выраженная анафилаксия. На участке инъекции инсулина также могут иметь место атрофия или гипертрофия подкожной ткани (то есть липоатрофия и липодистрофия). У многих людей с аллергией к инсулину в истории болезни имеется повышенная чувствительность и к другим препаратам. Аллергические реакции обычно наблюдаются при инъекциях неочищенного животного инсулина. Распространенность аллергических реакций уменьшается с увеличением использования у людей рекомбинантного человеческого инсулина.

В литературе мало данных об аллергических реакциях на инсулин у больных диабетом собак и кошек. Боль при инъекции инсулина обычно вызывается неправильной техникой инъекции или неверным выбором места инъекции, а не побочной реакцией на инсулин как таковой. Постоянные инъекции инсулина на одном и том же участке тела могут вызвать уплотнение кожной и подкожной ткани, что является следствием иммунной реакции на инсулин или какой-либо другой протеин (например, протамин) во флаконе с инсулином. Вращение участка инъекции помогает предупредить возникновение этой проблемы. В редких случаях у больных диабетом собак и кошек наблюдается местный подкожный отек и опухание на участке инъекции инсулина. У таких животных есть подозрение на аллергию к инсулину. Лечение состоит в переводе на менее антигенный инсулин (рекомбинантный человеческий инсулин — для собак, бычий или бычий со свиным инсулин — для кошек) и более очищенный состав инсулина (например, обычный кристаллический инсулин или смеси обычного инсулина с инсулином NPH). Необходимо свести к минимуму возможную иммунную реакцию на разные виды инсулина или примеси во время приготовления инсулина. До сих пор нам не удалось установить системные аллергические реакции на инсулин у собак и кошек.

Литература

- Bolli GB, Dimitriadis GD, Pehling GB, et al: Abnormal glucose counter-regulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 310:1706, 1984. *Retrospective study evaluating the effects of insulin-binding antibodies on plasma free insulin concentrations and the development of hypoglycemia in humans with insulin-dependent diabetes mellitus.*
- Broussard JD, Peterson ME: Comparison of two Ultralente insulin preparations with protamine zinc insulin in clinically normal cats.

Am J Vet Res 5:127, 1994. *Study that evaluated the pharmacokinetics of Ultralente and protamine zinc insulin in healthy cats.*

Feldman EC, Nelson RW: Insulin-induced hyperglycemia in diabetic dogs. J Am Vet Med Assoc 180:1432, 1982. *Retrospective study describing the Somogyi phenomenon in a group of diabetic dogs.*

Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. *Complete discussion of complications of insulin treatment in diabetic dogs and cats.*

Kahn CR, Rosenthal AS: Immunologic reactions to insulin: Insulin allergy, insulin resistance, and the autoimmune insulin syndrome. Diabetes Care 2:283, 1979. *Discussion of the etiology, clinical manifestations, and treatment of immunologic reactions to insulin in human diabetics.*

White NH, Skor DA, Cryer PE, et al: Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. N Engl J Med 308:485, 1983. *Retrospective study documenting impaired glucose counterregulation as a cause of recurring hypoglycemia in diabetic humans treated with insulin.*

Лечение инсулиномы у собак, кошек и хорьков

КЕРЕЛ Э. МИЛИО
ЭЛЕЙН Р. КАПЛАН

Инсулинома, или функциональная бета-клеточная опухоль, происходит из островковых клеток эндокринной доли поджелудочной железы. Инсулинома встречается у собак, кошек и хорьков. Хотя клетки инсулиномы вырабатывают разнообразные полипептиды, обследованию подлежат многие пациенты с инсулиномой из-за клинических признаков, связанных с гиперинсулинизмом (инсулиновой комой).

Инсулинома встречается у собак в возрасте от 3,5 до 15 лет, но чаще всего отмечается от 8 до 12 лет. Здесь бывают представлены разнообразные породы, заболевание может возникать у любой чистопородной собаки или помеси. У кошек инсулинома встречается редко. Авторам известно всего четыре случая; возраст этих кошек был от 12 до 17 лет, и три из них были сиамскими. Инсулинома является распространенным заболеванием домашних хорьков. Средний возраст хорьков с инсулиномой за последние два года был 5 лет, и возрастной диапазон составлял от 2 до 7 лет. Среди собак не отмечается предрасположенности у представителей разного пола, а у хорьков мужские особи болеют чаще женских.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

У животных с инсулиномой клинические признаки вызываются гиперинсулинизмом, который ведет к гипогликемии. В ответ на низкую концентрацию глюкозы в крови происходит выделение эпинефрина, глюкагона, кортизола и гормона роста. У клинически здоровых животных эти гормоны в сочетании с уменьшением концентрации инсулина в крови помогают предотвратить развитие опасно низкой концентрации глюкозы в крови. У животных с инсулиномой данная опухоль продолжает выделять инсулин, и уровень глюкозы в крови продолжает падать.

Собаки с инсулиномой подлежат обследованию по поводу следующих клинических признаков: (1) проявления нейрогипогликемии в результате лишения центральной нервной системы глюкозы, (2) адренергические проявления, вызываемые эпинефрином, (3) сочетание предыдущих двух. Наиболее распространенной жалобой

для собак с инсулиномой являются припадки. В числе других симптомов — коллапс, сонливость, слабость, атаксия, умственная отсталость, мышечная фасцикуляция (непроизвольные сокращения отдельных пучков мышечных волокон), дрожь и нервозность. Аналогичные признаки отмечаются у кошек с инсулиномой.

У хорьков с инсулиномой также чаще всего наблюдаются признаки слабости и сонливости, сравнительно редко встречаются припадки. Гиперсаливация является клиническим признаком, связанным с инсулиномой у хорьков, но не отмеченным у собак. Причины этого признака неизвестны, но гиперсаливация у хорьков может быть проявлением тошноты.

ДИАГНОСТИКА

Первым шагом при диагностике инсулиномы является распознавание клинических признаков, связанных с гипогликемией. Концентрация глюкозы в плазме крови, равная 40 мг/дл и менее, является подтверждением того, что данные признаки вызваны гипогликемией. Если введение глюкозы облегчает клинические признаки, налицо триада Уиппла (то есть клинические признаки гипогликемии, низкое содержание глюкозы в плазме крови и исчезновение признаков при введении глюкозы). Триада Уиппла, характеризующаяся пониженным содержанием глюкозы в крови с возникновением натошак приступов гиперинсулинизма, может наблюдаться у животных с гипогликемией по любой причине и не свидетельствует о наличии инсулиномы. Другими причинами гипогликемии у взрослых животных могут быть внепанкреатическая опухоль, тяжелая дисфункция печени, токсемия при беременности, сепсис, передозировка инсулина, гипокортицизм, голодание, малабсорбция, бета-клеточная гиперплазия и гипогликемия у охотничьих собак. Многие из приведенных видов дифференциальной диагностики можно быстро исключить во время первоначального изучения истории болезни и физического обследования. После исключения вышеуказанных заболеваний у взрослого пациента с клини-

ческими признаками гипогликемии следует серьезно подумать о возможности инсулиномы.

Гиперинсулинизм лучше всего поддается диагностике путем одновременной интерпретации концентраций инсулина и глюкозы в сыворотке крови. Если врач при первоначальном обследовании животного с признаками гипогликемии подозревает наличие гиперинсулинизма, в это время можно взять пробу сыворотки крови на анализ. При попытке документального подтверждения гиперинсулинизма в более поздние сроки нужно взять пробы на анализ после голодания, когда концентрация глюкозы в крови составляет менее 60 мг/дл. Необходимо, чтобы пациентам с предполагаемым гиперинсулинизмом проводили голодание под наблюдением врача, чтобы он мог вмешаться при появлении признаков гипогликемии. Пробы для определения количества глюкозы в крови надо держать во фтористом натрии. Также важно провести радиоиммуноанализ указанных проб. Относительные диапазоны различны для разных лабораторий и видов животных.

Большая концентрация инсулина у любого животного с побочной гипогликемией соответствует гиперинсулинизму. Если у пациента с гипогликемией концентрация инсулина находилась в пределах относительного диапазона, нужно снова повторить анализ натошак, при том что у животного получены два последовательных показания содержания глюкозы в крови, равные 60 мг/дл и менее.

Основное медицинское исследование (полный анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови и анализ мочи) обычно не выявляет наличия нарушений, и рентгенография грудной клетки также не способствует правильной диагностике (у животных с инсулиномой не отмечены грудные метастазы). Ультразвуковая эхография брюшной полости изредка помогает распознать панкреатические массы у собак, кошек и хорьков с инсулиномой. Эта процедура помогает пациентам с невысокой концентрацией инсулина в сыворотке крови в период гипогликемии. С помощью ультразвуковой эхографии брюшной полости также можно обнаружить брюшные метастазы и исключить опухоли как причину гипогликемии.

Хотя гиперинсулинизм может подтвердиться с помощью клинических патологических анализов, необходимо проведение гистологического исследования для постановки точного диагноза инсулиномы. Всем пациентам с гиперинсулинизмом рекомендуется провести диагностическую лапаротомию, если владелец хочет продолжать лечение инсулиномы.

ЛЕЧЕНИЕ

Неотложное лечение

Все пациенты с тяжелыми неврологическими признаками гипогликемии подлежат неотложному лечению с помощью внутривенного введения декстрозы (D-глюкозы) с дозировкой 1–2 мл/кг 50%-ного раствора. При нормальной реакции животного следует подумать о постоянном внутривенном введении жидкостей с 5%-ным раствором декстрозы.

Некоторые врачи предпочитают разводить начальную дозу в 5%-ном растворе декстрозы или стерильной воды для получения 20%-ного раствора перед инъекцией и таким образом уменьшить осмотическое давление вводимого раствора.

Владельцев, наблюдающих у животных приступы гипогликемии, надо научить втирать раствор сахара (кукурузный сироп) в десны животных. У многих животных реакция наступает сразу же. Владелец следует предупредить, чтобы они не клали руки в пасть животным во время приступа и не поили сладким раствором животное, находящееся без сознания.

Если пациент реагирует на внутривенное или пероральное введение глюкозы, в этом случае его следует кормить в несколько приемов небольшими порциями пищи с высоким содержанием протеина и обеспечить ему возможный покой. Если владелец замечает у животного слабость, он может предупредить приступ гипогликемии с помощью пищи.

Продолжительная гипогликемия может вызвать точечный ламинарный и псевдоламинарный некроз коры головного мозга, что приводит к приобретенным нарушениям, связанным с приступами. Некоторым животным после гипогликемических приступов в течение долгого времени могут потребоваться противосудорожные препараты.

В неотложных случаях упорные приступы, несмотря на коррекцию гипогликемии, происходят вследствие церебральной гипоксии и отека. В этом случае надо назначать глюкокортикоиды, маннит или то и другое вместе. Помогут справиться с приступами диазепам и фенобарбитал. Врач также должен иметь в виду, что причиной приступов может быть другое заболевание, кроме гипогликемии.

Поглощение глюкозы клетками сопровождается внутриклеточным переносом калия. Нужно следить за концентрацией калия в сыворотке крови у животных, получающих декстрозу и другие растворы (например, 16 мЭкв KCl/л раствора). Это особенно важно для животных, которые не в состоянии принимать пищу.

Хирургическое вмешательство

Хирургическое вмешательство является альтернативным методом первоначального лечения животных с инсулиномой. Диагностическая лапаротомия помогает подтвердить диагноз, определить стадию заболевания и удалить неопластическую ткань. Следует удалить все опознанные панкреатические узелки и провести резекцию метастатических поражений. По возможности массы следует удалить с помощью частичной панкреатэктомии. После частичной панкреатэктомии собаки живут дольше, чем после нодулектomie. Независимо от того, видны или нет метастатические поражения, для определения стадии заболевания рекомендуется провести биопсию печени и брыжеечных лимфатических узлов.

Бывает трудно определить местонахождение панкреатического узелка. Необходимо провести тщательную пальпацию всей поджелудочной железы и визуализацию печени и брыжеечных лимфатических узлов. Для улучшения видимости инсулиномы предлагаются внутривенные введения метиленового синего, но данная процедура не прошла оценки в большом исследовании, и метиленового синего способен вызывать тяжелую гемолитическую анемию с тельцами Хайнца. Интраоперационная ультразвуковая эхография безопасна, но точность этого метода зависит от опыта врача, проводящего данную процедуру.

Если узелок не удастся распознать во время операции, из поджелудочной железы, печени и брыжеечных лимфа-

тических узлов нужно взять препараты для биопсии. У собак инсулинома с одинаковой частотой развивается внутри правой и левой долей поджелудочной железы, и в ее массе больше всего распространены скрытые узелки. Поэтому не следует наугад удалять панкреатическую ткань.

В литературе были описаны многочисленные случаи с инсулиномами у четырех кошек, у которых узелки обнаруживались во время операции. У одной из этих кошек клинические признаки возобновились через 6 дней после операции, что говорит о существовании скрытых узелков. Вторая кошка, у которой была очень большая опухоль, умерла сразу же после операции. У каждой из двух оставшихся кошек имелся один узелок, который был обнаружен и удален.

У хорьков чаще встречаются многочисленные панкреатические узелки, чем отдельные. Скрытая инсулинома редко встречается у хорьков. Для всех видов животных рекомендуется полная диагностическая лапаротомия брюшной полости, но особенно она важна для хорьков. У хорьков, подвергшихся лапаротомии по поводу инсулиномы, часто обнаруживается непанкреатическая неоплазия. Наиболее часто встречаются опухоли надпочечников.

Перед анестезией и операцией необходимо стабилизировать концентрацию глюкозы в сыворотке крови. Лучшими методами для достижения этого являются частое питание или постоянные внутривенные введения раствора декстрозы (5%-ного и более высокой концентрации), или то и другое. Если эти методы не приносят успеха, следует применить более интенсивное медикаментозное лечение (см. раздел по медикаментозному лечению).

Необходимо следить за концентрацией глюкозы в сыворотке крови во время операции и после нее. Воздействие на инсулиному во время операции может усилить выделение инсулина из одной или нескольких опухолей. Анестезия способна замаскировать признаки нейрогипогликемии, и поэтому единственным способом предупреждения тяжелой гипогликемии является внимательное наблюдение за пациентом и по мере необходимости введение декстрозы. Во время воздействия хирурга на поджелудочную железу и метастатические поражения концентрации глюкозы в крови должна измеряться через каждые 10–20 минут. Поскольку пациенту могут понадобиться несколько растворов декстрозы различной концентрации во время операции и в послеоперационный период, будет благоразумно подготовить такие растворы в небольших количествах и иметь их под рукой.

После операции концентрацию глюкозы в крови нужно проверять в течение первых 3–4 часов через каждые 30–60 минут, а затем через каждые 2–4 часа до тех пор, пока она не стабилизируется и не будет подобран раствор декстрозы нужной концентрации. После операции у пациента может возникнуть гипергликемия, и при этом помогут внутривенные введения без декстрозы.

У собак наиболее распространенным послеоперационным осложнением является панкреатит. Во время операции с поджелудочной железой нужно обращаться осторожно, и при выполнении частичной панкреатэктомии хирург должен обращать особое внимание на сохранение кровоснабжения поджелудочной железы. Внутривенное введение растворов (например, лактатного раствора Рингера с 5%-ной декстрозой) до, во время и после операции поможет добиться правильного кровоснабжения

поджелудочной железы. Собак не следует кормить и поить в течение 36–48 часов после операции и дольше при явных клинических признаках панкреатита. На второй или третий день после операции можно начать давать небольшое количество воды и мягкой пищи.

У некоторых животных высокая концентрация в крови инсулина, выделяемого опухолью, подавляет функцию здоровых бета-клеток, что приводит к гипергликемии. По мере возвращения функций бета-клеток послеоперационная гипергликемия проходит. Если требуется лечение инсулином, врач и владелец животного должны иметь в виду, что в конечном итоге здоровые бета-клетки или рецидивирующие клетки опухоли могут вырабатывать эндогенный инсулин. Владелец должен измерять содержание глюкозы в моче несколько раз в неделю, а содержание глюкозы в сыворотке крови следует проверять по крайней мере раз в месяц во избежание ятрогенного гипогликемического кризиса.

Послеоперационный панкреатит и послеоперационная гипергликемия являются редкими осложнениями у хорьков. Хорьков можно кормить через 24 часа после операции. Частота послеоперационных осложнений у кошек после операции инсулиномы неизвестна. Описанный выше консервативный послеоперационный уход также рекомендуется и для кошек.

Если у пациента, ранее подвергшегося операции по поводу инсулиномы, начинают появляться признаки гипогликемии, можно попытаться сделать вторую операцию или провести медикаментозное лечение. Если можно снова удалить всю видимую опухоль, у животного может не быть симптомов еще в течение нескольких месяцев. Очевидно, что для тех хорьков, у которых первый бессимптомный интервал продлился несколько месяцев, будет благоприятна вторая операция.

Медикаментозное лечение

Химиотерапия

Специальное противоопухолевое лечение применяется для тех животных, у которых нельзя произвести резекцию всей опухоли, а также у тех, которым раньше была сделана операция и теперь у них снова наблюдаются признаки гипогликемии. Химиотерапию следует применять лишь для пациентов с подтвержденным гистологическим диагнозом инсулиомы.

Стрептозотоцин (Заносар, *Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, MI*) является химиотерапевтическим препаратом, который избирательно разрушает бета-клетки поджелудочной железы. При изолированном применении этот препарат вызывает у собак тяжелую острую почечную недостаточность, но его можно с безопасностью применять при интенсивном диурезе с помощью физиологического раствора. Обычный физиологический раствор следует вводить при норме 18–20 мл/кг/час в течение 7–8 часов. Стрептозотоцин назначается в физиологическом растворе более 4–5 часов внутривенно при дозировке 500 мг/м². Противорвотные средства, такие как буторфанол (Торбуджесик, *Fort Dodge Laboratories, Fort Dodge, Iowa*), следует назначать по окончании 7-часового периода. Следует соблюдать осторожность, чтобы у собаки после лечения не наступила дегидратация. Настоятельно рекомендуется проводить инфузионную терапию, если у собаки рвота или она мало пьет.

Стрептозотоцин следует применять для собак с известными метастатическими заболеваниями или с клиническими признаками гипогликемии. Степень реакции у собак на лечение стрептозотоцином равняется 30%. Продолжительность реакции различна и может быть кратковременной.

У авторов нет данных о применении стрептозотоцина у кошек или хорьков с инсулиномой. Необходимо дальнейшее исследование данного препарата для всех видов животных.

Аллоксан (*Research Organics, Cleveland, OH*) является еще одним препаратом, который оказывает прямое токсическое действие на бета-клетки. Он может вызывать тубулярный некроз почки, и его следует назначать только в сочетании с усиленной инфузионной терапией. Внутривенное введение 65 мг/кг одного лишь этого препарата помогло на несколько месяцев справиться с гипогликемией у четырех из восьми собак, однако у всех этих собак все равно возник рецидив гипогликемии (*Feldman and Nelson, 1996*). Токсичность, вызываемая применением аллоксана, включает тубулярный некроз почки с последующей почечной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся отеком легких и печеночным некрозом.

По имеющимся данным, доксорубин (*Адриамин, Pharmacia & Upjohn, Kalamazoo, MI*) без сочетания с другими препаратами эффективно помог нескольким пациентам из числа людей с инсулиномой. Данный препарат обычно применяется в ветеринарной онкологии, но его эффективность против инсулиномы неизвестна. Его обычно хорошо переносят собаки, кошки и хорьки, и поэтому его следует применять либо изолированно, либо в сочетании с другими препаратами при лечении инсулиномы. Допустимая доза доксорубина для собак составляет 30 мг/м² внутривенно каждые 2–3 недели. Для кошек и хорьков рекомендуется 1 мг/кг внутривенно каждые 3 недели. В настоящее время доксорубин является единственным из рассмотренных здесь препаратов, который безопасен для кошек и хорьков, и поэтому будет разумно провести дальнейшее исследование этого средства на животных.

Есть данные, что сочетания стрептозотоцина с доксорубином и стрептозотоцина с фторурацилом также применяются при лечении больных людей с инсулиномой. Учитывая агрессивный характер данного заболевания у животных, необходимы дальнейшие исследования данного препарата на животных.

Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия рекомендуется для животных с признаками гипогликемии, которые ранее перенесли операцию или владельцы которых отказались от нее.

Диета животных с инсулиномой должна быть богата протеинами, жирами и сложными углеводами. Надо избегать простых сахаров, часто содержащихся в полужидких кормах для домашних животных. Собак следует кормить небольшими порциями три раза в день. Кошкам и хорькам можно предоставлять свободный доступ к корму, если у них нет ожирения.

Если частые кормления больше не помогают устранить клинические признаки, рекомендуются глюкокортикоиды. Эти препараты подавляют поглощение глюкозы в периферических тканях и стимулируют гликогено-

лиз. Преднизон (или преднизолон) начинают давать по 0,25 мг/кг перорально два раза в день. Дозировку можно постепенно увеличивать по необходимости, чтобы контролировать клинические признаки, или уменьшать, если начальная доза позволяет бороться с заболеванием. Врач должен быть в курсе того, что доза, равная 1,1 мг/кг два раза в день и выше, считается иммунодепрессивной.

Диазоксид (Проглицем, *Baker Norton Pharmaceuticals, Miami, FL*) является недиуретическим бензотиазидом, понижающим выделение инсулина; он способствует глюконеогенезу и гликогенолизу и подавляет поглощение клетками глюкозы. Диазоксид в настоящее время имеется в продаже в таблетках и в жидком виде. Рекомендованная начальная доза составляет 5 мг/кг перорально два раза в день. Как и с преднизоном, дозировку можно по необходимости увеличить, чтобы контролировать клинические признаки. Максимальная рекомендованная доза равна 30 мг/кг перорально два раза в день.

Наиболее распространенными побочными эффектами диазоксида являются отсутствие аппетита, рвота и диарея. Этих симптомов можно избежать, если давать лекарство с пищей. Хорьки с отвращением воспринимают суспензию диазоксида, но поскольку нужно дать лишь малый объем лекарства, владельцам обычно удается это сделать. Другими значительными побочными эффектами диазоксида являются гипергликемия, подавление деятельности костного мозга и задержка натрия. Из-за опасности задержки в организме натрия и жидкости пациентам с заболеваниями сердца данный препарат следует назначать с осторожностью. Диазоксид усваивается печенью, и поэтому у пациентов с нарушением функции печени побочные эффекты будут возникать при более низких дозах, чем у здоровых животных.

Диуретики на основе тиазида усиливают действие диазоксида. Гидрохлоротиазид при дозировке 1,0–4,0 мг/кг один раз в день можно применять в сочетании с диазоксидом для пациентов, на которых не действует прием одного диазоксида или у которых прогрессируют клинические признаки, несмотря на другие виды лечения.

Соматостатин является полипептидным гормоном, подавляющим выделение инсулина, глюкагона, гастрина, секретина и мотилина. Октреотид ацетат (*Sandoz Pharmaceuticals, East Hanover, NJ*) представляет из себя аналог соматостатина длительного действия, который может применяться при лечении пациентов с инсулиномой.

Данных по использованию октреотида ацетата в ветеринарной медицине недостаточно. Согласно имеющейся информации, из восьми собак с инсулиномой, которые были невосприимчивы к другим видам лечения, у шести собак наблюдалось улучшение клинического состояния. Из этого числа у трех было отмечено понижение концентрации инсулина в сыворотке крови. У одной собаки наблюдался приобретенный сахарный диабет с отсутствием других значительных побочных эффектов. Насколько нам известно, нет опубликованных данных по применению октреотида ацетата для лечения хорьков и кошек с инсулиномой. Авторы использовали октреотид ацетат при лечении одного хорька, который не реагировал на другие виды терапии, после чего у него наблюдалось улучшение клинического состояния. Рекомендованная

дозировка составляет 1–2 мкг/кг п/к 2–3 раза в день. Данный препарат дорогостоящий, но это не имеет решающего значения, поскольку для хорьков требуется лишь очень небольшое его количество.

В настоящее время невозможно предугадать, какие пациенты будут реагировать на октреотид ацетат. Он считается безопасным, и владелец может применять его в домашних условиях. Это надо иметь в виду при лечении животных с инсулиномой, которые не восприимчивы или не переносят традиционное медикаментозное или хирургическое лечение.

Другие препараты, применяемые с переменным успехом для лечения инсулиномы у людей, включают L-аспарагиназу, фенитоин, пропранолол и блокаторы кальциевых каналов. Однако ни один из указанных препаратов не был изучен в ветеринарной медицине, поэтому их следует применять только в случае, если не помогли другие лечебные средства.

ПРОГНОЗ

Кратковременный прогноз для собак с инсулиномой хороший, хотя многие умирают от этого заболевания. Средний срок жизни для собак с инсулиномой после операции составляет примерно 1 год. В одном исследовании собаки, которым была произведена полная резекция всей видимой опухоли посредством частичной панкреатэктомии, жили в среднем 17,9 месяца (в диапазоне от 3 до 51 месяца). Для прогноза важное значение имеет стадия заболевания. Лишь 20% собак с метастатическим заболеванием живут более одного года. Прогноз для собак, которых лечат медикаментозными средствами, неизвестен. В одном исследовании, в котором собак с метастатическим заболеванием при отсутствии резекции лечили диазоксидом, средний срок жизни был равен примерно 8 месяцам. Даже у собак, у которых невозможно удалить всю опухоль, циторедукция позволит сократить частоту и тяжесть случаев гипогликемии.

Прогноз для кошек с инсулиномой нельзя определить точно. Две кошки из четырех, описанных в литературе и подвергшихся хирургической операции, умерли

во время нее. У одной из кошек в течение 7 месяцев после операции не было клинических признаков, а у другой они вернулись через 10 месяцев после операции. Последняя кошка прожила еще 8 месяцев, пока ее лечили преднизолоном. В этот период продолжали возникать скачкообразные приступы.

Как и у собак, очевидно, что для большинства хорьков с инсулиномой подходит операция или сочетание операционного и медикаментозного лечения. Согласно имеющимся данным, средний срок жизни после операции у хорьков с инсулиномой равнялся от 15,8 до 17 месяцев, а средний промежуток без симптомов после операции был равен 7,9–10,6 месяца. Хорьки, которым не делали операцию или у которых после нее вернулись клинические признаки, могут прожить несколько месяцев на медикаментозном лечении, но клинические признаки у них редко проходят полностью.

Литература

- Caplan ER, Peterson ME, Mullen HS, et al: Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases (1986-1994). *J Am Vet Assoc* 209:1741, 1996. *Summary of clinical signs, diagnostic tests, and outcome after surgical and medical therapy for insulinoma in ferrets.*
- Ehrhart N, Withrow SJ, Ehrhart EJ, et al: Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases (1986-1994). *J Am Vet Assoc* 209:1737, 1996. *Results of surgical management of insulinoma in ferrets.*
- Feldman EC, Nelson RW: Beta-cell neoplasia: Insulinoma. In: Feldman EC, Nelson RW, eds: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 422. *An in-depth overview of the diagnostic approach and treatment of insulinoma in animals.*
- Hawks D, Peterson ME, Hawkins KL, et al: Insulin-secreting pancreatic (islet cell) carcinoma in a cat. *J Vet Intern Med* 6:193, 1992. *A case report on a cat with insulinoma and a review of three other reported cases.*
- Matthiesen DT, Mullen HS: Problems and complications associated with endocrine surgery in the dogs and cat. *Probr Vet Med* 2:627, 1990. *Includes details of surgical techniques, as well as intraoperative and postoperative management of dogs with insulinoma.*
- Steiner JM, Bruyette DS: Canine insulinoma. *Compend Contin Educ Pract Vet* 8:13, 1996. *A review of the pathophysiology, clinical staging, diagnosis, treatment, and prognosis of dogs with insulinoma.*

Влияние неадренальных заболеваний на тесты функции надпочечников у собак

Эндрю Дж. Каплан

МАРК Э. ПЕТЕРСОН

Гиперадренокортицизм — заболевание, характеризующееся повышенным выделением кортизола корковым веществом надпочечников, — у собак легко поддается распознаванию. Главными его причинами являются повышенное выделение кортикотропина (адренокортикот-

ропного гормона [АКТГ]) опухолью гипофиза и реже — автономное образование кортизола опухолью коркового вещества надпочечников. Диагноз лучше всего ставить на основе сочетания данных истории болезни, клинических признаков и результатов обычных лаборатор-

ных исследований (общего и биохимического анализов крови и анализа мочи) с результатами специальных анализов функции гипофиз-надпочечники.

За последние годы анализ результатов тестирования функции гипофиз-надпочечники для диагностики гипернадренкортицизма у собак стал обычным явлением благодаря доступности анализа соответствующего гормона. Мы заметили, что все большее число собак без классической истории болезни или классических признаков гипернадренкортицизма подвергаются тестированию, несмотря на то, что у многих из этих собак есть другие заболевания. Однако по имеющимся данным, у собак и людей одних лишь результатов тестов функции гипофиза-надпочечников оказывается недостаточно для диагностики гипернадренкортицизма, особенно у животных с побочным неадренальным заболеванием.

У людей различные другие заболевания, кроме гипернадренкортицизма, способны оказывать влияние на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники и являться причиной патологических результатов тестирования функции гипофиз-надпочечники. Данные о ложноположительных результатах тестов, свидетельствующих о повышенной активности системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, были получены у больных людей с хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, отсутствием аппетита на нервной почве, белково-калорийной недостаточностью и различными критическими заболеваниями. Назначение противосудорожных препаратов фенитоина и фенобарбитала также было связано с ложноположительными результатами тестов на гипернадренкортицизм. В ходе этих исследований наблюдались различные ложные результаты тестов, которые включали повышенное выделение кортизола с мочой, высокую концентрацию кортизола в состоянии покоя, высокую концентрацию кортизола при тесте стимуляции АКТГ и несоответствующее подавление кортизола после введения дексаметазона.

Наиболее раннее исследование, в котором производилась оценка функции гипофиз-надпочечники у собак с неадренальными заболеваниями (например, сахарным диабетом, заболеванием печени или почек), обнаружило, что результаты ложноположительных тестов носили общий характер. В этом исследовании наиболее распространенной патологией (у 17 из 33 собак, 52%) было недостаточное подавление кортизола в плазме крови через 8 часов после введения низкой дозы дексаметазона. Вторая наиболее распространенная патология (у 12 из 33 собак, 36%) заключалась в преувеличенной реакции кортизола (то есть выше величин относительного диапазона) при АКТГ-стимуляции.

В другом исследовании, в котором измерялось соотношение кортизола к креатинину в моче в виде скрининг-теста для гипернадренкортицизма, были получены данные о значительной доле (у 22 из 28 собак, 79%) результатов ложноположительных тестов у собак с неадренальными заболеваниями. Аналогичным образом у собак породы бассенджи с наследственной почечной канальцевой дисфункцией, а также у многих собак с сахарным диабетом была обнаружена усиленная реакция кортизола при АКТГ-стимуляции.

В отличие от вышеуказанных исследований, в другом сообщении приведены данные о 15 собаках с сахарным

диабетом, состояние которых хорошо контролировалось, и концентрация кортизола в плазме крови поддерживалась в пределах относительного диапазона до (базисная линия) и после АКТГ-стимуляции. Следовательно, результаты ложноположительных тестов не являются универсальными данными для собак с неадренальными заболеваниями, по крайней мере, не показательны для проведения тестов функции гипофиз-надпочечники.

В нашем недавнем исследовании мы производили оценку всех трех часто применяемых скрининг-тестов на гипернадренкортицизм (тест подавления низкой дозой дексаметазона, тест на АКТГ-стимуляцию и соотношение кортизола и креатинина в моче) у 100 собак, распределенных по трем группам (из них 59 собак с неадренальными заболеваниями, 20 собак с доказанным гипернадренкортицизмом и 21 здоровая собака). Цель нашей работы заключалась в исследовании предположения, что диагностические тесты на гипернадренкортицизм у собак с неадренальными заболеваниями могут уступать ложноположительным результатам и оценивать тяжесть неадренального заболевания по результатам тестов.

Ложноположительные результаты наблюдались во всех трех скрининг-тестах, но результаты теста на подавление низкой дозы дексаметазона и соотношение кортизола и креатинина в моче были неправильными чаще, чем результаты теста при АКТГ-стимуляции. Из 59 собак с неадренальными заболеваниями у 20 (34%) была высокая концентрация кортизола по базисной линии, а у 22 (38%) и 33 (56%) было недостаточное подавление кортизола в сыворотке крови через 4 и 8 часов соответственно после назначения низкой дозы дексаметазона. По сравнению с клинически здоровыми собаками, у собак с неадренальными заболеваниями средняя концентрация кортизола в сыворотке крови была значительно выше через 4 и 8 часов после назначения низкой дозы дексаметазона. Однако не было обнаружено значительной разницы между средней концентрацией кортизола через 8 часов после назначения у собак с неадренальными заболеваниями и у собак с гипернадренкортицизмом. Из числа собак с неадренальными заболеваниями 45 (76%) имели высокое соотношение кортизола и креатинина в моче. По сравнению со здоровыми собаками, у собак с неадренальными заболеваниями значительно выше было среднее соотношение кортизола и креатинина в моче, но не было значительной разницы между средним соотношением кортизола и креатинина в моче у собак с неадренальными заболеваниями и у собак с гипернадренкортицизмом. После АКТГ-стимуляции лишь у 8 из 59 (14%) собак с неадренальными заболеваниями была отмечена высокая концентрация кортизола в сыворотке крови, и не было значительной разницы между средней концентрацией кортизола в сыворотке крови у клинически здоровых собак и у собак с неадренальными заболеваниями.

При классификации собак в нашем исследовании в зависимости от степени тяжести заболевания, патологические результаты тестов чаще встречались у собак с тяжелыми заболеваниями, нежели в случаях слабых и умеренных заболеваний. Такая взаимосвязь между тяжестью заболевания и результатами диагностического теста помогает объяснить некоторые несоответствия между вышеуказанными исследованиями. Среди 15 собак с хорошо контролируемым сахарным диабетом у

всех концентрация кортизола в плазме крови находилась в пределах относительного диапазона, в том числе концентрация по базисной линии и концентрация, измеренная после АКГТ-стимуляции. Напротив, в нашем исследовании и исследовании, проведенном Частейном (Chastain) с коллегами (1986), ни у одной из больных диабетом собак не было хорошего контроля над заболеванием, и у многих оно было в умеренной или тяжелой форме; соответственно, гораздо большее число собак имело нарушения по одному или более тестам функции гипофиз-надпочечники.

Поскольку ложноположительные результаты могут иметь место в трех распространенных скрининг-тестах на гипернадренортицизм (по крайней мере при тестировании собак с неадренальными заболеваниями), результаты положительных тестов нужно рассматривать в свете истории болезни и клинических признаков у каждой собаки. Точный диагноз гипернадренортицизма никогда не следует ставить только на основании результатов этих скрининг-тестов, особенно у собак без классических признаков в истории болезни (например, полиурия, полидипсия и полифагия), классических признаков, выявляемых при физикальном осмотре (например, увеличение объема брюшной полости, симметричная алопеция, истончение кожи, гепатомегалия и одышка), признаков, говорящих о биохимических нарушениях (например, высокие уровни щелочной фосфатазы и холестерина). Не стоит делать больной собаке тест на гипернадренортицизм, этого надо по возможности избегать. Лучше подождать, пока собака поправится после неадренального заболевания.

Полная история болезни и внимательный физический осмотр являются важными составными частями хорошей медицинской практики и равным образом важны для эффективного использования лабораторных анализов. Опытные врачи справедливо выражают свое подозрение к результатам многих выполняемых обычно лабораторных скрининг-процедур. Беспорядочное применение тестов функции гипофиз-надпочечники у собак с отсутствием признаков гипернадренортицизма или у собак с побочным заболеванием неадренального происхождения обречено на провал при малой распространенности данного заболевания в общей группе, когда речь идет о гипернадренортицизме у собак. После получения полной истории болезни, произведения тщательно-

го физического осмотра и осторожной оценки обычной минимальной базы данных (общий и биохимический анализ крови, анализ мочи) врачи обязаны предотвратить распространение заболевания в исследуемой группе, тем самым увеличивая прогностическое значение применяемого теста.

Литература

- Breitschwerdt EB, Ochoa R, Waltman C: Multiple endocrine abnormalities in basenji dogs with renal tubular dysfunction. *J Am Vet Med Assoc* 182:1348, 1983. *Study demonstrating that many basenji dogs with renal tubular dysfunction have exaggerated serum cortisol responses to ACTH stimulation.*
- Chastain CB, Franklin RT, Ganjam VK, et al: Evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in clinically stressed dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 22:435, 1986. *Study demonstrating that dogs with nonadrenal disease frequently have false-positive test results for the low-dose dexamethasone suppression test.*
- Feldman EC: Adrenal gland disease. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 1721. *Reviews causes of clinical features of, diagnostic approach to, and treatment of hyperadrenocorticism in dogs.*
- Kaplan AJ, Peterson ME, Kempainen RJ: Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 207:445, 1995. *Study demonstrating that dogs with nonadrenal illness have false-positive results when tested for hyperadrenocorticism.*
- Lester SJ, Bellamy JEC, Mac Williams PS: A rapid radioimmunoassay method for the evaluation of plasma cortisol levels and adrenal function in the dog. *J Am Anim Hosp* 17:121, 1981. *Study demonstrating that many dogs with diabetes mellitus have exaggerated serum cortisol responses to ACTH stimulation.*
- Peterson ME: Hyperadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 14:731, 1984. *Reviews causes of, clinical features, diagnostic approach to, and treatment of hyperadrenocorticism in dogs.*
- Peterson ME, Feldman EC: Diagnostic testing procedures for canine pituitary-adrenal disease: Proceedings of the Fifth Annual Veterinary Medicine Forum. *Am Coll Vet Intern Med* 5:635, 1987. *Reviews diagnostic workup for dogs with hyperadrenocorticism.*
- Smiley LE, Peterson ME: Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med* 7:163, 1993. *Study demonstrating that dogs with moderate to severe nonadrenal disease frequently have false-positive test results for the urine cortisol:creatinine ratio.*
- Zerbe CA, Refsal KR, Schall WD, et al: Adrenal function in 15 dogs with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 193:454, 1988. *Study demonstrating that dogs with well-regulated diabetes mellitus usually will show a normal cortisol response to ACTH stimulation.*

Применение L-депренила при лечении гипофиз-зависимого гиперкортицизма у собак

Давид С. БРУЭТТ

Уильям У. Рул

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ

Гиперадренокортицизм является распространенным заболеванием у собак и, вероятно, наиболее распространенной эндокринопатией у пациентов пожилого и старческого возраста. В большинстве случаев (90%) причиной его является повышенная секреция из гипофиза адренокортикотропного гормона АКТГ-кортикотропина (гипофиз-зависимый гиперадренокортицизм, или болезнь Кушинга), который вызывает двустороннюю адренальную гиперплазию и повышенное образование кортизола. Гистологически наиболее часто встречаются аденома или участки гиперплазии с клетками, вырабатывающими АКТГ внутри дистальной или промежуточной части гипофиза.

В дистальной части секреция АКТГ регулируется механизмом обратной положительной связи посредством кортикотропин-высвобождающего гормона (CRH) и механизмом обратной отрицательной связи через посредство глюкокортикоидов. Около 70% случаев гипофиз-зависимого гиперадренокортицизма возникает в результате нарушений внутри дистальной части. Выделение АКТГ из промежуточной части регулируется в основном путем тонизирующего подавления с помощью допамина, хотя CRH-содержащие волокна наблюдались у собак в промежуточной части гипофиза. Около 30% случаев гипофиз-зависимого гиперадренокортицизма происходит из промежуточной части.

В результате нарушения образования или секреции CRH или проблем, связанных с CRH-рецепторной функцией или сигнальной трансдукцией, может возникнуть повышенная стимуляция гипоталамуса. У собак существует малая вероятность того, что CRH служит причиной развития гипофиз-зависимого гиперадренокортицизма. В других случаях вызываемая гипоталамусом повышенная стимуляция выделения АКТГ возникает из-за отсутствия нормального подавления системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники (НПА). И, наконец, имеется явное указание на недостаток допамина в гипоталамусе, который играет важную роль в патогенезе гипофиз-зависимого гиперадренокортицизма у собак.

Хотя допамин у здоровых собак подавляет АКТГ-секрецию в основном из промежуточной части гипофиза, он также влияет на выделение АКТГ из дистальной части. У собак, которых лечили допамин-антагонистом — домперидоном, было повышенное выделение CRH-опосредованного АКТГ, и эта реакция лишь частично блокировалась, если собакам предварительно давали дексаметазон. В нескольких сообщениях отмечалось, что назначение допамин-антагонистов (домперидона, галоперидола, метоклопрамида) в острых и хронических случаях усиливает

выделение про-опиомеланокортинных пептидов из дистальной части гипофиза у собак, крыс и людей. Производными про-опиомеланокортина являются многие пептидные гормоны, в том числе и АКТГ. Под влиянием допаминергической блокады (или дефицита допамина) увеличение секреции АКТГ из дистальной части может быть связано с нарастанием числа ранее не выделенных кортикотропов или повышенной реакцией на CRH. Важно отметить, что концентрация допамина значительно уменьшается до среднего значения у собак с гипофиз-зависимым гиперадренокортицизмом по сравнению с собаками из контрольной группы и собаками, которых лечили дексаметазоном.

Нейротоксин 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (МРТР) вызывает признаки и симптомы болезни Паркинсона у нескольких видов живых существ, в том числе у людей и собак. Путем окисления с помощью моноамин оксидазы В (МАО-В) МРТР превращается в активный метаболит метил-фенил-пиридин (МРР⁺). МРР⁺ впоследствии вызывает разрушение нигростриатальных допаминергических нейронов, вызывая признаки, аналогичные тем, которые возникают при самопроизвольной болезни Паркинсона. Было установлено, что концентрации АКТГ и кортизола в плазме крови увеличиваются соответственно на 40% и 60% у собак, которых лечили только внутривенными инъекциями МРТР, что говорит о том, что отсутствие допаминергических нейронов может привести к активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

L-депренил (селегилина гидрохлорид; (R)-(-)-N,2-пропинилфенилэтиламин гидрохлорид) является селективным и необратимым ингибитором моноаминоксидазы типа В (МАО-В), который одобрен в США и Канаде для лечения собак с гипофиз-зависимым гиперадренокортицизмом (Аниприл; *Pfizer Animal Health, Inc.*). Он также одобрен для лечения людей, страдающих болезнью Паркинсона — нейродегенеративным расстройством, которое характеризуется истощением допамина в нигростриатуме и других областях мозга. В центральной нервной системе допамин быстро усваивается моноамином оксидазы. Известно, что уровни МАО-В активности повышаются не только с возрастом, но также и при определенных нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. L-депренил также повышает концентрацию допамина путем уменьшения пресинаптического повторного усвоения допамина, увеличения концентрации фенилэтиламина, который усиливает действие допамина, и увеличения синтеза ферментной ароматической L-аминокислотной декарбоксилазы, которая, в свою очередь, усиливает синтез допамина.

Различные дополнительные действия L-депренила также выполняют лечебную или профилактическую роль у пациентов пожилого и старческого возраста. L-депренил снижает образование свободных радикалов путем увеличения перекиси дисмутаза, каталазы и деятельности по уничтожению свободных радикалов. Было доказано, что L-депренил, наряду с рассмотренными ранее механизмами, обладает нейрозащитным действием. Опыты, произведенные на лабораторных животных, показали, что L-депренил увеличил выживаемость нейронов после нервной травмы или воздействия нейротоксинов. Его нейрозащитное действие клинически обосновано, поскольку доказано, что данный препарат замедляет развитие болезни Паркинсона, а не просто дает симптоматическое облегчение. У большинства пациентов с болезнью Паркинсона после L-депренил-терапии не наблюдается полного исчезновения или улучшения симптомов. Однако у большинства собак с гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом, которых лечили L-депренилом, наблюдалось исчезновение или улучшение клинических признаков или и то и другое. Это говорит о том, что L-депренил оказывается более эффективным при лечении данного заболевания у животных, чем при лечении болезни Паркинсона у людей.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ГИПОФИЗ-ЗАВИСИМОМ ГИПЕРАДРЕНОКОРТИЦИЗМЕ У СОБАК

Многих собак с гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом лечат аденолитическим препаратом 1,1-дихлоро-2-(*o*-хлорофенил)-2-(*p*-хлорофенил) этаном (*o,p'*-DDD, митоганом; Лизодрен, *Bristol-Myers*), в то время как других собак лечат адренальным ферментным ингибитором кетоконазолом (низоралом). Несмотря на эффективность этих средств (примерно 50% у кетоконазола и до 80% у *o,p'*-DDD), у третьей части собак возникают побочные эффекты, из-за которых приходится прекращать прием препаратов. Токсичность их проявляется в желудочно-кишечных расстройствах и временных (после кетоконазола) или постоянных (после *o,p'*-DDD) признаках гипокортицизма. Примерно у половины собак вновь появлялись признаки гипокортицизма во время поддерживающей терапии *o,p'*-DDD.

В результате уменьшения выделения кортизола эти виды лечения смягчают клинические признаки гипофиз-зависимого гипернадренкортицизма, но не оказывают воздействия на патофизиологию гипофиз-зависимого гипернадренкортицизма и могут привести к дальнейшему нарушению системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Учитывая патогенез гипофиз-зависимого гипернадренкортицизма у собак и механизмы действия L-депренила, мы исследовали безопасность и эффективность L-депренила при лечении гипофиз-зависимого гипернадренкортицизма у более чем 150 домашних собак. Насколько нам известно, это были первые крупномасштабные перспективные испытания медикаментозного лечения гипофиз-зависимого гипернадренкортицизма у собак. По результатам этих исследований данный препарат получил одобрение для лечения собак с гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом в Соединенных Штатах и Канаде (*Аниприл; Pfizer Animal Health, Inc*) и в настоящее время проходит испытание в Центре ветеринарной медицины Управления по санитарному надзору

за пищевыми продуктами и медикаментами Соединенных Штатов.

Владельцы 88% собак, которых лечили L-депренилом, наблюдали у своих питомцев улучшение общего состояния здоровья и качества жизни. Кроме того, 93% владельцев, собаки которых прошли клиническое испытание, решили, что их питомцы будут продолжать принимать данный препарат в щадящем режиме. Окончательные исследования, представленные учеными, показывают, что за 6 месяцев испытания у 83% из этих собак имеется улучшение клинических признаков, у 12% собак заболевание стабильно и у 4% клинические признаки продолжают прогрессировать. Побочные явления, которые можно отнести к приему препарата, встречаются редко.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Кроме воздействия на систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, мы также исследовали безопасность лечения L-депренилом у 82 гончих собак с хроническими заболеваниями. На протяжении более чем двухлетнего лечения не было отмечено значительной разницы между пациентами в группе терапии L-депренилом и в группе плацебо в отношении обычных лабораторных параметров (общий и биохимический анализы крови), по итогам исследования функции печени (желчные кислоты), неврологического исследования, проверки поведения, исследования глаз и измерения кровяного давления.

Во время клинических испытаний у собак с гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом побочные явления встречались редко. За 13 057 дней лечения лишь у одной собаки наблюдалось побочное явление, связанное с лечением L-депренилом. Оно заключалось в трех случаях диареи. Диарея прошла после прекращения лечения, затем дозу снизили до 1,0 мг/кг в день, и никаких проблем в дальнейшем не возникало. Больше ни у каких собак не возникало побочных явлений, которые требовали бы изменения дозировки или прекращения лечения. В этом случае степень возникновения побочных эффектов намного ниже, чем у собак, которых лечили *o,p'*-DDD или кетоконазолом.

ПОКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

L-депренил следует считать первоочередным средством терапии для собак с неосложненным гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом. Лечение L-депренилом не показано для собак с ятрогенными заболеваниями или с функциональными адренальными опухолями. Перед началом курса терапии необходимо произвести анализ эндокринной функции для подтверждения гипофиз-зависимого гипернадренкортицизма.

В наших клинических испытаниях, равно как и в недавнем ретроспективном исследовании, отсутствие начальной реакции на L-депренил или *o,p'*-DDD или ухудшение после первоначального улучшения может быть следствием сопутствующего заболевания. Поэтому если во время диагностики или лечения L-депренилом возникают осложнения, вызванные гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом или побочным неадренальным заболеванием, собаку нужно соответствующим образом исследовать и лечить. Несмотря на то, что данный препарат успешно применялся выборочно у собак со значи-

тельным заболеванием, вызванным гипофиз-зависимым гипернадренортицизмом (например, панкреатит, сахарный диабет), и у собак со значительным побочным заболеванием (например, заболевание почек или застойная сердечная недостаточность), мы не изучали его применения в формальных клинических испытаниях. Нет данных о сопутствующем применении L-депренила в сочетании с другими видами лечения при гипофиз-зависимом гипернадренортицизме у собак (*o,p'*-DDD, кетоконазол или облучением гипофиза). Не установлено влияние L-депренила на воспроизведение у крыс. L-депренил противопоказан пациентам с известной повышенной чувствительностью к данному препарату или другим MAO-ингибиторам.

Сопутствующее применение L-депренила и других MAO-ингибиторов (антидепрессантов) или видов лечения, при которых MAO-подавление играет какую-то роль (Митабан, *Pharmacia & Upjohn*), не рекомендуется. У людей противопоказано применение L-депренила вместе с меперидином, и это противопоказание часто распространяется и на другие опиоиды. Дальнейшие исследования, проводимые на больных людях, выявили наличие побочных взаимодействий между неспецифическими MAO-ингибиторами и трициклическими антидепрессантами, такими как флуоксетин (Прозак, *Merck*). Несмотря на то, что при приеме L-депренила у различных других видов животных не было отмечено такого взаимодействия, лучше избегать подобных сочетаний у собак. Во время клинических испытаний собаки, которых лечили L-депренилом в течение 3 лет, наблюдались на наличие побочных взаимодействий от приема лекарств. Побочных взаимодействий не отмечалось при приеме различных антибиотиков, антигельминтных препаратов, эктопаразитицидов, анальгетиков и антигистаминных препаратов.

ДОЗИРОВКА И НАЗНАЧЕНИЕ

После подтверждения диагноза гипофиз-зависимого гипернадренортицизма L-депренил рекомендуется перорально один раз в день с начальной дозой 1 мг/кг (0,45 мг/фунт) веса тела. В первые два месяца лечения нужно периодически проверять у собаки клиническую реакцию путем изучения истории болезни и физического обследования. Если через два месяца не будет улучшения клинических признаков или данных при физическом обследовании, дозу можно увеличить до 2 мг/кг один раз в день и аналогичным образом производить оценку ее состояния в течение еще одного месяца. При

отсутствии улучшения или прогрессирующих клинических признаков надо обследовать собаку на наличие побочных нарушений, включая взятие соответствующих лабораторных анализов или другие исследования. Поскольку L-депренил никогда не являлся ни аденолитическим препаратом, ни ингибитором адренального стероидогенеза, производить исследование АКГТ-стимуляции и обычное измерение количества электролитов в сыворотке крови в этом случае нецелесообразно. В отношении собак, у которых клинические признаки гипофиз-зависимого гипернадренортицизма прогрессируют, несмотря на лечение L-депренилом (при отсутствии побочного заболевания), следует подумать об альтернативной терапии *o,p'*-DDD.

Литература

- Bruyette DS: Alternatives in the treatment of hyperadrenocorticism in dogs and cats. In: Kirk RW, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 421. *This chapter reviews a number of treatment options for managing hyperadrenocorticism in dogs and cats in addition to o,p'-DDD and ketoconazole.*
- Bruyette DS, Ruehl WW, Entiken TL: Spontaneous canine pituitary dependent hyperadrenocorticism: A potential model for neurodegenerative disorders. *Prog Brain Res* 106:207, 1995. *This article presents the results of a large, prospective clinical trial of L-deprenyl in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.*
- Bruyette DS, Ruehl WW, Entiken TL, et al: Management of canine pituitary dependent hyperadrenocorticism with L-deprenyl (Anipryl). *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 27:273, 1997. *This chapter provides an overview on the rationale for L-deprenyl in the management of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism and summarizes the results of the various clinical trials.*
- Bruyette DS, Ruehl WW, Smidberg TL: Therapy of canine pituitary dependent hyperadrenocorticism with L-deprenyl. *J Vet Intern Med* 7:114, 1993 [abstract]. *This abstract describes the initial pilot study of L-deprenyl in the treatment of canine pituitary-dependent hyperadrenocorticism.*
- Gerlach M, Riederer P, Youdim MH: The mode of action of MAO-B inhibitors. In: Szelenyi I, ed: *Inhibitors of Monoamine Oxidase B: Pharmacology and Clinical Use in Neurodegenerative Disorders*. Birkhauser, Basel, 1993, p 183. *This chapter provides an excellent overview of the mechanisms of action of L-deprenyl and its use in a number of neurodegenerative disorders.*
- Peterson ME, Palkovits M, Chiueh CC, et al: Biogenic amine and corticotropin-releasing factor concentrations in hypothalamic paraventricular nucleus and biogenic amine levels in the median eminence of normal dogs, chronic dexamethasone treated dogs, and dogs with naturally-occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism (canine Cushing's disease). *J Neuroendocrinol* 1:169, 1989. *This paper documents hypothalamic dopamine depletion in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism.*

Диагностика и лечение больших опухолей гипофиза у собак с гипофиз-зависимым гиперадренокортицизмом

МАРИЭЛЛЬ ГУССЕНС

АЛЕН ТЕОН

Гипофиз у собак подвешен за стеблевидный выступ с вентральной поверхности гипоталамуса. Тонкий слой твердой оболочки, седло диафрагмы, покрывает дорсальную поверхность гипофиза, отделяя его от расположенных выше структур. Большое отверстие в центре этой твердой оболочки свободно охватывает бугровую часть гипофиза. Оставшаяся часть гипофиза расположена внутри неглубокой впадины в клиновидной кости, называемой турецким седлом. Турецкое седло окружает вентральную и латеральную поверхности гипофиза. При возникновении опухоли, вызывающей гиперадренокортицизм, внутри дистальной или промежуточной части гипофиза рост и расширение почти всегда следуют по пути наименьшего сопротивления: дорсально через неполное седло диафрагмы. При дорсальном расширении опухоли за пределы турецкого седла (над ним) обычно происходит компрессия или инвазия ее в гипоталамус, третий желудочек или таламус. В отличие от крупных опухолей гипофиза встречающихся у людей, опухоли у собак, как правило, не поражают зрительный перекрест.

ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ У СОБАК С ГИПОФИЗ-ЗАВИСИМЫМ ГИПЕРАДРЕНОКОРТИЦИЗМОМ

Большие массы гипофиза, вызывающие клинические признаки, возникают примерно у 10–20% собак с гипофиз-зависимым гиперадренокортицизмом (PDH). Примерно у 15% собак с неврологическими признаками, вызываемыми большой опухолью гипофиза, бывают такие признаки при диагностике PDH; у 35% признаки появляются через 30–120 дней после начала медикаментозного лечения от PDH. Неизвестно, являются ли клинические признаки результатом абсолютного размера массы, размеров массы по отношению к объему краниального свода, скорости роста опухоли, поражения специфической ткани, наличия отека вокруг аномальной ткани или воспаления в этой области. Вероятно, все эти факторы играют свою роль в развитии и тяжести наблюдаемых признаков. Ветеринары обычно не предполагают или не придают значения признакам, вызываемым небольшими опухолями гипофиза, поскольку эти признаки очень слабые. Почти у каждой собаки с явными признаками, вызываемыми массой гипофиза, имелась опухоль более 10 мм в своем наибольшем диаметре. В дальнейшем опухоли, достаточно большие для того, чтобы вызывать клинические признаки, могут оказаться слишком большими и для хирургической резекции и непредсказуемым образом реагировать на лучевую терапию. Поэтому одной из задач при лечении собак с PDH может быть диагностика и лечение опухолей гипофиза до тех пор, пока возникающие в результате клинические признаки не станут тяжелыми.

У собак с большими опухолями гипофиза с дорсальным ростом, приводящим к компрессии или инвазии области гипоталамуса, обычно возникают проблемы, которые становятся все более явными и беспокоят владельца. Эти признаки постепенно прогрессируют, и состояние пациента медленно ухудшается. Среди признаков, наблюдаемых нами более чем у 50% собак с большими опухолями гипофиза, встречаются умственная отсталость, беспокойность, отсутствие аппетита, потеря ориентации, застывший взгляд, убыстрение шага. Менее чем у 50% собак с большими опухолями гипофиза бывают атаксия (расстройство координации движений), сдавливание головы, головокружение, непроизвольное мочеиспускание или дефекация, большие эпилептические приступы. Изредка при больших опухолях возникают несахарный диабет, агрессивное поведение, терморегуляторные нарушения или слепота. Мы подчеркиваем, что у большинства собак с клиническими признаками, вызываемыми большой опухолью гипофиза с протяженностью в верхнюю часть седла, отклонения внешне проявляются очень слабо. Такие нарушения признаются владельцами собак, но не всегда подтверждаются ветеринарным врачом. Поэтому такие клинические признаки могут быть заметны лишь тому, кто очень хорошо знаком с конкретным домашним питомцем.

Наиболее распространенные клинические признаки, вызываемые большой опухолью гипофиза (беспокойство, потеря аппетита, вялость), чаще всего приписываются гипокортицизму, возникающему вследствие медикаментозного лечения. Поэтому в начале курса терапии следует прервать медикаментозное лечение и попытаться выяснить причину клинических признаков. Базовые данные (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, рентгенологическое исследование грудной клетки, ультразвуковое исследование брюшной полости) помогут быстро распознать любое новое или ранее нераспознанное заболевание. У собак, у которых раньше или в настоящее время выявили гиперадренокортицизм, может развиваться сахарный диабет, сопровождающийся кетоацидозом или без него, панкреатит, инфекция или многие другие заболевания, вызывающие беспокойство, потерю аппетита и вялость. Если базовые данные не помогут распознать заболевание, надо выполнить тест стимуляции АКТГ, после чего в течение нескольких дней давать животному глюкокортикоиды. У собак с гипокортицизмом концентрация кортизола в плазме крови (до и после назначения АКТГ), как правило, меньше или равна 1,5 мкг/дл (≤ 40 нмол/л), и она быстро восстанавливается до нормы при лечении глюкокортикоидами.

Если базовые данные, результаты теста стимуляции АКТГ и лечение глюкокортикоидами не помогают ни объяснить, ни устранить клинические признаки, следует

предположить наличие большой опухоли гипофиза. Для подтверждения или опровержения этого диагноза надлежит сделать компьютерную томографию (СТ) или визуализацию методом магнитного резонанса (MRI). Известно, что такое сложное диагностическое оборудование далеко не всегда имеется у практикующих ветеринарных врачей; однако, похоже, нет других надежных методов для подтверждения наличия большой опухоли гипофиза с супраселлярным расширением. При необходимости можно порекомендовать врачу обратиться к своим коллегам, имеющим подобное оборудование. MRI лучше СТ при диагностике опухолей небольших размеров (< 5 мм), но любая аппаратура подходит для диагностики больших опухолей (с наибольшим диаметром ≥ 8 мм).

ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ГИПОФИЗА ДО ПОЯВЛЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ

Чтобы лучше понять биологические характеристики опухолей гипофиза у собак с PDH, было проведено рандомизированное исследование в отобранных группах путем MRI-сканирования гипофиза сразу же после подтверждения PDH и до начала какого-либо лечения. Ни у одной из этих собак не было отмечено клинических признаков, характерных для наличия большой сдавливающей опухоли гипофиза и гипоталамуса. Более чем у 50% из этих собак зрительно легко были заметны опухоли гипофиза (диаметром ≥ 4 мм). Анализы эндокринной системы, взятые у собак с заметными опухолями гипофиза, не отличались от результатов, полученных у собак без заметных внутричерепных повреждений. Более чем у половины собак с PDH и первоначально незаметной опухолью гипофиза она стала заметной через год, и у большинства собак с видимой до лечения опухолью через год был заметен ее явный рост. У нескольких собак с опухолью гипофиза более или равной 8 мм в диаметре с самого начала в течение года после диагностики и лечения от PDH появились клинические признаки, свидетельствующие о растущей опухоли гипофиза.

ЛЕЧЕНИЕ

После документального подтверждения большой опухоли гипофиза, растущей дорсально, единственным неинвазивным методом лечения остается облучение области гипофиза высокочастотными гамма- (телекобальт) или рентгеновскими (с помощью линейного ускорителя) лучами. Ветеринарные клиники не настолько оснащены облучающей аппаратурой, как нам хотелось бы, но эти методы лечения находят все более широкое применение. В настоящее время облучение проводится 10–12 фракциями в разные дни в течение 3–4 недель и составляет общее количество 44–48 Гр. Осложнения при лучевой терапии встречаются редко и если все же бывают, то довольно слабые и самокупирующиеся. В числе таких проблем, с которыми нам приходилось сталкиваться, было поседение шерсти под ушами, эциляция скальпа и наружный отит.

У большинства собак лучевая терапия имела успех с частичным или полным устранением клинических признаков, вызываемых опухолью с наибольшим диаметром 25 мм, с инвазией или компрессией окружающих тканей. Результаты лучевой терапии у собак с умеренными клиническими признаками (вялость, отсутствие аппетита), вызываемыми опухолями размером более 25 мм, были

непредсказуемы, но хорошие результаты наблюдались менее чем у 25% собак. И наконец, облучение редко помогало собакам с тяжелыми клиническими признаками (сдавливание головы, припадки), вызываемыми опухолью с максимальным диаметром более 25 мм.

Лучевая терапия является наиболее эффективной для собак с минимальными клиническими признаками (которые заметны для владельца и не заметны для ветеринара) или их отсутствием и сравнительно небольшой опухолью гипофиза (с максимальным диаметром < 15 мм). В общих случаях чем более расплывчаты клинические признаки и чем меньше размеры опухоли гипофиза, тем больше вероятность, что собаке поможет лучевая терапия. В одном из исследований производилась оценка группы собак с недавно диагностированным и не подвергавшимся лечению PDH. У всех собак имелись явные клинические признаки гипердренокортицизма, но ни у одной из них не было постоянных клинических признаков, свидетельствующих о большой опухоли гипофиза. Каждая собака перед началом лечения проходила оценку путем MRI-сканирования гипофиза. Животных с заметной опухолью гипофиза перед медикаментозной терапией лечили кобальтовым облучением. В отличие от группы собак, которые принимали медикаментозное лечение, у всех этих собак опухоль гипофиза через год наблюдали путем MRI-сканирования, и размеры опухоли у них уменьшились по сравнению с первоначальными. Ни у одной из этих собак не было признаков, говорящих о росте или наличии большой опухоли гипофиза. Однако несмотря на то, что у нескольких из этих пациентов временно проходили клинические признаки, что связывалось с PDH, почти каждому из них было необходимо последующее медикаментозное лечение от синдрома Кушинга. Поэтому можно сделать вывод, что облучение гипофиза с успехом прекращает рост опухоли или заставляет ее уменьшаться в размерах, но повышенное выделение АКГГ полностью не проходит.

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что по возможности ветеринарные врачи должны проводить СТ или MRI у собак с диагнозом PDH. Рекомендуется облучение опухолей гипофиза с размерами, превышающими или равными 8 мм по высоте. Поскольку СТ или MRI не всегда доступны, ветеринары должны замечать неотчетливые и слабые признаки, также связанные с растущей опухолью гипофиза. Когда владелец замечает подобные признаки, исследование этих собак логическими и практическими методами может вызвать подозрение на наличие большой опухоли гипофиза. Для подтверждения диагноза необходимо сделать СТ или MRI гипофиза. Наиболее подходящим видом лечения является облучение.

Литература

- Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, et al: Magnetic resonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 206:651, 1995. *More than 50% of dogs with PDH have pituitary tumors that are greater than or equal to 3 mm at greatest diameter at the time of diagnosis.*
- Bertoy EH, Feldman EC, Nelson RW, et al: One-year follow-up evaluation of magnetic resonance imaging of the brain in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 208:1268, 1996. *A majority of dogs with PDH, treated medically, invariably have pituitary tumors that expand in size; in a minority, the tumor size appears to be static.*

Dow SW, LeCouteur RA, Rosychuk RAW, et al: Response of dogs with functional pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas to radiation. J Sm Anim Pract 31:287, 1990. *One of the first studies of radiation therapy for large pituitary tumors in dogs.*

Kipperman BS, Feldman EC, Dybdal NO, et al: Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 43 cases (1980-1990). J Am Vet Med Assoc 201:762, 1992. *Article demon-*

strating that endocrine test results do not correlate well with pituitary tumor size.

Nelson RW, Ihle SL, Feldman EC, et al: Pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism: 13 cases (1981-1986). J Am Vet Med Assoc 194:1612, 1989. *Article reviews the signalment, endocrine test results, and necropsy findings in a small group of dogs with large pituitary tumors and PDH.*

Бессимптомная адrenaльная опухоль

КАРЛОС МЕЛИАН
МАРК Э. ПЕТЕРСОН

Под бессимптомной адrenaльной опухолью, или *адrenaльной инсиденталомой*, подразумевается опухоль надпочечников, неожиданно обнаруженная во время рентгеновского обследования или эксплоративной операции по поводу заболевания, не связанного с функцией надпочечников. В последние годы сравнительно широкая доступность неинвазивных диагностических методов в ветеринарной медицине, таких как ультразвуковая эхография, компьютерная томография (СТ) и визуализация методом магнитного резонанса (MRI), а также все возрастающий успех специалистов в области ветеринарной ультразвуковой эхографии надпочечников у собак и кошек привели к еще более частому обнаружению бессимптомных адrenaльных опухолей.

Среди людей адrenaльные опухоли встречаются примерно у 1–10% пациентов, подвергшихся методам визуализации по разным причинам, кроме заболеваний эндокринной системы. За последние 10 лет было проведено несколько исследований большого числа пациентов для оценки деятельности эндокринной системы у людей с адrenaльной инсиденталомой. Несмотря на то, что у большей части этих пациентов не было клинических признаков или результатов эндокринных скрининг-тестов, характерных для адrenaльных заболеваний, у некоторых пациентов имелись нарушения эндокринной функции, свидетельствующие о наличии преклинического состояния адrenaльного заболевания.

В ветеринарной медицине имеется мало данных относительно частоты возникновения этих опухолей или функционального состояния эндокринной системы у больных собак и кошек. Поэтому вопросы обследования и лечения этих пациентов остаются проблематичными.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ БЕССИМПТОМНОЙ АДРЕНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

Адrenaльная опухоль может возникнуть в любой зоне коркового вещества надпочечников или в мозговом веществе надпочечника. Эти опухоли могут являться функциональными и выделять нормальное или повы-

шенное количество одного или более гормонов или не выделять ничего. Кроме того, реже встречаются случаи, когда адrenaльные опухоли сопровождаются инфильтрирующим заболеванием (например, гранулематоз) и метастазами в надпочечники. И наконец, следует также исключить повреждения, вызывающие те же признаки и симптомы, что и адrenaльные поражения, но которые на самом деле являются адrenaльными псевдоопухолями, возникающими в соседних структурах (например почках, поджелудочной железе, селезенке, лимфатических узлах или сосудах; см. таблицу 1).

Причинами функциональных опухолей, возникающих в надпочечниках, могут быть четыре заболевания. Они включают гиперадренокортицизм (синдром Кушинга), феохромоцитому, гиперальдостеронизм (синдром,

Таблица 1. Список возможных заболеваний при дифференциальной диагностике бессимптомной адrenaльной опухоли

Корковое вещество надпочечников
Узелковая гиперплазия
Аденома
Карцинома
Мозговое вещество надпочечников
Феохромоцитома
Ганглионеврома
Вненадпочечниковые опухоли
Вненадпочечниковая феохромоцитома (параганглиома)
Другие адrenaльные опухоли
Миелолипома
Гранулематозные заболевания (грибковый, инфекционный перитонит кошек)
Тератома
Киста надпочечников
Гематома
Метастазы
Опухоли молочных желез
Лимфома
Лейкемия
Легочная аденокарцинома
Другие карциномы (простаты, мочевого пузыря, желудка)
Псевдоадrenaльные опухоли
Возникающие в почках, поджелудочной железе, селезенке, лимфатических узлах и кровеносных сосудах
Технические артефакты

обусловленный гиперсекрецией или нарушением обмена альдостерона) и гиперсекрецию половых стероидных гормонов.

Синдром Кушинга

Наиболее распространенной причиной первичной неоплазии надпочечников у собак и кошек является выделяющая кортизол адренальная аденома или карцинома. Эти опухоли встречаются примерно у 15–20% собак и кошек с самопроизвольным синдромом Кушинга. Несмотря на то, что данный синдром хорошо известен у собак и кошек, число этих признаков и их интенсивность могут сильно колебаться, и у некоторых пациентов бывают лишь слабые признаки повышенного выделения кортизола.

Феохромоцитома

Опухоли, возникающие в хромоафинных клетках мозгового вещества надпочечников, обладают способностью к повышенной секреции катехоламинов. Феохромоцитомы редко встречаются у собак и особенно редко — у кошек. Клинические признаки связаны с гипертензией и включают эпизодическую слабость, анорексию, потерю в весе, тахипноэ (учащенное дыхание без его углубления) и обмороки. Инвазия каудальной полой вены может вызывать признаки обструкции сосудов. Однако такие симптомы возникают менее чем у половины больных животных, и в большинстве случаев феохромоцитомы неожиданно обнаруживают при вскрытии животного.

Первичный альдостеронизм

Первичный альдостеронизм, или *синдром Конна*, редко встречается в ветеринарной медицине. Однако имеются случаи его возникновения как у собак, так и у кошек. Классические признаки часто бывают неспецифическими и включают слабость, сонливость, флексию вентральной шейки и ночную полиурию. Эти признаки возникают вследствие повышенной выработки альдостерона и связаны с гипокалиемией или системной гипертензией (являющейся результатом вызванной задержкой натрия гиперволемии — увеличения объема циркулирующей крови) или и с тем и с другим.

Гиперсекреция половых стероидных гормонов

Адренокортикальные андрогены, прогестероны и эстрогены (например, эстрадиол, тестостерон, прогестерон, 17-гидроксипрогестерон, андростенедион и сульфат дегидроэпиандростерона) могут автономно выделяться адренокортикальной опухолью. Такие опухоли не встречаются у собак и кошек, но распространены у хорьков. Клинические признаки, замеченные у больных хорьков, включают двустороннюю симметричную алопецию, зуд, расширение вульвы и атрофию мышц. Причиной данного заболевания у хорьков является повышенное выделение одного или более адrenalных андрогенов или эстрогенов.

МЕТОД ВИЗУАЛИЗАЦИИ ХАРАКТЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ БЕССИМПТОМНОЙ АДРЕНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

Характерные особенности, полученные методом визуализации, могут оказать помощь при определении того, является ли данная опухоль злокачественной или доброкачественной и нужно ли ее удалять. Существует четыре

метода визуализации надпочечников: рентгенография, ультразвуковая эхография, СТ и MRI.

Рентгенография

С помощью обычной рентгенографии брюшной полости можно опознать большие или кальцифицированные адренальные опухоли. На рентгеновских снимках явная минерализация надпочечников видна примерно у половины собак с выделяющей кортизол адrenalной аденомой или карциномой. Кальциноз надпочечников встречается редко как у клинически здоровых собак и кошек, так и у животных с гипофиз-зависимым гиперадренокортицизмом. Поэтому рентгенографические данные о наличии кальциноза в области одного или обоих надпочечников у собак явно свидетельствуют о наличии адренокортикальной опухоли или предшествующей гранулематозной инфекции.

Слабая демаркация, неравномерная структура, вызванная повышенной минерализацией, и большие размеры адrenalной опухоли — все эти признаки, вместе взятые, характерны для злокачественной опухоли. Однако адренокортикальная карцинома может также вести себя как хорошо разграниченная гомогенная масса. Поэтому обычно невозможно бывает отличить адренокортикальную аденому от карциномы.

Ультразвуковая эхография

Визуализация области надпочечников стала составной частью обычного ультразвукового обследования брюшной полости в ветеринарной медицине. Ультразвуковая эхография брюшной полости обладает большей чувствительностью, чем рентгенография, для распознавания опухолей надпочечников у собак. Однако точность данной процедуры зависит от опыта выполняющего ее специалиста.

Сразу же после обнаружения опухоли надпочечников необходимо получить дополнительную информацию. Важно узнать размеры противоположного надпочечника, поскольку обычно он бывает большим у собак и кошек с гипофиз-зависимым гиперадренокортицизмом, слишком маленьким и незаметным — у животных с односторонней гиперфункциональной опухолью, выделяющей кортизол, и нормальных размеров — у животных с односторонней нефункциональной или не вырабатывающей кортизол адrenalной опухолью.

Эхогенность адrenalной неоплазии меняется по сравнению с эхогенностью коркового вещества почки. Злокачественные опухоли (например, адренокортикальная карцинома и феохромоцитома) являются более сложными, чем опухоли доброкачественные, и бывают от гипоехоических до гиперэхоических, в то время как аденомы бывают от изоэхоических до гипоехоических. Ультразвуковая эхография также оказывает помощь в обнаружении местной инвазии в соседние органы — такие как почки или кровеносные сосуды, обнаружении региональных или отдаленных метастаз и оценке изменений в органах в связи с хронической повышенной секрецией гормона (например, вызванной глюкокортикоидами гепатопатии).

Компьютерная томография

Компьютерная томография является эффективным средством для определения опухолей надпочечников у собак и кошек, а недостатки ее заключаются в ее высокой

стоимости и необходимости общей анестезии. Компьютерная томография позволяет точно отличить симметричные двухсторонние адренальные разрастания от односторонней опухоли надпочечников. Однако асимметричная узелковая гиперплазия, вызванная гипофиз-зависимым гипернадренкортицизмом, может привести к появлению такого СТ-изображения, которое нельзя будет отличить от СТ-изображения адренокортикальной опухоли. Кроме того, данный метод обычно не дает возможности провести дифференциацию между доброкачественной и злокачественной адренальной опухолью посредством СТ на основании размеров, формы или контрастных исследований. Однако исследования, проведенные на людях, показали, что СТ-денситометрия, выполненная через какое-то время на изображениях с улучшенной контрастностью, позволит отличить доброкачественную опухоль надпочечников от злокачественной.

Визуализация методом магнитного резонанса

Визуализация методом магнитного резонанса лишь недавно нашла свое применение в ветеринарной практике, но в будущем данный метод станет альтернативным для визуализации надпочечников. Применение визуализации методом магнитного резонанса (MRI), как и СТ, ограничивается его стоимостью и доступностью. Визуализация методом магнитного резонанса имеет большое значение для визуализации надпочечников, поскольку обладает большей контрастностью мягких тканей по сравнению с СТ. Есть данные, что у людей метод MRI, предусматривающий измерения T2 и визуализацию химического смещения, помогает различать доброкачественные и злокачественные опухоли.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЙНО ОБНАРУЖЕННОЙ АДРЕНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

Сразу же после обнаружения инсиденталомы необходимо изучить историю болезни и провести физическое обследование для определения любых признаков повышенного выделения гормонов. Необходимо сделать общий развернутый и биохимический анализы крови и анализ мочи для обнаружения лабораторных нарушений, характерных для заболеваний надпочечников.

При обнаружении какого-либо нарушения, характерного для гипернадренкортицизма (например, повышенной активности щелочной фосфатазы или концентрации холестерина в сыворотке крови), авторы рекомендуют сначала провести тест подавления высокой дозой дексаметазона, чтобы исключить обусловленный надпочечниками гипернадренкортицизм. Но даже при отсутствии классических клинических признаков или лабораторных нарушений, характерных для гипернадренкортицизма, тест подавления высокой дозой дексаметазона поможет исключить данное заболевание, поскольку выделяющая кортизол адренальная опухоль является наиболее распространенной функциональной адренальной опухолью у собак и кошек. Все часто применяемые тесты для диагностики гипернадренкортицизма (например, тест стимуляции адренокортикотропным гормоном [АКТГ], тест подавления низкой дозой дексаметазона и соотношение кортизола и креатинина в моче) у собак и кошек обладают гораздо меньшей специфичностью, чем тест подавления высокой дозой дексаметазона. Это означает, что все

они могут дать положительные результаты даже при отсутствии функциональной опухоли, выделяющей кортизол. Кроме того, тест стимуляции АКТГ является не очень чувствительным для диагностики гипернадренкортицизма у собак и кошек с односторонними опухолями надпочечников (то есть у 40–50% животных с адренальными опухолями, выделяющими кортизол, бывает нормальный результат теста).

Если результаты теста на подавление высокой дозы дексаметазона показывают отсутствие подавления кортизола в сыворотке крови, подтверждается диагноз синдрома Кушинга. У некоторых собак с гипофиз-зависимой болезнью Кушинга также не бывает должного подавления кортизола после введения высокой дозы дексаметазона; поэтому необходимо методом визуализации документально подтвердить атрофию противоположного надпочечника. В других случаях данные о низкой или не выявленной концентрации эндогенного АСТН в плазме крови у животного, не говорящие о подавлении кортизола в сыворотке крови, подтверждающие наличие адrenal-зависимого гипернадренкортицизма.

Если результаты теста подавления высокой дозой дексаметазона показывают необходимое подавление кортизола в сыворотке крови, можно исключить наличие функциональной адренальной опухоли, выделяющей кортизол (то есть адrenal-зависимую болезнь Кушинга). У собаки может, тем не менее, быть гипофиз-зависимый гипернадренкортицизм с асимметричной узелковой адренальной гиперплазией, но возможность наличия адренальной карциномы уменьшается. Если все же клинически предполагается слабая степень болезни Кушинга, авторы рекомендуют применение одного или более скрининг-тестов для диагностики гипернадренкортицизма (например, тест стимуляции АКТГ, тест подавления низкой дозой дексаметазона и соотношение кортизола и креатинина в моче).

Собакам с адренальной опухолью, но с отсутствием клинических признаков или лабораторных нарушений, свидетельствующих о гипернадренкортицизме, надо повторно провести измерение кровяного давления. Нормальное кровяное давление уменьшает вероятность диагноза феохромоцитомы или альдостеромы. Однако у многих собак с феохромоцитомой выделение опухолью катехоламина, а следовательно, и системная гипертония доказали свою эпизодичность. Поэтому если были замечены симптомы, говорящие о гипертонии (например, эпизодическая слабость, тахипноэ, носовые кровотечения, внутриглазные кровотечения и обмороки), нужно многократно произвести измерения кровяного давления для документального подтверждения системной гипертонии. У животных с предполагаемой феохромоцитомой также необходимо определить концентрацию катехоламинов и их метаболитов в плазме крови и моче. К сожалению, в большинстве ветеринарных диагностических лабораторий не производится определение катехоламинов; кроме того, технические трудности, заключающиеся в правильном сборе препаратов, стоимость данного метода и отсутствие стандартных относительных диапазонов для этих тестов сильно ограничивают возможности их применения у животных.

Есть и другие причины гипертонии, связанные с адренальными опухолями. Синдромы Кушинга и Конна (гиперальдостеронизм) способны повышать кровяное

давление. У животных с гипертензией, особенно с побочной гипокалиемией, рекомендуется определение базального и АСТН-стимулированного уровней альдостерона для подтверждения диагноза первичного альдостеронизма.

Опухоли надпочечников с половыми стероидными гормонами довольно часто встречаются у хорьков, но нет данных о них у собак и кошек. У хорьков с целью диагностики имеет смысл определить количество аденокортикальных андрогенов, прогестеронов и эстрогенов, и их также нужно измерить у собак и кошек с адrenaльной опухолью и признаками, свидетельствующими об избытке полового гормона.

У животных с адекватным подавлением кортизола в качестве реакции на тест подавления высокой дозой дексаметазона, нормальным кровяным давлением и отсутствием клинических и лабораторных данных о наличии феохромоцитомы и альдостерономы вероятно наличие нефункциональной адrenaльной опухоли. Если результаты визуализации выдают злокачественность (например, большие размеры и сосудистая инвазия), надо выполнить дальнейшие анализы эндокринной системы. Иначе говоря, не стоит делать эндокринные анализы, если клинические признаки не говорят о повышенной секреции гормонов.

ЛЕЧЕНИЕ БЕССИМПТОМНОЙ АДРЕНАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ

Хирургическое удаление является альтернативным методом для всех функциональных адrenaльных опухолей у собак, кошек и хорьков. Перед операцией важно иметь подтвержденные данные о том, какой гормон или гормоны выделяет данная опухоль, так чтобы провести необходимое медикаментозное лечение до, во время и после операции. Пациентам с автономной опухолью, выделяющей кортизол, нужно назначить глюкокортикоиды (например, дексаметазон) во избежание признаков, вызываемых внезапным понижением концентрации кортизола в сыворотке крови после адrenaлэктомии. У животных с феохромоцитомой перед и во время операции с применением бета- и альфа-адреноблокаторов нужно контролировать возникновение сердечной аритмии и гипертонического криза, вызываемых катехоламином.

Митотан (*o,p'*-DDD) является единственным доступным препаратом, вызывающим селективный прогрессирующий некроз коркового вещества надпочечника, и данный препарат иногда помогает как вспомогательное средство при лечении аденокортикальных опухолей. Митотан назначают собакам, которым не показана резекция опухоли. Хотя митотан первоначально применялся для лечения собак с кортизол-выделяющими опухолями, данный препарат способен оказывать аденокортиколитическое действие на любую опухоль, возникающую в корковом веществе надпочечников. При необходимости митотан может быть назначен животным с феохромоцитомой. Кроме того, он обладает лишь ограниченным действием на кошек с аденокортикальной опухолью, выделяющей кортизол. Дозировка митотана, необходимого для лечения аденокортикальной опухоли, обычно превышает то количество препарата, которое обычно применяется для лечения гипофиз-зависимой

адrenaльной гиперплазии. Несмотря на отсутствие характерной взаимосвязи с регрессией опухоли, концентрация кортизола в сыворотке крови является одним из средств управления терапевтической реакцией, с целью лечения низкого значения кортизола. Визуализацию (например, ультразвуковую эхографию брюшной полости) нужно также периодически повторять, чтобы следить за регрессией опухоли.

При отсутствии признаков адrenaльного заболевания и нормальном кровяном давлении на начальном этапе никакое лечение не рекомендуется. Однако владелец должен знать клинические признаки адrenaльных заболеваний и сообщать о них ветеринару, если они становятся явными. Необходимо провести повторную оценку опухоли с помощью ультразвуковой эхографии брюшной полости с интервалами 1–3 месяца. При быстрорастущей опухоли становится заметной сосудистая инвазия или развиваются метастазы, и в этом случае следует рассмотреть возможность хирургического иссечения и биопсии опухоли.

Литература

- Ahn A: Hyperaldosteronism in cats. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 9:153, 1994. *Review article describing the pathophysiology, diagnosis, and treatment of hyperaldosteronism in humans and cats.*
- Gilson SD, Withrow SJ, Wheeler SL, et al: Pheochromocytoma in 50 dogs. *J Vet Intern Med* 8:228, 1994. *Description of the clinical, imaging, and pathologic features of 24 asymptomatic and 26 symptomatic dogs with pheochromocytoma.*
- Gross MD, Shapiro B: Clinical review 50: Clinically silent adrenal masses. *J Clin Endocrinol Metabol* 77:885, 1993. *A review article discussing how to approach an incidentally discovered adrenal mass in human patients.*
- Kintzer PP, Peterson ME: Mitotane treatment of 32 dogs with cortisol-secreting adrenocortical neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 205:54, 1994. *Mitotane, when administered at high dosages, is an effective and acceptable alternative to surgery in most dogs with cortisol-secreting adrenocortical tumors.*
- Pennick DG, Feldman EC, Nylan TG: Radiographic features of canine hyperadrenocorticism caused by autonomously functioning adrenocortical tumors: 23 cases (1978-1986). *J Am Vet Med Assoc* 192:1604, 1988. *Abdominal radiography can detect an adrenal mass in about half of the dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism, but calcification does not distinguish between adenoma and adenocarcinoma.*
- Peterson ME, Birchard SJ, Mehlhaff CJ: Anesthetic and surgical management of endocrine disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 14:911, 1984. *Review describing the preoperative and postoperative management of dogs and cats undergoing adrenalectomy.*
- Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": Comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 75:826, 1992. *A series of 68 human patients showing that the incidence of pathologic secretion of cortisol in asymptomatic patients with adrenal masses is more frequent than was previously assumed.*
- Rosenthal KL, Peterson ME: Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc* 209:1097, 1996. *Study that documents high concentrations of one or more of the following hormones (estradiol, 17-hydroxyprogesterone, and androstenedione) in 96% of affected ferrets with adrenal masses.*
- Voorhout G, Stolp R, Rijnberk A, et al: Assessment of survey radiography and comparison with x-ray computed tomography for detection of hyperfunctioning adrenocortical tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 196:1799, 1990. *Computed tomography is*

more sensitive than radiography in detecting adrenal masses but often cannot differentiate between benign and malignant tumors.

Widmer WR, Guphill L: Imaging techniques for facilitating diag-

nosis of hyperadrenocorticism in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 206:1857, 1995. *A good overview of the current status of techniques that can be used for adrenal gland imaging in dogs and cats.*

Гиперадренокортицизм у хорьков

КАРЕН Л. РОЗЕНТАЛЬ

МАРК Э. ПЕТЕРСОН

Гиперадренокортицизм является распространенным заболеванием у домашних хорьков (в возрасте 3 лет и старше) в Соединенных Штатах. Данное заболевание редко встречается в других частях света, где также популярны домашние хорьки. Наиболее часто возникают такие клинические признаки, как алопеция у обоих полов и увеличение вульвы у самок. Характерной особенностью данного заболевания является одностороннее или реже — двухстороннее увеличение надпочечников, которые вырабатывают слишком большое количество различных андрогенов или эстрогенов, вызывающих наблюдаемые клинические признаки. Важно, чтобы врачи установили, что данное заболевание не является болезнью Кушинга и что для больных хорьков не характерна высокая концентрация кортизола в сыворотке крови. Лечение направлено на уменьшение выделения андрогенов и эстрогенов, вырабатываемых патологическими надпочечниками.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

У большинства хорьков с подобным гиперадренокортицизмом наблюдается алопеция. Выпадение шерсти обычно начинается с ягодичной области, на хвосте или по бокам, на спине и на животе. У многих самок хорьков с удаленными яичниками происходит расширение вульвы, сопровождаемое иногда слизистыми выделениями. Более трети всех пораженных хорьков испытывают зуд. Владельцы также сообщают, что их хорек становится сексуально агрессивен по отношению к сородичам и приобретает мускусный запах. Изредка у самцов вследствие обструкции мочеиспускательного канала развивается дизурия. Это происходит при гиперплазии и кистозности ткани предстательной железы вокруг проксимальной части уретры и сужении мочеиспускательного канала.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Как правило, результаты общего анализа крови бывают в пределах нормы. В редких случаях адrenaльные заболевания у хорьков приводят к анемии и еще реже — к панцитопении. Результаты биохимического анализа сыворотки крови также обычно бывают в пределах нормального диапазона. Встречается гипогликемия, вызываемая опухолью бета-клеток поджелудочной железы.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика гиперадренокортицизма у хорьков производится путем учета данных истории болезни, клиниче-

ских признаков, обнаружения расширения надпочечников с помощью ультразвуковой эхографии брюшной полости и выявления повышенной концентрации адrenaльных андрогенов и эстрогенов в плазме крови. Рентгеновские снимки почти никогда не применяют для диагностики. Увеличение надпочечников можно обнаружить только посредством ультразвуковой эхографии, выполненной опытным специалистом. Определение начальной концентрации кортизола в плазме крови или после стимуляции адренокортикотропного гормона не способствует диагностике адренокортикального заболевания у хорьков, так как повышенная секреция кортизола не является частью заболевания у этого вида животных. Аналогичным образом тест подавления дексаметазоном не эффективен при диагностике адrenaльных заболеваний у хорьков.

При сомнительном диагнозе заболевания надпочечников наиболее важно учитывать концентрацию андрогенов и эстрогенов в основной плазме крови. У хорьков с болезнью надпочечников некоторые адrenaльные андрогены и эстроген вырабатываются в патологически избыточных количествах. Три гормона, которые обычно превышают норму, включают сульфат дегидроэпиандростерона (ДГЭА-С), андростенедион и 17-гидроксипрогестерон.

На практике диагностика гиперадренокортицизма у хорьков обычно бывает однозначной. Однако диагностика может быть осложнена у молодых самок хорьков, поскольку у здоровой самки или у самки с функциональной кистой яичника могут быть широкая вульва и незначительная алопеция. Если самка хорька здорова или при наличии у нее кисты яичника сделайте ей одну инъекцию 1000 ЕД человеческого хорионического гонадотропина и повторите эту дозу через 2 недели для уменьшения размеров вульвы или сделайте анализ адrenaльного андрогена для дифференциальной диагностики этих двух заболеваний.

ЛЕЧЕНИЕ

Можно сделать операцию или провести медикаментозное лечение, но хирургический метод предпочтительнее, поскольку медикаментозное лечение обычно не дает результата. Поэтому рекомендуется адrenaлэктомия, если у хорька нет сопутствующих заболеваний (например, заболеваний сердца), из-за которых операция ему противопоказана. Другие факторы, которые приходится учитывать, — это возраст, стоимость лечения и состояние здо-

ровья пациента. Старым хорькам с инсулиномой одну или несколько опухолей поджелудочной железы можно удалить во время адреналэктомии.

Большинство хорьков с гиперандренокортицизмом находятся не в очень тяжелом состоянии и не нуждаются в немедленном хирургическом лечении. Есть два тяжелых, угрожающих жизни состояния, связанные с заболеванием надпочечников у хорьков, требующие немедленного внимания: это глубокая анемия (встречается редко) и обструкция мочеиспускательного канала.

Хирургическое лечение

Большинству хорьков показано хирургическое лечение, так как адrenaльные кортикальные опухоли редко дают метастазы, и симптомы заболевания после операции проходят. Признаки возобновляются при заболевании противоположного надпочечника или неполном удалении больной железы. Обычно удаление левого надпочечника не вызывает трудностей, в то время как удаление правого представляет техническую сложность.

Перед операцией хорька нужно выдержать без корма и воды по крайней мере в течение 4 часов. Хорькам с инсулиномой нужно производить в это время внутривенное введение растворов с декстрозой. При наличии у хорька тяжелой анемии может потребоваться переливание крови.

Во время операции нужно провести полное исследование брюшной полости. Необходимо следить за скоростью и ритмом сердечных сокращений, кровяным давлением и введением растворов. Во время операции должны осуществляться визуализация обоих надпочечников, прощупывание их для определения размеров и твердости и сравнение друг с другом, поскольку заболевание может быть двухсторонним. Врач должен проверить другие органы, включая печень, лимфатические узлы, поджелудочную железу, почки и селезенку и взять биопсийный материал.

Метод адреналэктомии у хорьков нашел отражение в литературе (Mullen, 1992). Левый надпочечник расположен краниально по отношению к левой почке в жировой ткани. Врач должен освободить левый надпочечник от жировой ткани, в то же время перевязывая один или более мелких сосудов, связанных с железой. Правую адреналэктомию произвести сложнее, поскольку правый надпочечник находится между почками и долей печени и связан с полую веной посредством фасциальной ткани. Удаление всего правого надпочечника обычно вызывает повреждение полую вены, что приводит к сильному кровотечению. Можно также снять как можно больше ткани с правого надпочечника, оставляя неповрежденной полую вену, но при этом методе больная ткань остается в организме.

При заболевании обоих надпочечников один из вариантов решения проблемы заключается в полной адреналэктомии одного надпочечника и неполной адреналэктомии другого. Следует удалить полностью больший из двух надпочечников или удалить весь левый надпочечник, поскольку он более доступен, и по возможности большую часть правого.

После операции хорьку необходим надлежащий уход и при необходимости инфузионная терапия, до тех пор пока его можно будет кормить. При данном синдроме не имеет значения повышенное выделение кортизола; по-

этому после односторонней адреналэктомии обычно не бывает нужно глюкокортикоидное лечение. Однако если у хорька без видимой причины после операции наблюдается сонливость или при удалении фрагментов обоих надпочечников можно назначить дексаметазона натрия фосфат (2–4 мг/кг в/в).

После хирургического лечения прогноз благоприятный. Осложнения включают рецидив адrenaльной опухоли вследствие метастазов (очень редко), увеличение противоположного надпочечника или угрожающее жизни кровотечение из полую вены.

Медикаментозное лечение

При лечении гиперандренокортицизма у хорьков, которые не подвергались операции или у которых была произведена неполная резекция адrenaльной опухоли во время операции, можно использовать митоган (Лизодрен, Bristol-Myers). Однако лечение митоганом редко бывает успешным при рецидивирующих признаках; если так происходит, то симптомы часто возникают снова. Владелец необходимо предупредить о том, что лечение митоганом редко бывает успешным и при рецидивах симптомов маловероятно, что ударная доза препарата окажется эффективной. Авторы рекомендуют прием ударной дозы митогана, равной 50 мг на одного хорька, ежедневно в течение 1 недели, а затем поддерживающее лечение по 50 мг на 1 хорька 2–3 раза в неделю. В некоторых аптеках готовят 50-мг желатиновые капсулы митогана. Хорьки без проблем проглатывают капсулы в оболочке наподобие Нутрикала.

Лечение митоганом надо регулировать в зависимости от усиления или ослабления клинических признаков. При ослаблении признаков хорьку можно продолжать давать митоган или прекратить лечение. При возобновлении симптомов следует возобновить ежедневный прием митогана. Прогноз при медикаментозном лечении заболеваний надпочечников неизвестен, но он бесперспективен при наличии торможения костного мозга.

Обструкция мочевыводящих путей

Под влиянием высоких уровней адrenaльных андрогенов в крови происходит опухание тканей простаты вокруг проксимальной части мочеиспускательного канала и сужение последнего. Для данной ткани обычно характерны гиперплазия и кистозность, а также инфицирование. У хорьков в истории болезни зачастую имеются случаи хронической странгурии, но обычно они сопровождаются острой обструкцией мочевыводящих путей. Рентгенография или ультразвуковая эхография брюшной полости позволяет исключить конкременты в качестве причины непроходимости мочевыводящих путей. Периодически на рентгеновских снимках наблюдается разрастание мягких тканей, расположенных каудально по отношению к мочевому пузырю.

Вначале следует устранить обструкцию мочевыводящих путей путем введения небольшого катетера (например, 3,5 французского из красной резины) через уретру в мочевой пузырь. Для выполнения этой процедуры необходимо выполнить анестезию и временно вывести пенис на поверхность тела. Вход в отверстие мочеиспускательного канала может оказаться затрудненным из-за кости пениса. Надо соблюдать осторожность, чтобы не повре-

дить нежную ткань уретры; увидеть отверстие уретры можно с помощью лупы. При безуспешных попытках устранить обструкцию можно попытаться произвести цистопункцию иглой 25-й величины, поместив ее в шприц. Однако данная процедура рискованна и может вызвать разрыв мочевого пузыря.

После закрепления катетера в уретре необходимо опорожнить мочевой пузырь и произвести оценку метаболического состояния организма пациента. При длительной обструкции мочевыводящих путей можно предположить наличие нарушение электролитного баланса в сыворотке крови наподобие того, что наблюдалось у кошек с непроходимостью, и следует провести внутривенную инфузионную терапию и введение растворов электролитов для стабилизации состояния хорька.

При увеличении предстательной железы определено показано хирургическое лечение для удаления пораженных одного или обоих надпочечников. Необходимо также выполнить биопсию и бактериальное культивирование. При гиперплазии или кистозности тканей предстательной железы после удаления надпочечников отекающая ткань обычно восстанавливается до нормы в течение нескольких дней. Катетер в мочевыводящих путях оставляют на месте до тех пор, пока хоре не сможет опорожняться самостоятельно, — обычно это происходит через 24–48 часов после

операции. При наличии инфекции можно произвести марсупиализацию гиперплазии ткани предстательной железы наружу, поскольку одни лишь антибиотики и адреналэктомия не помогут устранить данную проблему. При неоплазии тканей предстательной железы, которая встречается гораздо чаще, чем гиперплазия и кистозность (редкое сочетание), кроме адреналэктомии, понадобится снятие избыточной ткани с предстательной железы.

Литература

- Mullen H: Surgical treatment of ferrets. In: Proceedings of the 27th Annual Meeting of the American College of Veterinary Surgeons. Miami, FL, 1992. *A review of surgical techniques in ferrets, including adrenalectomy.*
- Rosenthal KL, Peterson ME: Clinical case conference: Stranguria in a castrated male ferret. J Am Vet Med Assoc 209:462, 1996a. *Description of the prostatic disease associated with hyperadrenocorticism.*
- Rosenthal KL, Peterson ME: Plasma androgen concentrations in ferrets with adrenal gland disease. J Am Vet Med Assoc 209:1097, 1996b. *Study describing the association of ferret hyperadrenocorticism and high androgen concentrations.*
- Rosenthal KL, Peterson ME, Quesenberry KE, et al: Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases (1987–1991). J Am Vet Med Assoc 203:271, 1993. *A retrospective study of the signs, diagnosis, and treatment of ferret hyperadrenocorticism.*

Дифференциальная диагностика гиперкалиемии и гипонатриемии у собак и кошек

ПИТЕР П. КИНЦЕР

Гиперкалиемия и гипонатриемия являются классическими электролитными нарушениями, которые встречаются у собак и кошек при возникшем естественным путем первичном гипоадренокортицизме (болезни Аддисона) и наблюдаются у более чем 95% больных животных. Кроме того, у значительного числа собак со спонтанным вторичным гипоадренокортицизмом (при недостаточности адренокортикотропного гормона [АКТГ]) имеется гипонатриемия. Хотя гипоадренокортицизм встречается довольно редко, он чаще всего первым подозревается при обнаружении этих электролитных нарушений в сыворотке крови. Однако врач не может при постановке диагноза гипоадренокортицизма полагаться только на электролитные нарушения. Для постановки точного диагноза необходимо выявление адренальных нарушений, о которых может свидетельствовать низкая исходная концентрация кортизола в сыворотке (или плазме) крови в сочетании с субнормальной реакцией или отсутствием реакции на экзогенное введение АКТГ.

Результаты теста стимуляции АКТГ считаются «золотым стандартом» для диагностики гипоадренокорти-

цизма у собак и кошек. У собак с гипоадренокортицизмом бывает низкая или невыявленная концентрация кортизола в сыворотке крови в состоянии покоя, и реакция на экзогенное введение АКТГ уменьшается или отсутствует (после введения АКТГ концентрация кортизола в плазме крови < 50 нмол/л). При отсутствии гипоадренокортицизма у собак (с неадренальными заболеваниями) концентрация кортизола в сыворотке крови в состоянии покоя также может быть низкой, если их лечили одной или несколькими дозами глюкокортикоидов (при вызванном торможении АКТГ по методу обратной связи), но при этом наблюдалась нормальная реакция на адренокортикоиды (концентрация кортизола в плазме крови после введения АКТГ > 150–200 нмол/л).

В данной статье дан обзор дифференциальной диагностики гиперкалиемии и гипонатриемии у собак с нормальной реакцией на кортизол после стимуляции АКТГ. В общих случаях с гиперкалиемией и гипонатриемией может быть связано множество заболеваний, более распространенных, чем гипоадренокортицизм, — например, заболевания почек, желудочно-кишечные расстройства, сердечная недостаточность и ацидоз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

С гиперкалиемией или гипонатриемией связаны различные нарушения у собак и кошек (таблица 1). Хотя ветеринарные врачи часто не считают некоторые из этих нарушений причинами гиперкалиемии или гипонатриемии, их следует учитывать для постановки правильного диагноза. Нижеприведенные данные не являются исчерпывающими, но они отражают клиническую ситуацию.

Почки и мочевыводящие пути

Гиперкалиемия обычно встречается у животных с острой почечной недостаточностью, терминальной хронической почечной недостаточностью, обструкцией уретры и разрывом мочевыводящих путей. В большинстве из этих случаев основной механизм заболевания заключается в неспособности выделять калий. У некоторых пациентов почечную недостаточность трудно отличить от гипоадренокортицизма при отсутствии теста стимуляции АКТГ, поскольку более чем у 50% собак с гипоадренокортицизмом нарушена способность концентрировать мочу (удельный вес < 1,030) при высоких уровнях азота мочевины крови (BUN) и креатинина. Кроме увеличения содержания калия в сыворотке крови, гипонатриемия может быть связана с разрывом мочевого пузыря, хронической почечной недостаточностью, почечными канальцевыми нарушениями, лечением диуретиками или диурезом, вызванным осмотическим давлением, и нефротическим синдромом.

Пищеварительная система

Расстройства пищеварительной системы, особенно такие, которые вызывают рвоту и диарею, могут привести к гиперкалиемии и гипонатриемии и «псевдосиндрому Ад-

дисона». Заболевания, вызывающие подобные электролитические нарушения, включают трихиуриаз, анкилостомоз, сальмонеллез, вирусный энтерит, геморрагический гастроэнтерит, кишечную мальабсорбцию, прободение язвы, заворот желудка, цирроз печени и острую и хроническую печеночную недостаточность. Гипонатриемия может быть вызвана недостатком натрия в сочетании с задержкой свободной воды вследствие низкого эффективного объема циркулирующей крови. Механизмы, лежащие в основе гиперкалиемии, не очень понятны, но причиной данного состояния до некоторой степени является уменьшение выделения калия.

Ацидоз

Любое нарушение, приводящее к умеренному или тяжелому ацидозу, способно вызывать гиперкалиемию из-за создания внутриклеточной защитной зоны ионов водорода. Для достижения электронейтральности ионы калия двигаются во внеклеточное пространство, приводя к гиперкалиемии.

Разрушение клеток

Гиперкалиемия может быть результатом быстрого выделения внутриклеточного калия во внеклеточную жидкость. Возможными причинами этого могут быть размождение, системная артериальная тромбоэмболия, распространенная инфекция, тепловой удар, синдром разрушения опухоли и обширная операция.

Образование выпота

Низкий эффективный объем циркулирующей крови может привести к гиперкалиемии и гипонатриемии, которые иногда встречаются у животных с образованием выпота. Автор установил наличие таких же электролитных нарушений у животных с выпотом в плевральную и перитонеальную полость, как и в случаях сердечной недостаточности, вызванной экссудативным перикардитом.

Другие нарушения

Отечность, например, при застойной сердечной недостаточности или нефротическом синдроме, может привести к гипонатриемии и изредка — к гиперкалиемии (в результате низкого эффективного объема циркулирующей крови и высокого уровня вазопрессина). Лечение диуретиками — особенно в сочетании с фуросемидом и тиазидными диуретиками — усиливает проблему. Первичные полидипсические нарушения и синдром недостаточного выделения антидиуретического гормона (АДГ) могут быть связаны с гипонатриемией. Ятрогенные причины гиперкалиемии или гипонатриемии (при изменении приема или инфузионной или медикаментозной терапии) обычно становятся ясны при внимательном изучении истории болезни. Примерами могут быть слабая гиперкалиемия после лечения эналаприлом, гипонатриемия после лечения экзогенным вазопрессином и гипонатриемия в результате инфузионной терапии растворами с низким количеством натрия (например, 5%-ным раствором декстрозы).

Лабораторный артефакт

Липемия (гиперлипемия) способна уменьшать измеренное количество плазмы и реже — концентрацию натрия в

Таблица 1. Распространенные причины гиперкалиемии и гипонатриемии

Гиперкалиемия

Избыточное поступление калия (п/о или в/в)
Метаболический ацидоз
Тяжелое повреждение тканей или разрушение клеток
Острая почечная недостаточность, особенно сопровождающаяся олигурией
Выраженная хроническая почечная недостаточность
Обструкция уретры
Уроперитонит
Снижение эффективного объема циркулирующей крови
Желудочно-кишечные расстройства
Перитонеальный или плевральный выпот
Сильные ожоги
Выраженная застойная сердечная недостаточность
Гипоадренокортицизм
Псевдогиперкалиемия (например, тромбоцитоз)
Медикаментозное лечение (например, иАКФ)

Гипонатриемия

Лечение диуретиками
Застойная сердечная недостаточность
Заболевания почек (включая нефротический синдром, разрыв мочевого пузыря и обструкцию мочевыводящих путей)
Печеночная недостаточность
Желудочно-кишечные заболевания
Синдром нарушения секреции антидиуретического гормона
Первичная полидипсия
Гипоадренокортицизм
Постобструктивный диурез
Сахарный диабет
Лечение маннитолом
Псевдогипонатриемия
Лечение вазопрессином

сыворотке крови. Эритроциты у собаки породы акита (и, возможно, у родственных пород) имеют более высокую внутриклеточную концентрацию калия. Задержка в отделении сыворотки от сгустка может вызвать ложную гиперкалиемию. Есть сообщения, что гипертония, так же как и чрезмерный лейкоцитоз или тромбоцитоз, ошибочно поднимает концентрацию калия в сыворотке крови.

Литература

Dibartola SP, ed: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1992. *A comprehensive review of renal disease and fluid and electrolyte disturbances in small animals.*

Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996. *Includes an overview of the diagnosis and treatment of hypoadreno-corticism in dogs.*
Kintzer PP, Peterson ME: Hypoadrenocorticism in dogs. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 425. *Overview of the diagnosis and treatment of hypoadrenocorticism in dogs.*
Rose BD: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1989. *A comprehensive review of fluid and electrolyte disturbances with detailed descriptions of mechanisms of hyperkalemia and hyponatremia.*
Senior DF: Fluid therapy, electrolytes and acid-base control. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 294. *Review of potassium and sodium disorders in the dog and cat.*

Терапия гормоном роста у собак

Джон Ф. Рандолф

МАРК Э. ПЕТЕРСОН

НОРМАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ И РЕГУЛЯЦИЯ ГОРМОНА РОСТА

Гормон роста (GH, соматотропин) обычно синтезируется и выделяется соматотрофными клетками аденогипофиза. Выделение GH бывает эпизодическим и управляется двумя гормонами гипоталамуса: GH-выделяющим гормоном (который стимулирует выработку и секрецию GH) и соматостатином (который тормозит секрецию GH). Попав в кровь, GH проявляет свое действие непосредственно и косвенно через выработку соматомедина С (также известного как инсулиноподобный фактор роста I [IGF-I]). Непрямое действие GH, опосредованное соматомедином С (IGF-I), является анаболическим и состоит в увеличении синтеза протеинов и в росте мягких тканей (включая кожу) и костей. Экспериментально установлено, что введение GH собакам с задержкой сращения переломов ускоряет заживление костей. Напротив, прямое действие GH является большей частью катаболическим (например, липолиз и ограничение клеточного переноса глюкозы).

НАРУШЕНИЯ, РЕАГИРУЮЩИЕ НА ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА

У собак нарушения, которые лечит GH, встречаются редко и включают гипофизарную карликовость у щенков и дерматоз, поддающийся лечению GH, у взрослых собак.

Гипофизарная карликовость большей частью связана с кистозным расширением краниофарингеального протока (карман Ратке) в гипофизе, но неизвестно, разрушает ли разрастание этой кисты гипофиза соседние ткани аденогипофиза или первоначальное нарушение дифференциации и секреторной способности клеток аденогипофиза приводит к образованию кисты. Тем не менее, это вызывает недостаточность GH, иногда сопровождаемую дефицитом адренокортикотропина, тиреостимулиру-

ющего гормона и/или фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Данное нарушение передается по наследству как аутосомно-рецессивный признак у немецкой овчарки и карельской медвежьей собаки. У больных щенков наблюдается отставание в росте, характеризующееся пропорционально невысоким ростом и мягкой пушистой шерстью, с задержкой роста вторичных пушковых волос (лануго) и отсутствием покровных (остевых) волос, что приводит к двухсторонней симметричной алопеции и с возрастом — к гиперпигментации кожи. Добавки гормона роста, а иногда и тиреотропного гормона необходимы для улучшения кожи и шерсти больных собак. Если собаку с гипофизарной карликовостью лечить GH после эпифизарного закрытия ростковой зоны, размеры тела не будут увеличиваться.

Для дерматоза, поддающегося лечению GH, у взрослых собак характерны симметричная алопеция боковой поверхности тела и гиперпигментация, которая наблюдается чаще всего у нормальной величины взрослых (1–5 лет) кобелей породы шпиц, чау чау, пудель, кеесхонд и самоедская лайка. Патогенез зрелого дерматоза, поддающегося лечению GH, сводится к недостаточности GH, но подлинная причина данного заболевания неизвестна. Некоторые исследователи считают, что у больных собак бывает слабый гипопитуитаризм с последующим уменьшением выработки GH, в то время как другие считают причиной кожных изменений слабый гиперадренокортицизм, вызывающий подавление секреции GH. В работе, проведенной со шпицами, показано, что причина этого явления заключается в адренокортикальном гиперпрогестинизме или гиперандрогенизме, которые ведут к уменьшению выработки GH.

У многих взрослых собак с дерматозом, поддающимся лечению GH, бывает гипосоматотропизм, документально подтвержденный присутствием низкой или непо-

вышенной концентрации циркулирующего гормона роста в крови после провокационной стимуляции клонидином, ксилазином или GH-высвобождающим гормоном. Однако у других больных собак результаты тестов стимуляции GH оказываются в норме, и тем не менее они реагируют на добавку GH. Кроме того, у некоторых собак с патологическими результатами теста на стимуляцию GH бывает нормальный уровень соматомедина С. Это говорит о том, что у данных собак на самом деле нет дефицита GH. Эти данные, полученные в ходе совместных исследований, бросают подозрение на первичную роль GH в данном заболевании. Врачи с успехом лечили больных собак другими методами, кроме добавления GH, в том числе *o,p'*-DDD (Лизодрен, *Bristol-Myers*) или кастрацией. У некоторых собак при отсутствии лечения наблюдался самопроизвольный рост волос.

ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОМ РОСТА

Препараты

Хотя овечий GH оказался неэффективным, препараты из человеческого, бычьего, свиного GH рекомендуются для применения у собак. Раньше эти препараты готовились из экстрактов гипофиза, были дороги, и их было трудно получить. С появлением рекомбинантной ДНК-технологии возросло производство биосинтетического GH. Тем не менее, рекомбинантный GH человека все еще остается дорогим и сложным в применении. Соглашение, заключенное между производителями рекомбинантного GH человека и Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA) ограничивает возможность врачей-эндокринологов по злоупотреблению GH человека в качестве гена-ускорителя для бодибилдинга или стимулятора роста для детей нормального, но невысокого телосложения.

Введение GH человека собакам не приветствуется, потому что он вызывает образование специфических антител, что оказывает влияние на его эффективность. Рекомбинантный бычий GH (Позилак, *Monsanto*) является недорогим продуктом, доступным для ветеринаров благодаря увеличению производства молока у крупного рогатого скота. К сожалению, данный продукт выпускается для продажи как препарат длительного действия, предназначенный для применения крупному рогатому скоту, и не одобрен для применения собакам, поскольку может вызывать у них иммуногенные нарушения. В ходе экспериментов использовались подкожные имплантаты, содержащие рекомбинантный GH собак, но они отсутствуют в продаже. Свиной GH иммунологически напоминает GH собак, поэтому антитела не должны нарушать эффективность его действия у собак.

Доза

В настоящее время при лечении гипофизарной карликовости у собак используют 0,1 МЕ GH/кг подкожно три раза в неделю в течение 4–6 недель. При лечении дерматоза, поддающегося лечению GH, у взрослых собак применяют 2,5 МЕ GH для собак с весом менее 14 кг и 5 МЕ GH для больших собак подкожно через день в течение 10 сеансов; 0,3 МЕ GH/кг в неделю, поделенные на две-три дозы, вводимые подкожно в течение 4–6 недель; 4 МЕ GH для чау чау подкожно через день (три дозы). При любом нарушении проводится повторное лечение GH (0,1 МЕ/кг под-

можно три раза в неделю в течение 1 недели) при возобновлении дерматологических признаков.

Побочные эффекты

Поскольку GH является мощным диабетогенным гормоном, у собак, получающих GH, следует в период лечения еженедельно отслеживать концентрацию глюкозы в крови и ежедневно проверять содержание глюкозы в моче. Прекратите вводить GH при развитии глюкозурии или гипергликемии. Непереносимость углеводов или возникновение в результате лечения GH сахарного диабета может быть временным или постоянным. Ветеринары, применявшие для собак даже небольшие дозы овечьего препарата GH продолжительного действия, сталкивались с возникновением сахарного диабета, с трудом поддающегося контролю. Длительная передозировка GH у собак может вызвать акромегалию с результирующими признаками инспираторного стридора (вследствие чрезмерного роста мягких тканей в орофарингеальной области), прогнатии (чрезмерного развития верхней челюсти), чрезмерных кожных складок головы и шеи и увеличения размеров головы и лап.

Также может наблюдаться повышенная чувствительность к GH (например, ангионевротический отек), но эти реакции надо свести к минимуму, используя менее иммуногенные GH-препараты.

Литература

- Bell AG, Jones BR, Scott MF: Growth hormone-responsive dermatosis in three dogs. *NZ Vet J* 41:195, 1993. *Report of three dogs with GH-responsive dermatosis successfully treated with recombinant human GH.*
- Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 38. *Review of disorders of GH in the dog and cat.*
- Lothrop CD: Pathophysiology of canine growth hormone-responsive alopecia. *Compend Cont Educ Pract Vet* 10:1346, 1988. *Review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of canine GH-responsive dermatosis.*
- Rijnberk A, van Herpen H, Mol JA, et al: Disturbed release of growth hormone in mature dogs: A comparison with congenital growth hormone deficiency. *Vet Rec* 133:542, 1993. *A comparison of GH stimulation tests and IGF-I concentrations in two miniature Poodles with presumed mild hyperadrenocorticism resembling GH-responsive dermatosis and two German shepherds with congenital hypopituitary dwarfism.*
- Schmeitzel LP, Lothrop CD: Hormonal abnormalities in Pomeranians with normal coat and in Pomeranians with growth hormone-responsive dermatosis. *J Am Vet Med Assoc* 197:1333, 1990. *A prospective study of hormonal abnormalities, including adrenal sex hormones in Pomeranians with normal coats and with GH-responsive dermatosis.*
- Schmeitzel LP, Lothrop CD, Rosenkrantz WS: Congenital adrenal hyperplasia-like syndrome. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 600. *Review of the pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of an adrenocortical sex hormone imbalance syndrome resembling mature-onset GH-responsive dermatosis.*
- van Herpen H, Rijnberk A, Mol JA: Production of antibodies to biosynthetic human growth hormone in the dog. *Vet Rec* 134:171, 1994. *Report on the presumptive development of antibodies to recombinant human GH in four dogs.*
- Wilkens BE, Millis DL, Daniel GB, et al: Metabolic and histologic effects of recombinant canine somatotropin on bone healing in dogs, using an unstable osteotomy gap model. *Am J Vet Res* 57:1395, 1996. *A study of the effect of recombinant canine GH on bone healing in dogs subjected to midradius osteotomy.*

Гематология, онкология и иммунология

БРЮС Р. МЕЙДВЕЛЛ

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Интерпретация цитогамм и гистогамм эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов	444
Гематологические приборы для лаборатории	453
Определение группы крови и перекрестные пробы на совместимость для проведения переливаний крови	457
Рекомендации по переливанию крови	461
Гемопоэтический цитокинез: факторы миелопоэза	465
Гемопоэтический цитокинез: совокупность интерлейкинов	470
Наследственные дефекты строения эритроцитов	477
Структурные изменения эритроцитов у кошек	483
Практическое использование кровезаменителя	486
Диагностика и лечение иммуноопосредованной гемолитической анемии	489
Болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии	497
Инфекционная и иммуноопосредованная тромбоцитопения	501
Нарушение функции тромбоцитов	506
Обзор дисфункций нейтрофилов собак и кошек	511
Современные методы диагностики рака: основные указания для взятия проб	517
Диетотерапия при онкологических заболеваниях	524
Практическая методика введения лекарственных препаратов	529
Противоопухолевые препараты и условия применения традиционных средств	532
Новые противоопухолевые препараты и их применение в ветеринарной медицине	542
Резистентность ко многим препаратам	547
Лучевая терапия: способы применения и выбор пациентов	551
Гипертермия	555
Генная противораковая терапия	562
Поствакцинальная фибросаркома у кошек	568
Опухоли дыхательных путей	571
Иммунофенотипирование у собак	576
Иммуносупрессивные препараты	581
Диагностика и лечение системной красной волчанки	586
Наследственные и приобретенные заболевания, связанные с иммунодефицитом	588
Заболевания селезенки	593

Интерпретация цитограмм и гистограмм эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов*

ГАРОЛЬД ТВЕДЕН

МАЙКЛ СКОТТ

ДЖ. ДАНИЕЛ БУН

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Основные правила интерпретации числовых гематологических данных и исследования мазков крови, применимы и для интерпретации компьютерных графических изображений (цитограмм и гистограмм) гематологическими анализаторами. Ветеринарные врачи не нуждаются в новых концепциях для диагностики таких заболеваний, как регенеративная анемия, дегенеративный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лейкомия, лейкомия и тромбоцитопения. Графическое изображение гематологических приборов упрощает диагноз, позволяя лучше увидеть патологические популяции клеток. Поговорка: «Лучше один раз увидеть, чем сто раз услышать» подчеркивает пользу этих графических изображений. Некоторые новые данные благодаря визуализации позволяют поставить мгновенный диагноз основных гематологических нарушений еще до ознакомления с цифрами.

Первоначальное потрясение при виде множества числовых и иллюстрированных данных, приводимых при ге-

матологических исследованиях (рис. 1) быстро сменяется лучшим пониманием при интерпретации главных гематологических изменений. Авторы иллюстрируют и описывают наиболее важные и общие модели для работы и сводят к минимуму технические аспекты приборов. Два прибора, о которых идет речь, это Байер (Техникон) H-1 (*Диагностическое подразделение Байер, Тэрритаун, Нью-Йорк*) и Эббот Сэлл-Дин 3500 (*Эббот Диагностикс, Эббот Парк, Иллинойс, 60064*). Принципы интерпретации могут прилагаться к графическим изображениям других гематологических приборов.

Графическое изображение всех популяций клеток позволяет с большей уверенностью обнаружить такие заболевания, как железодефицитная анемия и, что важно, дает возможность распознать лабораторные ошибки, которые нельзя обнаружить при помощи более простых приборов. Более ранние и менее сложные приборы давали возможность получать числовую информацию без графических данных, которые позволяют определять потенциальные ошибки в результатах. Скаттерграммы и гистограммы часто позволяют лабораторному персоналу и опытным диагностам устанавливать, в каком случае микроциты равны числу тромбоцитов, или когда не надо считать большие тромбоциты и когда продукты распада клеток и эндоплазматические фрагменты внутрисосудистого гемолиза или липемические капельки считаются как тромбоциты.

Скаттерграммы и гистограммы эритроцитов

При анемии собак три главные морфологические модели альтераций эритроцитов составляют макроцитарно-гипохромная, нормоцитарно-нормохромная и микроцитарно-гипохромная анемии (рис. 2). Макроцитарно-гипохромные эритроциты обычно являются незрелыми эритроцитами, и их число отражает величину эритропоэтической реакции костного мозга. Количество макроцитарно-гипохромных эритроцитов соответствует числу ретикулоцитов, особенно в максимальной точке их производства, через 4–5 дней после начала тяжелой формы анемии. Количество макроцитарно-гипохромных эритроцитов, кроме того, является наиболее устойчивым показателем эритропоэтической активности, особенно после прекращения максимальной продукции ретикулоцитов и после уменьшения их численности и не обладающие сильной или устойчивой ретикулоцитарной активностью. Это преимущество гематологических сообщений, которые могут графически отображать данные, показывать количество макроцитарно-гипохромных эритроцитов (см. рис. 2–4).

* В статье применены следующие сокращения: RBC – эритроциты, WBC – лейкоциты, MPV – средний объем тромбоцитов, MCV – средний объем эритроцитов, MCHC – средняя концентрация корпускулярного гемоглобина (*прим. ред.*)

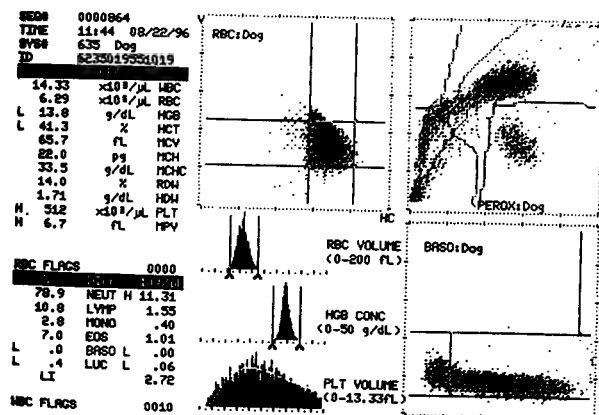


Рис. 1. Данные показатели исследования Байера (Техникон) H-1 у собаки в норме. Текст и числовые данные, приведенные слева, являются стандартными, за исключением нескольких новых параметров (например, ширины распространения эритроцитов [RDW], ширины распространения гемоглобина [HDW]; показатель деления ядер [LI] и показатели процентного содержания эритроцитов [RBC] и лейкоцитов [WBC], здесь они рассматриваться не будут). Автоматическое определение лейкоцитарной формулы слева внизу основывается на двух цитограммах лейкоцитов в дальнем правом углу. В центре в основном представлено графическое изображение цитограмм и гистограмм эритроцитов, показанных на рис. 2. Гистограмма тромбоцитов показана на рис. 8. Средний объем тромбоцитов (MPV) и число тромбоцитов выходят за пределы относительного диапазона и усиливаются с помощью H (для высоких уровней). Две цитограммы WBC справа показаны на рис. 5

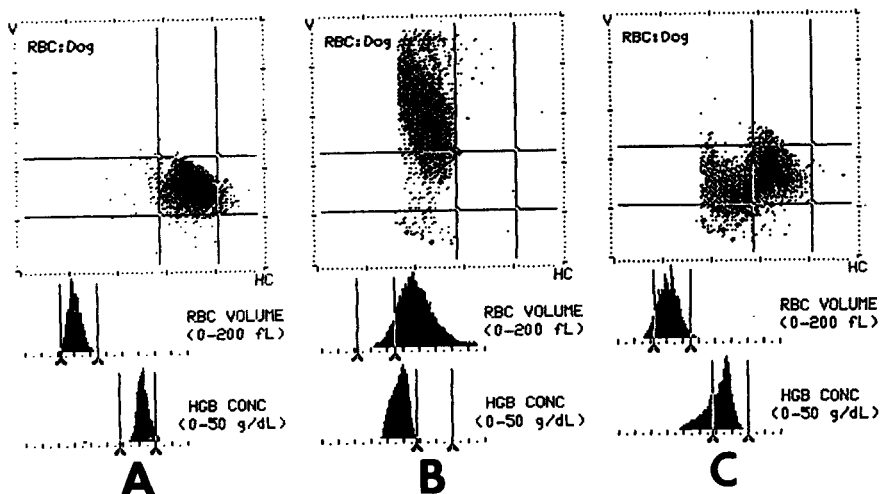


Рис. 2. Представлены цитогрaмма эритроцитов [RBC], гистогрaмма размера RBC и гистогрaмма концентрации гемоглобина у трех собак. У собаки А нормоцито-нормохромная анемия. У собаки В — сильно выраженная макроцито-гипохромная анемия. У собаки С — микроцито-гипохромная анемия. Цитогрaмма RBC имеет девять боксов, базирующихся на определении размера RBC, по вертикальным осям и определении концентрации гемоглобина по горизонтальным осям. RBC нормального размера и концентрации гемоглобина показаны в центральном боксе, как на левой цитогрaмме. Определяется размер и концентрация гемоглобина у каждой RBC, и каждая клетка представлена в виде точки. Здесь показаны тысячи RBC, которые располагаются друг на друге, создавая темное скопление клеток. Относительное количество RBC с различными размерами показано на объемной гистогрaмме RBC, с максимальным уровнем среднего гематокритного числа (MCV). Правая и левая линии отображают верхнюю и нижнюю границы относительного диапазона для данного объема. Аналогичным образом относительное количество RBC с различной концентрацией гемоглобина (HGB CONC) показано в

виде гистогрaммы. Объемная гистогрaмма RBC у собаки В свидетельствует, что почти все RBC (макроцитарные) больше нормальных размеров. Широкое основание гистогрaммы показывает наличие заметного анизоцитоза. У собаки В иммуно-опосредованная гемолитическая анемия с преобладающими юными RBC, недавно образовавшимися в костном мозге. Преобладание юных RBC также подтверждается HGB CONC-гистогрaммой, из которой видно, что все RBC являются скорее гипохромными, чем нормохромными. У собаки С имеется два RBC-скопления на RBC-цитогрaмме. Одна из них состоит из RBC в норме в центральном боксе. Другое скопление видно слева внизу (микроцито-гипохромное). У данной собаки наблюдается железодефицитная анемия, и микроцито-гипохромные RBC лучше всего проявились благодаря RBC цитогрaмме. RBC объемная гистогрaмма имеет более широкое основание (анизоцитоз), но не обязательно является микроцитарной. Из HGB CONC-гистогрaммы хорошо видно, что примерно 20–25% RBC являются гипохромными. Определенный процент RBC в каждом из девяти боксов RBC-цитогрaммы может быть получен из H-1.

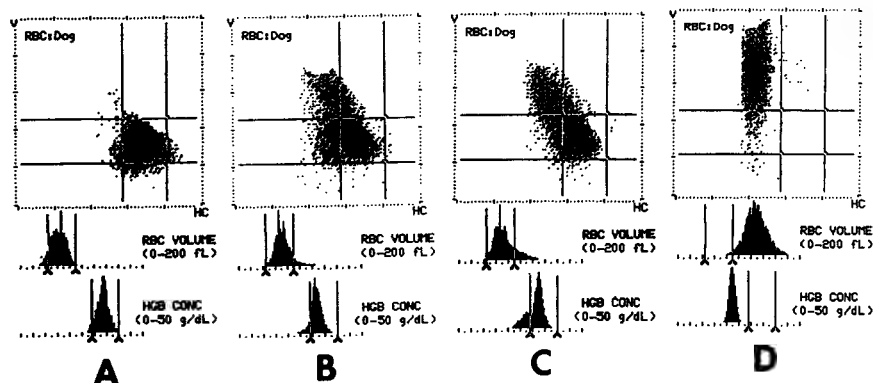


Рис. 3. Представлены RBC-цитогрaмма, RBC объемная гистогрaмма и гистогрaмма концентрации гемоглобина у четырех собак с анемией и различной степенью эритропоза (регенерация). Случай А аналогичен варианту А на рис. 2, но пациент не обладает такой однородной популяцией нормоцито-нормохромных RBC. Собака А — это далматинец с панцитопенией. Собака В очень напоминает собаку В на рис. 2, у которой практически все RBC были макроцитарными и гипохромными (также иммуно-опосредованная гемолитическая анемия). В обоих этих случаях наблюдалась необычайно сильная ответная регенеративная реакция. Для собаки С более характерна регенеративная анемия в смысле относительного количества макроцитарных гипохромных RBC. HGB CONC-гистогрaмма показывает, что около 20% RBC являются юными гипохромными RBC. Это отчетливо обо-

значено в нижней левой части относительного диапазона. RBC объемная гистогрaмма имеет аналогичное число макроцитарных RBC, в наибольшей степени распространяющихся к правой верхней части относительного диапазона для объема RBC. RBC-цитогрaмма у собаки В обладает макроцитарными гипохромными RBC, которые распространяются выше и влево от скопления нормальных RBC. Но по данной цитогрaмме нельзя судить об относительном количестве клеток. RBC объемная гистогрaмма и HGB CONC-гистогрaмма у собаки В отражают малое число RBC за пределами вертикальных линий, ограничивающих относительный диапазон. Гистогрaммы наглядно показывают относительное количество RBC и слишком слабую реакцию, чтобы предположить регенеративную анемию. Регенеративная анемия возникает в диапазоне, установленном примерами С и D.

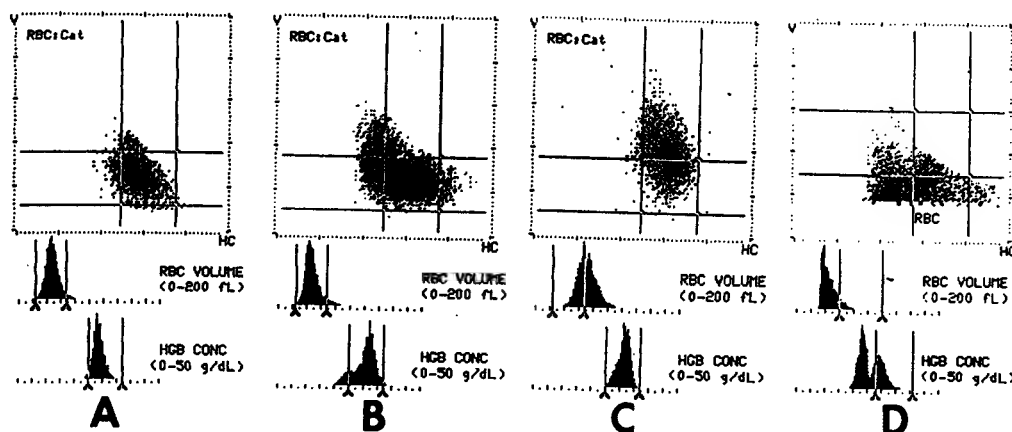


Рис. 4. Модель эритроцитов у кошек. Примеры аналогичны вариантам на рис. 2 и 3. У собаки 3А нерегенеративная нормоцитонормохромная анемия. У кошки А отмечаются панлейкопения и показатель гематокритного числа (PCV), равный 10%. У кошки В регенеративная анемия (вследствие гемобартонеллеза кошек) с макроцито- и гипохромными RBC. У кошки С макроцитонормохромная анемия, но без увеличения числа ретикулоцитов. Данная модель свидетельствует о вирусе лейкемии кошек. У кошки С острая лимфобластная лейкемия. Кошка D — это 5-недельный котенок с железодефицитной анемией, вызванной недостаточным питанием (молочная диета). Цитограмма и гистограммы оказались различными из-за использования медицин-

ских программных средств обеспечения, поэтому стандарты устанавливались для размеров RBC человека, которые больше RBC кошек. HGB CONC-гистограмма лучше всего показывает вторую популяцию гипохромных RBC, но две популяции RBC также видны на RBC-цитогamme. Показатели среднего объема эритроцитов (MCV) и средней концентрации корпускулярного гемоглобина (MCHC) в норме и не показывают наличия дефицита железа без цитограммы и гистограмм. Примеры определения данных показателей программным обеспечением у кошек отсутствуют. Медицинские средства программного обеспечения исключили многие RBC кошек меньших размеров в нижней части диапазона для установления прямой нижней границы.

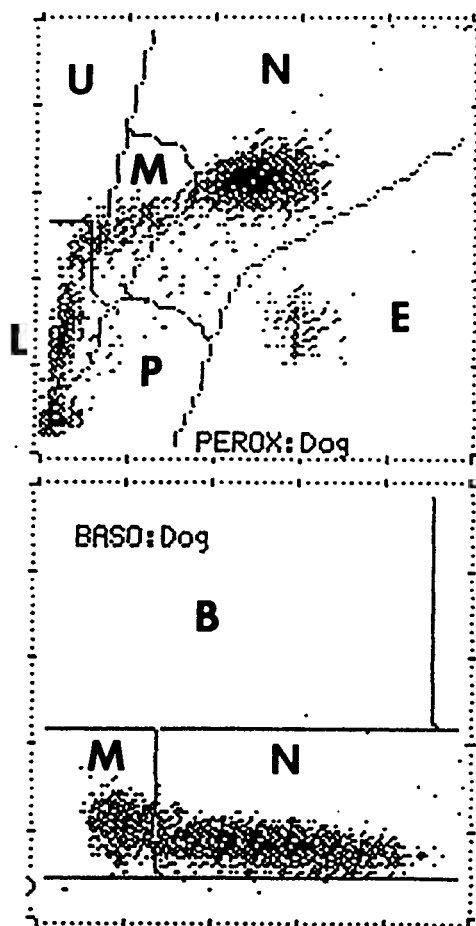


Рис. 5. Лейкоцитарные цитограммы здоровой собаки. На верхней пероксидазной цитограмме показаны WBC на основании пероксидазной окраски по горизонтальной оси и объема по вертикальным осям. Нейтрофилы (N) и эозинофилы (E) имеют сильную окраску пероксидазы и образуют в правой части отчетливые скопления. Моноциты (M) имеют слабую или не имеют никакой пероксидазной окраски и могут распространяться влево в большую неокрашенную область клеток (обозначенную буквой U на данном рисунке) или область лимфоцитов (L). Большая неокрашенная клетка (сокращенно LUC при автоматическом определении лейкоцитарной формулы) является уникальной категорией, в которую входят пероксидазно-негативные моноциты, большие лимфоциты и бластные клетки. Лимфоциты (L) представляют собой небольшие пероксидазно-негативные клетки. Под лимфоцитами находятся тромбоциты (P) и продукты распада клеток, и эта область распространяется в верхнюю правую часть, захватывая кажущиеся более обширными скопления тромбоцитов. На нижней базофильной цитограмме показаны ядра клеток (обычно WBC). Реактив снимает цитоплазму со всех WBC (за исключением человеческих базофилов и базофилов у некоторых животных). Ядра показаны на основании объема (вертикальная ось) и сложности или плотности (горизонтальная ось). Клетки базофильной цитограммы напоминают червей. Головка «червя» (M) помещается в небольшом боксе для моноядерных клеток (лимфоцитов и моноцитов). Тело «червя» в длинном боксе в нижней правой его части обычно составляют главным образом нейтрофилы (N), но могут входить и эозинофилы или RBC с ядрами. Автоматическое определение лейкоцитарной формулы производится по числу клеток, классифицированных в обеих цитограммах, и результаты подсчетов следует проверить на соответствие друг другу во избежание ошибки. Клетки в большом боксе (B) считают как базофилы, но у собак и кошек это на самом деле не базофилы. Гораздо чаще в базофильную область проникают бластные клетки или RBC с ядрами.

При нормоцитарной и нормохромной анемии почти все эритроциты (95–100%) имеют нормальные размеры и концентрацию гемоглобина (рис. 3 и 4). Этот недостаток молодых макроцито-гипохромных RBC свидетельствует о недостатке значительного эритропоэза костного мозга и устраняет необходимость в подсчете ретикулоцитов. Данная анемия является нерегенеративной или пререгенеративной.

Микроцито-гипохромная анемия обычно показывает железодефицитную анемию у собак и кошек. Новые гематологические анализаторы способны обнаружить и измерить количество этих микроцитарных клеток и являются более чувствительными анализами на недостаток железа, чем определение среднего объема эритроцитов (MCV) и средней концентрации корпускулярного гемоглобина (MCHC; см. рис. 4). Традиционное определение MCV и/или MCHC часто не отражает образование у животного микроцито-гипохромных эритроцитов по причине слишком незначительного числа патологических RBC, чтобы выдвигать средние величины из широкого относительного диапазона, или могут присутствовать большие молодые RBC, которые смещают действие микроцитов. Примерно у половины собак с дефицитом железа наблюдается ретикулоцитоз, поэтому часто бывает больше молодых RBC. Примерно у 70% котят в возрасте отъема в подсосный период наблюдалась железодефицитная анемия и микроцито-гипохромные эритроциты в количествах, слишком незначительных для обнаружения с помощью определения MCV и MCHC. В некотором роде исключением является микроцитоз портосистемного анастомоза у собак с имеющимися обычно микроцитарными эритроцитами — но у этих собак также наблюдаются нарушения содержания железа в сыворотке крови, что, возможно, свидетельствует о функциональном железодефиците.

Многие эритроидные нарушения, особенно изменения формы RBC, нельзя обнаружить при помощи автоматических гематологических анализаторов. Эти нарушения включают сфероциты, паразиты крови, акантоциты, фрагментацию, базофильную зернистость и тельца Хауэлла-Жолли. Поэтому важное значение приобретает исследование мазков крови у животных с анемией.

Некоторые эритроидные нарушения могут быть представлены в графическом виде. Эритроциты бывают гиперхромными и нормоцитарными, если они содержат много телец Хайнца. Гиперхромазия обычно показывает образец или лабораторную ошибку, поскольку зрелые эритроциты наполнены гемоглобином. Благодаря тельцам Хайнца эритроциты кажутся оптически более плотными в лазерном счетчике H-1, и поэтому у клеток повышается концентрация гемоглобина. Имеющие ядро эритроциты можно обнаружить по лейкоцитарным скаттерграммам. На цитограмме пероксидазы H-1, имеющие ядро RBC, заполняют пространство между лимфоцитами и скопления инородных клеток тромбоцитов. На базофильной цитограмме H-1 RBC с ядрами обычно скрываются между нейтрофилами, но могут также расплываться со «спиной червя». Аутоагглютинация на H-1 цитограмме RBC обнаруживается либо как весьма нерегулярное множество клеток, либо в виде скопления по-видимому, макроцитарных нормохромных RBC над нормальными RBC.

Лейкоцитарные скаттерграммы и гистограммы

Основные данные, необходимые для оценки реакции лейкоцитов (WBC), включают определение абсолютного числа каждого типа WBC. H-1 и Cell-Dyn выполняют автоматическое определение лейкоцитарной формулы для подсчета относительного и абсолютного количества WBC. H-1 автоматическое определение лейкоцитарной формулы хорошо подходит для крови собак, но не получается у кошек.

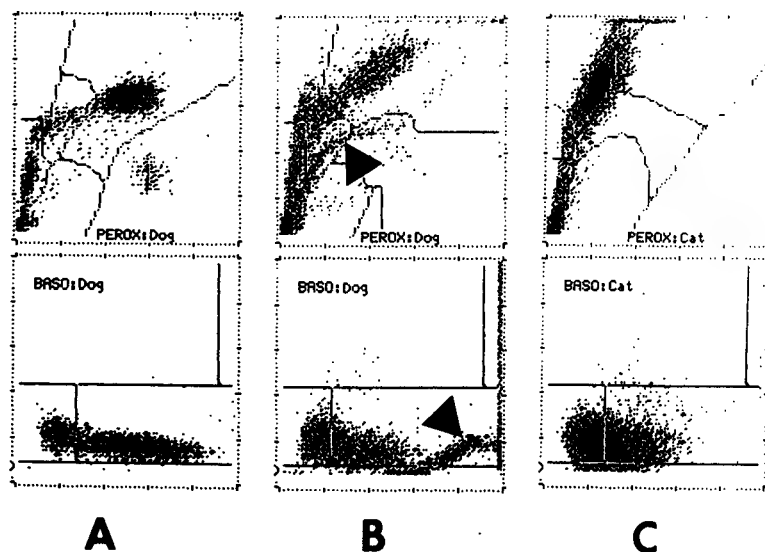
Обнаружение наличия и величины сдвига лейкоцитарной формулы влево обычно является наиболее важной информацией для оценки воспалительных заболеваний у животных. H-1 не определяет разницу между зрелыми и незрелыми нейтрофилами, но вид базофильной цитограммы является показателем сдвига формулы влево или токсического изменения (см. рис. 6). Базофильная цитограмма изображает сложность обнаженных ядер (при удаленной цитоплазме), и незрелые или токсичные нейтрофилы имеют модель с хроматином меньшей плотности. См. рис. 5 с нормальным видом H-1 базофильной цитограммы. Ее легче всего представить себе в виде червя. У здоровых собак и кошек есть много зрелых нейтрофилов с плотным хроматином, поэтому базофильная цитограмма распространяется в основном направо, придавая телу «червя» длинную и тонкую форму. При токсичных сдвигах влево нейтрофилы имеют модель с более легким хроматином и «червь» сжимается по направлению к голове, придавая круглой форме каплевидную форму (рис. 6). Такая тенденция к образованию токсичного шарика клеток на базофильной цитограмме имеет особенно большое значение и диагностическую пользу у лошади. Данная тенденция не столь значительна у собак и кошек и не показывает величины сдвига формулы влево и токсичного изменения; для этих видов животных большое значение имеет микроскопическое определение лейкоцитарной формулы и исследование мазка крови опытным специалистом. Коэффициент деления ядер H-1 показывает наличие смещения влево, но он не получил распространения при исследовании животных.

Лейкемию обычно можно обнаружить по лейкоцитарным цитограммам (рис. 7). Нетрудно произвести диагностику лейкоцитов с полной лейкемией, но необходим анализ мазков крови и часто — особая окраска для специфической классификации типа лейкемии. Базофильная цитограмма показывает небольшое число бластных клеток, в том числе бласт-трансформированные реактивные лимфоциты, особенно у молодых животных.

Гистограммы тромбоцитов

Гематологические анализаторы в настоящее время могут обеспечить подсчет общего числа тромбоцитов, средний объем тромбоцитов (MPV), гистограмму относительного числа тромбоцитов различных объемов, а также дополнительный подсчет данных. Большие тромбоциты являются усиливающим тромбоцитопоэтическим раздражителем. Присутствие больших тромбоцитов можно обнаружить как по увеличению MPV, так и по распространению гистограммы тромбоцитов вправо (рис. 8). Увеличение размеров тромбоцитов служит хорошо известным показателем усиления потери тромбоцитов мегакариоцитами, но это не является конкретной причиной тромбоцитопении. Увеличение MPV при больших размерах

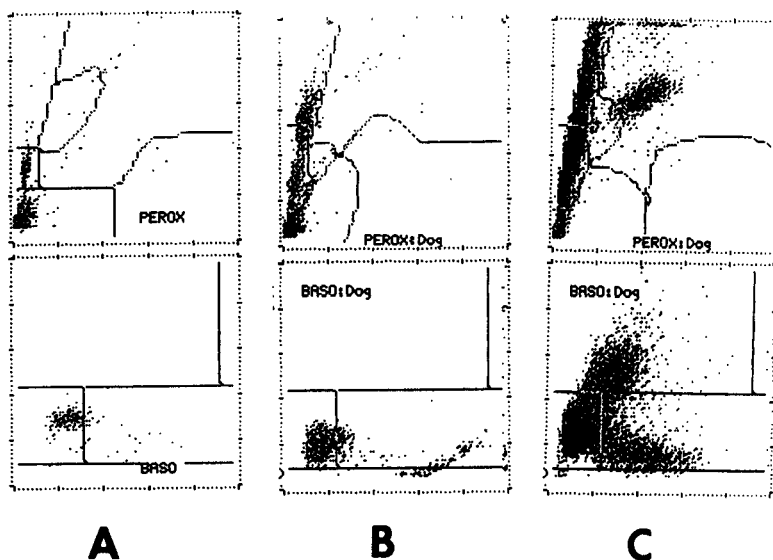
Рис. 6. Лейкоцитарные цитограммы двух собак и одной кошки. У собаки В и кошки С имеются токсические смещения влево и тяжелое воспаление. На нижних базофильных цитограммах в наибольшей степени отражается наличие многих незрелых и токсических нейтрофилов. Сравните их с нейтрофилами у собаки А с нормальной базофильной цитограммой и длинным темным телом «червя». Это свидетельствует о наличии зрелого конденсированного уплотненного хроматина у здоровых нейтрофилов. Незрелые и токсичные нейтрофилы обладают более плотными ядрами с менее конденсированным и более рассеянным хроматином, и эти нейтрофилы показаны слева (ближе к головке «червя»). Ретракция обычно продолговатой базофильной цитограммы в более шаровидную форму лучше всего видна у кошки справа. У кошки С бактериальный пиоторакс с преобладанием незрелых нейтрофилов над зрелыми. Все нейтрофилы очень токсичны. Базофильная цитограмма собаки в центре имеет каплевидную форму, поскольку в ней незрелые нейтрофилы преобладают над зрелыми и наблюдается сильное токсическое изменение нейтрофилов. Эта каплевидная форма слегка затенена липемическими капельками, образующими густое линейное скопление, возникающее из-под и позади WBC-скопления и распространяющееся к верхней правой части (см. показанный стрелкой участок справа внизу). Липемическое



скопление напоминает хвост «червя». Липемия на цитограмме пероксидазы показана в виде линейной кривой, идущей вверх и вправо от скопления тромбоцитов в нижней левой части (см. отмеченную стрелкой верхнюю правую часть). Базофильные цитограммы показывают сильные смещения влево или токсическое изменение, но не являются чувствительным индикатором слабого или умеренного смещения влево, по мере того как опытный специалист производит анализ мазков крови.

Рис. 7. Лейкоцитарные цитограммы трех собак. У собаки А эрлихиоз и панцитопения. Микроскопическое определение лейкоцитарной формулы составляет 88% лимфоцитов. Эта относительно чистая популяция лимфоцитов наглядно показана с помощью положения лейкоцитов на цитограммах. Почти все клетки находятся в лимфоцитарном боксе цитограммы пероксидазы или в головке «червя» в базофильной цитограмме. Можно легко заметить наличие лейкопении и относительного лимфоцитоза. У собаки В также отмечается тяжелая лейкопения (и панцитопения), а микроскопическое определение лейкоцитарной формулы показало 68% лимфоцитов и 21% моноцитов. По сравнению с собакой А проиллюстрировано положение моноцитов. Моноядерные клетки (лимфоциты плюс моноциты) составляют все еще головку базофильного «червя», так же как и у собаки слева, а цитограмма пероксидазы показывает моноциты над скоплением лимфоцитов. Базофильная цитограмма показывает липемические капельки на линейной кривой в правой нижней части, хотя и не так сильно, как у собаки В на рис. 6. В обоих примерах отчетливо видны тяжелая нейтропения и лейкопения перед считыванием числовых данных. В тяжелых случаях лейкопении гораздо больше WBC показано на этих двух цитограммах, чем можно найти на мазке крови.

Можно быстро поставить диагноз лейкемии у собаки С по рисунку WBC-цитограмм. Блестящие клетки выходят из головки «червя» под углом 45° в слишком больших количествах для



того, чтобы это были реактивные лимфоциты. Блестящие клетки при этой острой лимфобластической лейкемии распространяются в больших количествах из скопления лимфоцитов вверх в LUC-область. Большие количества WBC обозначены темнотой в месте скопления клеток. Данные цитограммы показывают большое количество блестящих клеток и как следствие — острый недифференцируемый лейкоз. Миелоидная лейкемия со значительной дифференциацией в окрашенные пероксидазой клетки распространяется больше в правой части, показывая окрашивание пероксидазой. Дальнейшая диагностика требует исследования мазков крови.

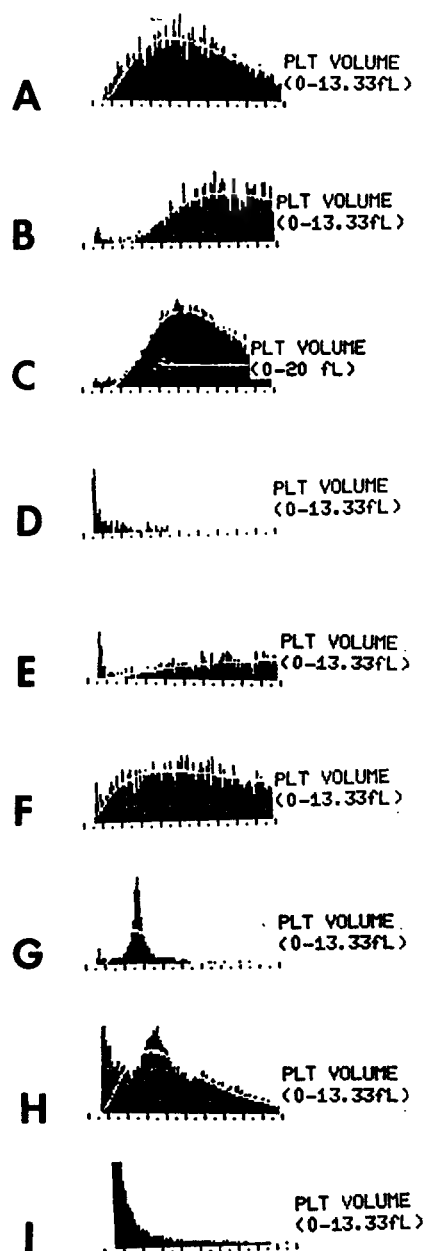


Рис. 8. На гистограммах тромбоцитов показаны композиция популяции тромбоцитов, фрагменты клеток и капельки липидов, ошибочно включенные в общее число тромбоцитов. На гистограмме А отображена популяция тромбоцитов у вполне здоровой собаки. Гистограмма В показывает, что у здоровых кошек тромбоциты больших размеров, чем у собак. На гистограмме С приведена компьютерная распечатка с человеческими данными с тромбоцитами до 20 fL, в отличие от обычных компьютерных распечаток у животных, показывающих тромбоциты до 13,33 fL. У котенка с тромбоцитозом вследствие железодефицитной анемии (и больших тромбоцитов у здоровых кошек) даже в этом протяженном диапазоне до 20 fL не хватает многих тромбоцитов более 20 fL. На гистограмме D отображено значительное уменьшение числа и размеров тромбоцитов. Область под кривой показывает численность тромбоцитов, как и на других гистограммах, и сама область значительно сокращена. Расположение оставшихся тромбоцитов в левой части рисунка показывает их относительно малые размеры. У данной собаки иммуно-опосредованная тромбоцитопения и низкий средний объем тромбоцитов (MPV). На гистограмме Е показано смещение среднего размера тромбоцитов вправо, с тромбоцитами большего размера, и увеличение потери тромбоцитов у этой собаки с тромбоцитопенией. Гистограмма F аналогична Е в показе увеличения числа больших тромбоцитов и образования тромбоцитов, но у этой собаки высокая численность тромбоцитов.

На гистограмме тромбоцитов G показано наличие острого однородного выступа с частицами, слишком узкими по ширине, чтобы их можно было считать тромбоцитами. У собаки с внутрисосудистым гемолизом, сопровождающимся иммуно-опосредованной гемолитической анемией, это были цитоплазматические фрагменты. Эти RBC-фрагменты скрывают тяжесть тромбоцитопении, потому что их численность равна тромбоцитам. На гистограмме Н у кошки с аутоагглютинацией и гемобартонеллезом кошек есть аналогичный выступ с частицами, скрытыми среди тромбоцитов. Другой выступ, возможно, представляющий продукты распада клеток, находится на дальнем левом конце (по размеру около 0 fL). Этот выступ показывает возможную ошибку в общем подсчете тромбоцитов. Гистограмма I получена от собаки с липемией и численностью «тромбоцитов» $2,439 \times 10^9/L$ (в норме от 164 до 510) и MPV, равный 2,4 fL (в норме от 3,9 до 6,1). Здесь в расчет брались липидные капельки, а не тромбоциты, которые, судя по мазку крови, находились в норме по численности.

тромбоцитов наблюдается при многих формах тромбоцитопении, в том числе при миелофиброзе костного мозга. Новейшие приборы позволяют гораздо чаще устанавливать повышение MPV при увеличении численности больших тромбоцитов во многих случаях при отсутствии тромбоцитопении (см. рис. 1). Причина этого обычно остается неизвестной, но часто указывается как следствие «неспецифической стимуляции костного мозга».

Понижение MPV и тромбоцитопения также соответствуют клиническому диагнозу иммуно-опосредованной тромбоцитопении (ИМТ), как видно на примере 16 из 17 собак с пониженным MPV.

Важным применением гистограмм тромбоцитов и H-1 RBC-цитограммы является обнаружение ошибок при подсчете тромбоцитов. Острые, с узким основанием

выступы на гистограмме тромбоцитов показывают, что при подсчете тромбоцитов учитываются чаще фрагменты клеток, а не тромбоциты, что бывает причиной ошибок. RBC клеточные фрагменты наиболее часто наблюдаются при иммуно-опосредованной гемолитической анемии, сопровождающейся внутрисосудистым гемолизом. На H-1 «Mie»-цитограмме показаны все клетки, подсчитанные в RBC-канале, в том числе RBC, тромбоциты и WBC. Лабораторный персонал может произвести проверку этой цитограммы, чтобы определить, перекрывают ли друг друга малые RBC и скопления тромбоцитов и не были ли микроцитарные RBC посчитаны как тромбоциты. Большие тромбоциты также видны на этой цитограмме, и особенно у кошек тромбоциты бывают больше того размера, который обычно считают как тромбоци-

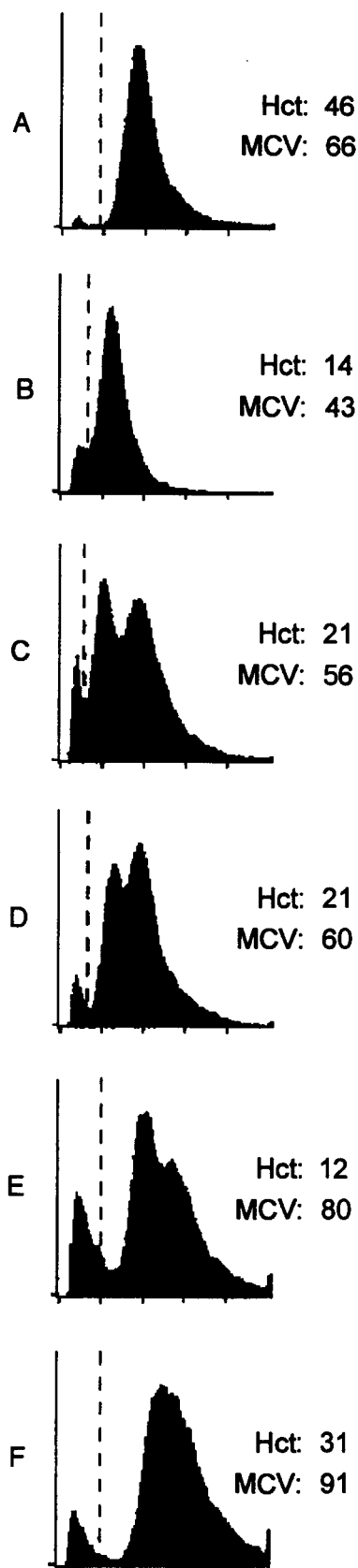


Рис. 9. Cell-Dyn RBC гистограммы. Эти гистограммы показывают распределение размеров RBC (вправо от вертикальной пунктирной линии) и популяций тромбоцитов (крайние левые пики). Вертикальные пунктирные линии показывают размещение плавающего порога прибора между тромбоцитами и RBC. Четкое разделение присутствует только на рис. А, и это разделение сильнее всего при значительном микроцитозе, наблюдаемом в случаях В и D. Относительные входные не показаны, но штриховые отметки вдоль горизонтальной оси (размеры) дают возможность произвести сравнение гистограмм. Обратите внимание на то, что обычная популяция RBC расположена примерно над второй штриховой отметкой слева (А), в то время как микроцитарная популяция у собаки с железодефицитной анемией смещена влево (В). После лечения этой собаки очевидны микроцитарные и нормоцитарные популяции (С). Аналогичное бимодальное распределение RBC с микроцитарной популяцией акантоцитов была повторно получена от собаки с гемангиосаркомой селезенки (D). Двойные популяции могут также встречаться из-за патологии макроцитарных популяций, например, у собаки с нерегенеративной анемией и неэффективным эритропоэзом неопределенной причины. (Е). Вся популяция RBC может быть макроцитарной, как видно на этом единственном широком пике у собаки с временным макроцитозом, который временно ассоциировался с переходной заметной гипернатриемией (F)

ты. Ошибка в этом случае возникает небольшая, но у одной кошки с миелопролиферативным нарушением Н-1 показал нормальное число тромбоцитов, в то время как лейкоцитарная пленка составляла 4% от объема крови и состояла главным образом из больших, неправильной формы тромбоцитов.

Примеры по «Байеру Н-1»

При обнаружении многих заболеваний врачи-диагносты используют распознавание образа. Визуальные изображения цитогамм и гистограмм представляют образы, позволяющие быстрее и с большей чувствительностью обнаружить многие гематологические заболевания (рис. 1–8). На этих графических изображениях не показаны все гематологические нарушения, поэтому нужен также анализ мазка крови. Графические изображения позволяют очень быстро поставить диагноз многих важных заболеваний и дают лучшую информацию, чем та, что была доступна раньше.

«Эббот Сэлл-Дин 3500»

Прибор «Эббот Сэлл-Дин 3500», снабженный средствами программного обеспечения Vet 2.0, генерирует информацию аналогично прибору «Байер Техникон Н-1», но использует другие аналитические методы, которые дают различные графические изображения. «Сэлл-Дин» использует импеданс апертуры для оценки RBC и тромбоцитов (рис. 9), легкое рассеивание для дифференциации неокрашенных WBC и измерение импеданса и легкого рассеивания для подсчета WBC. Независимое определение общей концентрации лейкоцитов посредством импедансного и оптического методов является одним из видов качественного контроля. Степень и природа различий между этими двумя величинами используется для определения наличия RBC с ядрами, осмотически устойчивых RBC и хрупких WBC. Поскольку импедансный метод не позволяет измерять концентрацию гемоглобина у отдельных RBC, «Сэлл-Дин» не генерирует выходных аналогов для цитогамм RBC и гистограмм концентрации гемоглобина, производимой Н-1 (см. рис. 1–4).

Оптический анализатор «Сэлл-Дин» генерирует пятичастное определение лейкоцитарной формулы путем оцен-

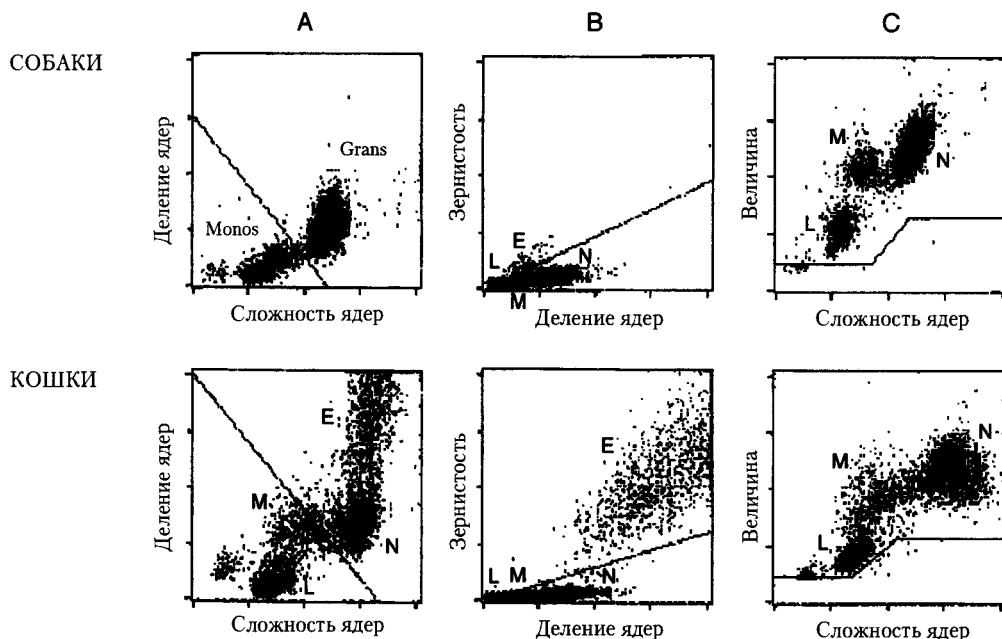


Рис. 10. Cell-Dyn цитограммы лейкоцитов здоровой собаки (верхний ряд) и кошки с эозинофилией. Для определения лейкоцитарной формулы сначала нужно разделить неокрашенные клетки на гранулоциты и «моноядерные клетки» (включая базофилы) на основании деления и сложности ядер (А). Нейтрофилы отделяют от эозинофилов путем вычерчивания графика цитоплазмической зернистости по отношению к делению ядер. Обратите внимание на то, что у кошки (рис. В внизу) имеется много циркулирующих эозинофилов, а у собаки их мало. Среди моноядерных клеток выделяют моноциты, лимфоциты и дегранулированные базофилы путем вычерчивания графика зависимости

размеров от сложности. Полученная в результате цитограмма (С) по внешнему виду больше похожа на цитограмму пероксидазы Н-1 (см. рис. 5). Эозинофилы отличаются от нейтрофилов по А и С. Малое число базофилов и перекрывающиеся друг друга популяции клеток, которые невозможно различить без цветового отображения. Не показаны здесь и три другие цитограммы, которые имеются для каждой модели и образуются путем вычерчивания графика оставшихся комбинаций четырех параметров рассеивания (например, деление ядер по отношению к размерам). Monos — моноядерные клетки. Grans — гранулоциты. Е — эозинофилы. L — лимфоциты. М — моноциты. N — нейтрофилы.

ки света, рассеиваемого каждой WBC под каждым из четырех разных углов*. Если прибор не может надежно различать популяции, для определения лейкоцитарной формулы используются отсутствующие пороги. Затем производится сигнализация дифференциала и отмечаются специфические предполагаемые популяции. Шесть возможных цитограмм, которые могут быть образованы из четырех рассеянных параметров, генерируются автоматически, и все четыре видны одновременно на экране монитора (рис. 10). Эти иллюстрированные изображения позволяют оператору прибора проверять или опровергать надлежащий план популяций клеток с помощью плавающих порогов прибора. Для такой оценки необходим цветной монитор или цветной принтер, потому что популяции клеток имеют цветовой код, и их нельзя полностью дифференцировать с помощью черно-белых распечаток. При огромном количестве подсчитываемых клеток точность автоматического определения лейкоцитарной формулы здесь превосходная по сравнению с ручными методами. Гораздо сложнее оценить точность определения лейкоцитарной формулы. К сожалению, полной оценки точности определения лейкоцитарной формулы крови животных с помощью прибора «Сэлл-Дин 3500» с использованием средств программного обеспечения Vet 2.0 пока не опубликовано.

Цитограммы и гистограммы, полученные с помощью данного прибора, дают клинически полезную информацию. Лейкоцитная цитограмма размера по отношению к сложности помогает установить токсичные изменения (рис. 11). Токсичные изменения, а не только смещение влево, связаны со смещением вверх скопления нейтрофилов. Данный образец заметно отличается от образца длительно хранившейся крови (посылаемых препаратов), в которых скопления нейтрофилов свободно распределены и не вызывают значительного смещения вверх. Как и при использовании Н-1 (см. рис. 2 и 4), гистограмма распределения размеров RBC может применяться для обнаружения патологических популяций RBC, которые бывают или не бывают достаточно большими для изменения показателя RBC (см. рис. 9). После этого нужно взять на анализ мазки крови для определения имеющихся патологий. При исследовании гистограммы RBC важно установить, что пик тромбоцитов генерируется по отношению к RBC-пику, который имеет постоянную высоту, несмотря на гематокритное число (PCV). Следовательно, пиковые высоты не соответствуют ни концентрации тромбоцитов, ни RBC. RBC-гистограмма не очень эффективна при определении регенеративной анемии, частично из-за правого плеча, присутствующего в препаратах, взятых от животных без анемии (см. рис. 9А). На RBC-гистограммах у собак заметны тромбоцитопения и тромбоцитоз, но явная несогласованность между гистограммами тромбоцитов и RBC ог-

* Размер определяется по 1–3-й степеням рассеивания, сложность клеток — по 7–10-й степеням рассеивания, деление ядер — по 70–100-й степеням рассеивания и зернистость цитоплазмы по деполаризации по 70–110-й степеням рассеивания.

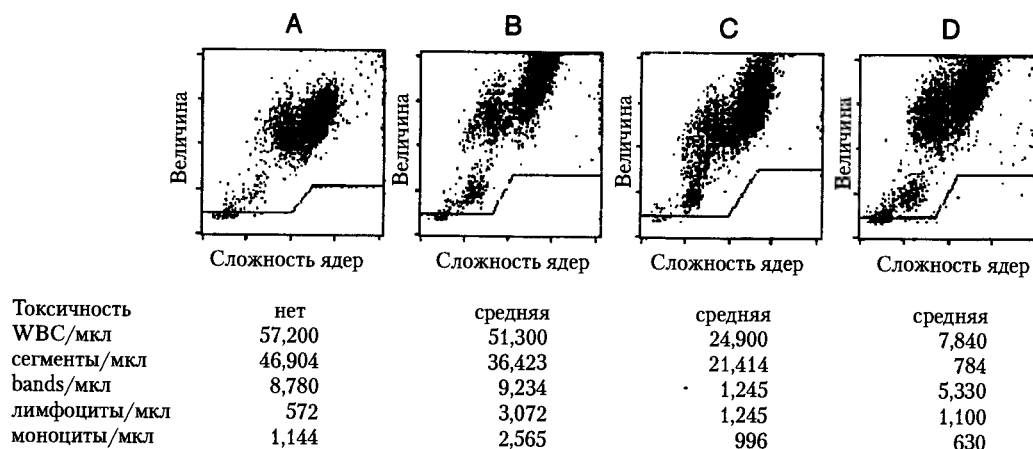


Рис. 11. Лейкоцитарные цитогаммы и мануальное дифференциальное выведение лейкоцитарной формулы в пробах, полученных от четырех собак с воспалительными заболеваниями. У собак А и В — лейкоцитоз и регенеративный сдвиг формулы влево сходной степени значимости. Тем не менее, обратите внимание, что скопление нейтрофилов со сдвигом вверх (по сравнению с рис. 10С) наблюдается только у собаки с токсическими изменениями (В). Скопление нейтрофилов со сдвигом вверх также отмечается при токсических изменениях, сопровождающих более умеренный сдвиг влево (С) и дегенеративный сдвиг влево без лейкоцитоза (Д).

раничили применение авторами гистограммы тромбоцитов. В препаратах, взятых из крови собак, часто бывает невозможно четко отделить тромбоциты от RBC (см. рис. 9B-F), и это редко удается в препаратах, взятых из крови кошек. В этих случаях не следует принимать автоматическую концентрацию тромбоцитов и рекомендуется производить оценку по мазкам или с помощью гемоцитометра.

Литература

- Northern J Jr, Tvedten HW: Reports of retrospective studies. Diagnosis of microthrombocytosis and immune-mediated thrombocytopenia in dogs with thrombocytopenia: 68 cases (1987-1989). JAVMA 200:368 1992. *Retrospective study that describes the unique finding of low mean platelet volume in dogs diagnosed as having immune-mediated thrombocytopenia and illustrates the platelet histogram changes in various diseases.*
- Tvedten HW: Advanced hematology analyzers: Interpretation of results. Vet Clin Path 22:72 1993a. *A paper similar to this article includes additional examples of diagnostic patterns.*
- Tvedten HW: Multispecies Hematology Atlas. Tarrytown, NY: Miles Inc., 1993b, p 44. *Includes about 50 veterinary cases that illustrate*

hematologic changes well visualized with cytograms and histograms, describes more in-depth technical aspects of the H-I analyzer, and has a section on interpretation of H-I reports.

- Tvedten HW: What is your diagnosis? Cat with Heinz body anemia after eating baby food. Vet Clin Path 25:148 1996. *Case report that illustrates the unique RBC cytogram and hemoglobin histogram patterns of Heinz bodies in apparently hyperchromic RBC; also shows how WBC cytograms demonstrate errors in the WBC count owing to Heinz bodies.*
- Tvedten H, Haines C: Canine automated differential leukocyte count: Study using a hematology analyzer system. Vet Clin Path 23:72 1994. *Describes the accuracy of an automated differential WBC count in dogs and what errors are likely.*
- Tvedten H, Korcal H: Automated differential leukocyte count in horses, cattle and cats using the Technicon H-1E hematology system. Vet Clin Path 25:72 1996. *Describes the accuracy of an automated differential WBC count in cats and what errors are likely.*
- Weiser MG, Kociba GJ: Sequential changes in erythrocyte volume distribution and microcytosis associated with iron deficiency in kittens. Vet Pathol 20:1, 1983. *The first paper to document the frequent presence of microcytosis and iron deficiency in kittens. Newer, more sensitive hematology analyzer techniques were required to detect the disease.*

Гематологические приборы для лаборатории

БАРРИ Т. МИТЦНЕР

Клинический анализ крови (СВС) обычно производится в ветеринарной клинике с использованием либо мануальных, либо технических методов. Цель данной статьи заключается в том, чтобы познакомить ветеринарных врачей с имеющимися гематологическими приборами, с различными характеристиками и ограничениями каждого из них и той ответственностью, которая возлагается на врача при выполнении анализов в лабораторных условиях. Информированный врач-лаборант должен подбирать гематологические инструменты и приборы, соответствующие нуждам каждого конкретного случая.

СВС является одним из наиболее распространенных анализов, применяемых ветеринарными врачами, и должен рассматриваться как часть минимального набора данных. Показаниями для СВС-анализа является как диагностическая оценка многочисленных болезненных состояний, так и скрининг перед операцией. СВС должен также производиться при любых гериатрических проверках или у здоровых животных с целью профилактики. По мнению автора, лучшие результаты СВС получаются в домашних условиях и часто обладают наибольшей ценностью при выполнении на STAT-основании вследствие динамической природы крови.

МЕТОДОЛОГИЯ

Первые приборы для определения анализа крови, которые применялись ветеринарными специалистами уже почти 40 лет назад, были электронно-импедансного типа. Многие из них представляли собой полуавтоматические счетчики Культера и создавались в расчете на человека, но оказались вполне пригодны и для животных. Эти прежние анализаторы импедансного типа были ограничены в своем диагностическом применении, и работать с ними было весьма утомительно. С ростом применения микропроцессорной технологии в начале 1980-х годов многие из этих проблем сократились или были полностью устранены, что значительно улучшило работу импедансных счетчиков и облегчило их эксплуатацию. На сегодняшний день электронные импедансные анализаторы все еще составляют основную часть приборов, применяемых в медицинских учреждениях, больницах и лабораториях, как для человека, так и для животных (таблица 1).

Теория электронных импедансных счетчиков основана на данных, что клетки являются плохими электрическими проводниками. При растворении клеток в проводящем растворе (например, в физиологическом) и прохождении их через отверстие, имеющее по обе стороны электроды, возникает изменение тока, проходящего между электродами в результате сопротивления клетки. Число малейших колебаний электрического тока, образующихся в назначенный временной интервал, соответствует количеству клеток в растворе, а величина сопротивления соответствует размеру каждой отдельной клетки. Дальнейшие электронные усовершенствования, основанные главным образом на размерах клеток, позволяют импе-

дансному анализатору осуществлять подбор клеток для подсчета.

Вторая методология, разработанная в 1980-е годы, использует количественный анализ лейкоцитарной массы. Данная методология основывается на принципе, что различные типы клеток обладают различной плотностью. Когда кровь движется по центрифуге с большой скоростью в узкой трубе, клетки осаждаются в зависимости от их индивидуальной плотности. В литой гематокритной трубке лейкоциты можно наблюдать в виде узкой полоски между эритроцитарной массой и внутренней поверхностью плазмы. Эта узкая линия имеет отношение к лейкоцитарной пленке. Количественный анализ лейкоцитной массы основывается на расширении этой узкой линии, так чтобы можно было увидеть и измерить каждый слой клеток. Один из имеющихся в настоящее время приборов имеет подвижный поплавок, который вставляется в трубку, и при этом суправитальная окраска, покрывающая внутреннюю часть трубки, помогает дальнейшему очерчиванию и узнаванию каждого слоя. Второй метод позволяет снимать непосредственные показания с нерасширенного слоя лейкоцитной массы.

Последним методом, рассмотренным нами здесь для создания полной картины, является поточная цитометрия. Поточная цитометрия использует лазерный луч, через который проходят клетки, что приводит к дифракции (рассеиванию) света. Точный характер рассеивания соответствует размеру и зернистости данного типа клеток. Но несмотря на то, что приборы, работающие на поточной цитометрии, предлагают самый точный метод для подсчета различных клеток животных, стоимость указанных приборов делает доступными лишь для крупнейших ветеринарных клиник.

КАЛИБРОВочНЫЕ СТАНДАРТЫ И КОНТРОЛЬ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗОВ

Почти для каждого анализатора в продаже имеются калиброванные стандарты (QC), то есть предварительно подвергнутые анализу пробы крови. Хотя все эти стандарты разработаны для человека, за исключением Multi-Trol (CDC Technologies), они способны производить точную проверку прибора, системы реактивов, подготовку образцов и протоколы операторов. Поскольку колебания, присущие животным образцам, находятся за пределами любого единичного QC-стандарта, мазок крови также должен быть включен в качестве необходимой составной части QC-программы.

В 1988 году Конгресс Соединенных Штатов принял закон, известный в настоящее время как Закон по улучшению клинических лабораторий, или CLIA'88. Этот закон осуществлял эффективный контроль над всеми лабораторными анализами, выполняемыми в медицинских лабораториях, и устанавливал строгие нормы для проведения анализов, в том числе на периодическую проверку и сертификацию стандартных лабораторий. Одним из

Таблица 1. Сравнение характеристик различных гематологических анализаторов¹

Параметры	Кол-во требуемого препарата	Время цикла (мин)	Стоимость анализа ²	Методология	Авто-разведение ³	Средства обеспечения	Требуемое пространство	Система реагента ⁴	Продукт QC ⁵	Предоставляемые услуги	Примерная розничная цена ⁶
ЭББОТТ											
Диагностика											
Сэлл-Дин 400 ⁷	Hct, RBC, WBC, Hgb, MCV	40 ml	<2	\$0,40	Импеданс	Нет	—	18"X17" ⁸	Открытая	Имеется	На участке \$9
БИОХЕМ											
Иммуносистемы											
Бейкер систем 9010 + 9110	HCT, RBC, WBC, Hgb, MCV MCH, MCHC, RDW, Plt, MPV	110 ml	<2	<\$1,00	Импеданс	Да	29 видов	24"X17"	Закрытая	Имеется	На участке \$36
CDC Технологии											
Гемавет 300	HCT, RBC, WBC, LY%&#, Plt	20 ml	5	\$2,36	Импеданс	Да	С, К, Л ¹⁹	10,5"X17"	Закрытая	Имеется	Отправлено \$8,5
Гемавет 500	HCT, RBC, WBC, Hgb, MCV MCH, MCHC, RDW, Plt, Ne/M/Ba%&#, Ly%&#, Eos%&#, гистограммы	20 ml	5	\$2,36	Импеданс	Да	С, К, Кр, Л	10,5"X17"	Закрытая	Имеется	Отправлено \$13
Гемавет 800	HCT, RBC, WBC, Hgb, MCV MCH, MCHC, RDW, RSD, NRBC#, Ретикулоцит%&#, Plt, MPV, PCT, PDW, Ne%&#, Mo%&#, Ba%&#, Ly%&#, EO%&#, Гистограммы	20 ml	5	\$2,36	Импеданс	Да	13 видов (разн. только С и К)	10,5"X17"	Закрытая	Имеется	Отправлено \$16
КУЛЬТЕР											
Диагностика											
Z2 ⁹	RBC, WBC, Plt	40 ml	1	N/A	Импеданс	Нет	—	12"X12"	Открытая	Имеется	На участке \$18
ДАНАМ											
Электроникс											
5710V	Hct, RBC, WBC, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDW	20 ml	<2	\$0,50	Импеданс	Нет	С, К, Л	19"X15" ⁸	Открытая	Имеется	Отправлено \$6,5
Exel 10 V	Hct, RBC, WBC, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDW, Plt, MPV	60–125 ml	1	\$1,00	Импеданс	Да	С, К, Л	18"X17"	Закрытая	Имеется	Отправлено \$15
ИДЕКС											
QBC-V Ауторид	HCT, WBC, Hgb, MCHC, Plt, Gran%&#, Eos, Neut, Lym/Mono ¹⁰ , Neu% ¹¹ , Retic% ¹⁰ , Фибриноген ¹²	111 ml	<10	\$3,36	QBC Анализ	NR ¹³	С, К, Кр, Л	15"X17"	Закрытая	Cal tube ^{14,15}	Отправлено \$11
СИСМЕКС											
Корпорейши											
F520	Hct, RBC, WBC, Hgb, MCV,	20 ml	2	\$0,40	Импеданс	Нет	—	18"X138"	Открытая	Имеется	На участке \$13
F820	HCT, RBC, WBC, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDW, Plt, PDW, MPV (Gran%&#, Ly%&#, гистограммы ¹⁶	20 ml	<1	\$0,40	Импеданс	Нет	—	23,5"X168"	Открытая	Имеется	На участке \$23
Техас Интернашенел Лэбс (TIL)											
H5	Hct, RBC, WBC, Hgb, MCV,	20 ml	<2	\$0,33	Импеданс	Нет	—	18"X18"	Открытая	Имеется	Отправлено \$6
H18	Hct, RBC, WBC, Hgb, MCV, MCH, MCHC, RDW, Plt, MPV, Ly, Mono, Gran%and#, Гистограмма	32 ml	1	\$0,14	Импеданс	Да	С, К, Л, Кр, чело- век	18"X15"	Закрытая	Имеется	Отправлено \$16,5
ЗИНОЦИТ											
VS2000	Hct, WBC, Hgb, MCHC, Plt, TP, lct, Lip, Гемолиз ¹⁷	45 ml	12	\$2,59	QBC анализ + фотомет- рик ¹⁸	NR	С, К, Л	9,5"X12"	Закрытая	Cal tube ¹³	Отправлено \$6

Ва — базофил; EO или Eos — эозинофил; Gran — гранулоцит; Hct — гематокрит; Hgb — гемоглобин; lct — желтуха; Lip — липемия; LY или Lym — лимфоцит; MCH — среднее количество гемоглобина в клетках; MCHC — средней концентрации корпускулярного гемоглобина; Мо или Mono — моноцит; MPV — средний объем тромбоцитов; MCV — средний объем эритроцитов; Ne, или Neu, или Neut — нейтрофил; NRBC — ретикулоциты; PCT — время свертывания плазмы крови; PDW — ширина распределения тромбоцитов; Plt — тромбоцит; RDW — ширина распределения эритроцитов; Retic — ретикулоцит; RSD — стандартное отклонение эритроцитов; TP — общий протеин.

1. Приведенные здесь анализаторы были выбраны для сравнения на основании их характеристик, стоимости и требуемых навыков работы с ними. Хотя этот список не является исчерпывающим, он включает многие известные анализаторы, удовлетворяющие многим конкретным практическим требованиям.

2. Необременяющая стоимость анализа не включает затраты на калибровку и процедуры по профилактическому обслуживанию.

3. Системы, не обладающие данной характеристикой, требуют растворения образцов до проведения их подсчета. Эта процедура обычно производится при помощи автоматического дилутора (устройства для отбора заданного объема жидкости и ее разведения в заданном соотношении), но разведение может быть выполнено и вручную.

4. Приборы с открытой системой реагента имеют более одного источника для расходов и потребления. Закрывшие системы требуют, чтобы расходные материалы приобретались у одного производителя.

5. QC-продукты представляют собой имеющиеся в продаже препараты крови с известными данными, которые имитируют настоящие пробы, взятые у пациентов, прошедшие все стадии аналитической обработки.

6. Каждый производитель предлагает определенные розничные цены. Типичная и действующая оценка бывает гораздо ниже, в зависимости от продукта.

7. «Сэлл-Дин» выпускается для «Эбботт Диагностикс» компанией «Метертех», которая выпускает также анализатор для служебного применения под названием Excell.

8. Включает распределение пространства для отдельного дилутора.

9. Вначале продавался как «счетчик частиц» для применения в ходе аналитических исследований. Z2 производит подсчет клеток животных и способен сохранять данные для пяти видов, установленных законом.

10. Только для крови собак.

11. Только для крови собак и кошек.

12. Для анализа на фибриноген нужны современные данные средств программного обеспечения и добавочный осадитель.

13. Анализ производится при неразведенной пробе.

14. Измерительная трубка позволяет считывать только компьютерные и оптические данные. Для полного QC потребуются дополнительные данные.

15. Продукты для полного QC выпускаются компаниями «Бектон Дикинсон» и «Гематроникс» для применения с QBC системой автоматического считывания для крови людей.

16. Только для крови человека, пока не подходит для исследования крови животных.

17. Анализ выполняется на плазме крови.

18. Имеет отношение к методологии, применяемой для подсчета составных частей плазмы и гемоглобина.

19. С — собака, К — кошка, Кр — корова, Л — лошадь.

новых требований, которые должны соблюдаться в медицинских учреждениях, стал каждодневный контроль за качеством анализов, проводимый на двух уровнях для обеспечения точности анализов, взятых в тот же день. Хотя данный закон не распространялся на ветеринарные учреждения, тем не менее важно, чтобы ветеринарные специалисты разработали свою собственную программу контроля за качеством анализов, взятых в домашних условиях, поскольку ветеринарных специалистов часто вызывают для лечения пациентов с наиболее тяжелыми заболеваниями, и лабораторные ошибки могут привести к тяжелым последствиям. Хотя ежедневный контроль за качеством проведения анализов едва ли подойдет для всех ветеринарных лабораторий, необходимо разработать регулярный график и строго придерживаться его, потому что без QC-программы результаты лабораторных анализов превращаются в просто цифры, вместо ценных клинических данных.

ВАЖНОСТЬ ОЦЕНКИ МАЗКА КРОВИ

Несмотря на то, что многие практикующие врачи предпочитают автоматическое определение лейкоцитарной формулы, текущее состояние ветеринарной гематологии не позволяет полагаться в этом лишь на приборы. Для определения лейкоцитарной формулы, частичного ее подсчета или получения связанных с нею данных используется несколько приборов по разумным ценам, причем в каждом без исключения пособии рекомендуется взятие мазка крови для получения полной гематологической картины.

Одной из наиболее важных причин для данной рекомендации является тот факт, что «некоторые патологические состояния характеризуются присутствием аномальных лейкоцитов или эритроцитов с ядрами, и тем не менее, общее число лейкоцитов может при этом находиться в нормальном диапазоне, а также в нормальных количественных соотношениях гранулоцитов и лимфоцитов/моноцитов»*. Кроме того, «мазок крови обеспечивает необходимую морфологию для полного исследования природы заболевания»**. Контроль за качеством (QC) является еще одной важной причиной для взятия мазка крови, так как приборы позволяют взять мазок крови, осуществляя двойную проверку качества измерения. «Но поскольку ни один из имеющихся приборов не может предоставить достаточных данных для эффективного контроля за качеством проведенного анализа, рекомендуемая программа QC предполагает мануальную проверку проб, взятых у пациентов»***. Хотя лечащему врачу было бы очень полезно иметь прибор, позволяющий проводить полный анализ мазка крови, отказ от проведения микроскопического исследования мазка крови не совместим с высококачественной практикой и не является достаточной причиной для изучения гематологического оборудования.

ИМПЕДАНСНЫЕ ПРИБОРЫ

Как упоминалось ранее, импедансные приборы составляют наиболее многочисленную группу приборов, которые в настоящее время применяются в медицинских и ветеринарных учреждениях. Они также иногда используются в диагностических лабораториях благодаря своему разнообразию. Из числа поставщиков этих приборов (см. таблица 2), применяемых в медицинских учреждениях для анализов животных, можно привести «Биохем Иммуносистемз» (Бейкер), «CDC Технолоджиз», «Дэнем», «Культер», «Сисмекс», «Техас Интернэшнл лабораториз» (TIL) и «Эбботт Диагностикс».

По сравнению с анализом крови человека точный перечень и измерение клеток крови у животных представляет технологическую сложность. Прежде всего применяемая система измерения должна учитывать разницу в размерах клеток у различных видов животных. Тромбоциты у животных, особенно у собак и кошек, проявляют чувствительность к агрегации клеток, что может помешать подсчету. Кроме того, большие незрелые тромбоциты могут мешать подсчету RBC. Разрушающие реагенты, первоначально целью которых было разрушение RBC и сохранение довольно устойчивых лейкоцитов человека (WBC), должны обладать достаточно слабым свойством для того, чтобы не повредить или не разрушить полностью более хрупкие WBC животных.

Из перечисленных выше производителей некоторые предлагают системы, рассчитанные на человека, и в то же время снабженные специальным пакетом программ для животных; другие же просто производят приборы с пакетом программ, не рассчитанным на животных, но которые удовлетворяют необходимым требованиям для анализа проб животных. Поскольку до сих пор в продаже нет мультивидового калибратора, параметры калибровки, используемые в гематологических мультивидовых системах, основываются на статистических данных, полученных из многочисленных проб от каждого отдельного вида животных. Один из производителей, «CDC Технолоджиз», предоставляет только ветеринарную технику и реагенты, которые, в связи с требованиями компании, лучше подходят для анализа проб животных. Диапазон параметров, получаемых от анализаторов импедансного типа, простирается от систем начального уровня, которые способны выдавать показатели только WBC, RBC, гематокритное число (Hct) и количество гемоглобина (Hgb), до систем, предлагающих различную информацию, гистограммы и другие измерения, такие как ширина распределения тромбоцитов (PDW), ширина распределения эритроцитов (RDW) и средний объем тромбоцитов (MPV).

Импедансные анализаторы начального уровня имеют элементарный принцип действия и просты в применении. Они обычно доступны и предлагают низкую стоимость за анализ, часто менее 50 центов. Использование микропроцессоров значительно улучшило выполнение анализов и сократило применение мануальных процедур для поддержания анализатора в состоянии максимальной эффективности.

Недостатками импедансных анализаторов можно считать неспособность счетчиков частиц с легкостью различать две разные частицы (клетки) одного и того же разме-

* QBC Autoread Operator's Manual. Sparks, MD: Becton Dickinson Primary Care Diagnostics, 1996, Sec. 7.2.1.

** QBC VetAutoread Owner's Manual. Westbrook, ME: Idexx Laboratories, 1995, Sec. A-3.

*** Mascot Product Reference Manual for Hemavet Series Multispecies Hematology Instruments. Oxford, CT: CDC Technologies, Inc., 1996, Secs. 1-2.

Таблица 2. Основные поставщики гематологического оборудования

Abbott Diagnostics Division 850 Maude Avenue Mountain View, CA94043 (800)933-5535	Danam Electronics 4230 Shilling Way Dallas, TX 75237 (800)433-0945
BioChem Immunosystems 100 Cascade Drive Allentown, PA 18103-9562 (800)345-3127	Idexx Laboratories One Idexx Drive Westbrook, ME04092 (800)248-2483
CDC Ntchnologies 1Great Hill Road Oxford, CT 06478 (800)858-2324	Sysmex Corporation of America Gilmer Road, 6699 RFD Long Grove, IL60047-9596 (800)379-7639
Coulter Corporation Particle Characterization Division M/C19500/PO Box169015 Miami, FL 33116-9015 (305)885-0131, X3911	Texas International Laboratories 5 Rain Hollow Houston, TX 77024 (713)464-6946 Zynocyte, Ltd. 225 Water Street, Suite 212 Plymouth, MA 02360 (508)830-0054

ра. Этот недостаток может стать особой проблемой при анализе проб у кошек, у которых часто бывают большие размеры тромбоцитов, аналогичные по размерам сравнительно небольшим RBC кошек. Недорогие приборы могут, в частности, считывать показания суммы тромбоцитов и эритроцитов как единой субпопуляции, что часто усложняет интерпретацию результатов. Некоторые приборы средней и высокой стоимости позволяют получить гистограммы и другие данные, помогающие в интерпретации сложных проб. Трудности также представляют размеры приборов (некоторые из них достаточно объемны) и тот факт, что многие решения и другие расходные материалы подлежат инвентаризации и периодической проверке на срок годности. Тем не менее, хотя надежность большинства импедансных приборов значительно увеличилась за последнее время, ремонт их в случае возникшей необходимости остается дорогим.

АНАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Количественные анализаторы лейкоцитарной массы (QBC) использовались в качестве фотофлюорографов в ветеринарной практике с середины до конца 1980-х годов. Первым анализатором данного типа, получившим распространение у ветеринарных специалистов, был QBC-V, разработанный фирмой «Бектон Дикинсон». Первый QBC-V работал по мануальному принципу и требовал непосредственного наблюдения оператора через объектив окуляра за различными слоями осадка для определения толщины каждого слоя. В системе автоматического считывания показаний QBC-VetAutoread, разработанной «Бектон Дикинсон» и распространяемой в настоящее время «Идекс Лэбораториз», используется компьютеризированное оптическое считывание показаний, при котором происходит автоматическая запись измерений, снимаемых с вращающейся капиллярной трубки. Оба варианта прибора, QBC-VetAutoread (для животных) и QBC-Autoread (для человека), выпускаются «Бектон Дикинсон». Однако «Идекс Лэбораториз» разработали экстенсивный ветеринарный пакет программ для расширения возможностей применения данной системы и для оказания помощи в интерпретации результатов. Оба варианта прибора, как для человека, так и для

животных, могут также измерять уровни фибриногена, что требует современных программных данных и наличия добавочного реагента. Кроме того, «Идекс» разработала компьютерную связь, которая отображает результаты как VetAutoread, так и химических и электролитных приборов данной компании, что обеспечивает единую систему лабораторных данных для пациента.

Сравнительно недавно для QBC-анализа начал применяться VS2000 от Zynocyte, Ltd. С помощью наполненной капиллярной трубки, аналогичной той, которая применялась в системе VetAutoread, MS2000 использует лазерный анализ в инфракрасных лучах для генерации величин НСТ, WBC и тромбоцитов. Встроенный полихроматический счетчик одновременно сканирует часть плазмы из вращающейся трубки, выявляя патологические изменения, характерные для липемии, иктеричности или гемолиза. Также VS2000 включает встроенный фотометр, который по желанию оператора можно использовать для определения Hgb, средней концентрации гемоглобина в клетках (MCHC) и величин общего количества твердых частиц.

Количественный анализ лейкоцитарной массы был разработан в начале 1980-х годов в качестве метода исследования в небольших лабораториях, которые не располагали обученным персоналом. Данное использование подчеркивает главное преимущество QBC методологии — ее простоту. Другие преимущества этого метода заключаются в компактном размере анализатора, небольших требованиях по его обслуживанию и ограниченном числе лабораторий-поставщиков, подлежащих инвентаризации. Ремонт этих систем сравнительно недорог, так как в них отсутствуют насосы, трубки и клапаны, которые имеются в импедансных анализаторах.

Недостатками данного метода исследования могут быть относительно высокая стоимость анализа (по сравнению с большинством импедансных анализаторов), более медленное получение результатов и для некоторых систем — отсутствие должного контроля за качеством анализа, который осуществлял бы проверку всех частей системы. Контроль за качеством для VS2000 и QBC-VetAutoread в настоящее время ограничивается перманентной измерительной трубкой, которая осуществляет проверку только оптического считывающего устройства. Также представляет проблему применение быстропортящихся проб. Из-за этого пробу нельзя держать в течение нескольких часов перед анализом. Для систем, в которых применяются трубки с покрытием (QBC-VetAutoread), внимание следует обратить на стабильность этих стандартов в открытых ампулах, которая не зависит от срока годности. При использовании малых доз оставшиеся трубки остаются годными и через 30 дней.

Анализ лейкоцитарной массы первоначально разрабатывался как удобный в работе метод исследования; поэтому, по мнению автора, ветеринарные врачи должны быть знакомы с ограничениями, свойственными данной методологии. Если иметь в виду эти ограничения, использование QBC-анализаторов является хорошим альтернативным методом.

Хотя проведение гематологических исследований в лабораторных условиях представляет ценность для любой практики, ветеринарные врачи должны тратить достаточно времени на рассмотрение диагностических нужд и технических возможностей для их конкретной

практики, перед тем как принимать решение о покупке прибора. Следует выяснить у торговых представителей преимущества, недостатки, стоимость проб и способы контроля за качеством проведения анализов. Нужно также учитывать нужды индивидуальной практики. Будет ли прибор использоваться главным образом для исследования здоровых пациентов или также будут проводиться анализы пациентов с патологией и тяжелыми заболеваниями? Это всего лишь несколько вопросов, на которые нужно ответить. Несомненно, существуют и многие другие. Ветеринарные врачи должны понимать, что на них ложится ответственность за точность результатов лабораторных анализов, получаемых в лабораториях, и должны быть готовы принять эту ответственность до такой степени, чтобы оценивать любое свое клиническое действие.

Литература

- Brown SA, Barsanti JA: Quantitative buffy coat analysis for hematology measurements of canine, feline, and equine blood samples and for detection of microfilaremia in dogs. *Am J Vet Res* 49:321, 1988. *A review of the QBC technology, correlation to reference methods, advantages, and limitations.*
- Carlson D: Hematology testing in the doctor's office laboratory. *Clin Lab Med* 6:273, 1986. *A review of the methods commonly used to perform hematology testing in the physician's office laboratory (POL).*
- Hart A: General Review of Different Blood Cells; Review of Mechanics of the Different Methods of Producing Blood Counts; Obtaining and Handling Specimens. Paper presented at 67th Annual Convention of the Florida Veterinary Medical Association, Orlando, September 20, 1996. *The paper compares the QBC technology to other reference methods and discusses the importance of blood smear evaluation as an integral part of each CBC.*
- Knoll JS, Rowell SL: Clinical hematology: In clinic analysis, quality control, reference values, and system selection. *Vet Clin North Am. Small Anim Pract* 26:981, 1996. *A review of the various methods for performing complete blood counts, including a description of some of the available automated hematology instruments used in both private practice and reference laboratories.*
- Rebar AH: Personal communication, February 7, 1997.
- Tvedten H: Referral and in-office laboratories. In: Willard MD, Tvedten H, Turnwald GH, eds: *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp. 1-13. *A review of the components of the basic veterinary laboratory as well as discussions of quality control and cost comparison. The establishment of relationships with reference laboratories is also reviewed.*

Определение группы крови и перекрестные пробы на совместимость для проведения переливаний крови

УРС ДЖИДЖЕР

Лечению с помощью переливания крови придается все более важная роль для поддержания жизни домашних животных. За прошедшее время решительно возросло использование препаратов крови при лечении тяжело больных животных. Более того, необходимость в определении группы крови и переливания крови, равно как и проведение анализов донорам на наличие заразных заболеваний, признаются в настоящее время средством обеспечения безопасных и более эффективных переливаний крови. Далее рассматриваются новейшие достижения исследований на совместимость крови у собак и кошек и даются практические рекомендации.

ГРУППЫ КРОВИ У СОБАК

Группы крови являются генетическими маркерами на поверхности эритроцитов, антигенными и специфическими для различных видов животных. Набор групп крови из двух и более аллелей (аллельных генов) составляет систему групп крови. У собак нашли описание более 12 систем групп крови. Различные системы составляют антигены эритроцитов собак, сокращенно DEA, со следующей за ним цифрой. Для всех систем групп крови, кроме системы DEA 1, эритроциты собак могут быть положительными и отрицательными для данной группы крови. На-

пример, для системы DEA 7 клетки собак могут быть DEA 7 положительными или DEA 7 отрицательными. Данные группы крови, очевидно, кодоминантно передаются по наследству. Система DEA 1, однако, имеет по крайней мере два подтипа: DEA 1.1 (также известная как A₁) и DEA 1.2 (A₂). Таким образом, эритроциты собак могут быть DEA 1.1-положительными или отрицательными, и DEA 1.1-негативные клетки могут быть DEA 1.2-положительными или отрицательными. Подтип A₃ был описан в Австралии, но отсутствуют реагенты для сравнительных исследований. Имеются сообщения лишь об ограниченных исследованиях по частоте распространения этих групп крови (таблица 1): по географическому фактору и в зависимости от породы.

Группы крови, обладающие сильной антигенностью, имеют большую клиническую важность для собак; наиболее антигенной группой крови является DEA 1.1. Собаки могут оказаться чувствительными после несовместимого переливания крови, то есть крови с группой, отличной от группы крови реципиента. Переливание DEA 1.1-положительных клеток собаке с DEA 1.1-отрицательной группой крови неизменно вызовет сильную реакцию аллоантител. После первого переливания анти-DEA 1.1 антитела развиваются через более чем 4 дня и

могут вызвать замедленную реакцию на переливание крови. Однако у собаки с DEA 1.1-отрицательной группой крови, у которой ранее проявлялась чувствительность, возникнет острая гемолитическая реакция после переливания DEA 1.1-положительной группы крови. Реакция на переливание крови может наступить после того, как чувствительной собаке будет перелита кровь, которая не подходит для эритроцитарного антигена, кроме DEA 1.1. Например, *Unipet* разработал аллоанти-тело против обычного эритроцитарного антигена, что привело к общей несовместимости с любым донором, кроме собратьев из того же помета.

Карту группы крови собаки для классификации ее как DEA 1.1-положительной или отрицательной можно получить с помощью несложного комплекта инструментов*. Для проведения анализа необходимо небольшое количество несвернувшейся крови (0,1 мл). Он основывается на реакции агглютинации, которая происходит в течение 2 минут, пока DEA 1.1-положительные эритроциты взаимодействуют с мышиным моноклональным анти-телом, специфическим для DEA 1.1.

Настоятельно рекомендуется проводить определение группы крови для DEA 1.1 из-за его сильной антигенной активности. По возможности нужно также определить группу крови и у реципиента, чтобы можно было использовать DEA 1.1-положительную кровь для реципиентов с DEA 1.1-положительной кровью. Определение группы крови на предмет DEA 1.1 может быть проведено в ветеринарной клинике или в лаборатории.

Следует проявлять осторожность при аутоагглютинации крови или ее очень низком показателе гематокритного числа (<10%). Рекомендуется проводить проверку крови на аутоагглютинацию с помощью физиологического раствора на предметном стекле. Аутоагглютинированную кровь можно сначала промыть физиологическим раствором. Однако истинная (постоянная) аутоагглютинация не дает установить группу крови, потому что такая проба крови всегда будет иметь вид DEA 1.1-положительной. Животное с такой кровью должно получать DEA 1.1-отрицательную кровь до тех пор, пока кровь больше не будет агглютинировать. У собак, которым недавно сделали переливание крови, может проявляться смешанная реакция, с агглютинацией только крови реципиента или клеток переливаемой крови. Более того, DEA 1.1-положительная кровь, взятая у животных с анемией, может не агглютинировать при воздействии DEA 1.1 реагента из-за проагглютационной зоны. В этих случаях некоторое количество плазмы крови пациента может исчезнуть до того, как капля крови попадет на карту. И, наконец, замечательную реакцию агглютинации можно наблюдать у собак с кровью от DEA 1.1-отрицательной, а DEA 1.2-положительной (А. Хейл).

Определение группы крови и поликлональных иммунных сывороток доступно для DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5 и 7 (группы крови, приведенные в таблице 1*). Однако использование этих препаратов для определения группы крови требует экспертизы и наличия опыта. Некоторые ветеринарные специалисты советуют использовать исключительно доноров из числа собак с кровью, дающей

Таблица 1. Распространенность групп крови собак

Группы крови	Проценты	
	Положительная	Отрицательная
DEA 1.1*		
1.1 (A1)	33–45	55–67
1.2 (A2)	7–20	35–60*
DEA 3 (B)	5–10	90–95
DEA 4 (C)	87–98	2–13
DEA 5 (D)	12–22	78–88
DEA 7 (Tr)	8–45	55–92

* Собаки с отрицательным DEA 1.1 и 1.2.

Из исследований, проведенных Джиджером Н., Геленсом Дж., Калланом М.Б. и др.: Острая гемолитическая реакция на переливание крови, вызванная несовместимостью эритроцитарного антигена собаки 1.1, ранее проявлявшей чувствительность. Американский журнал ветеринарной медицинской ассоциации, 206:9, 1995.

отрицательную реакцию при всех анализах DEA, за исключением DEA 4 (98% всех собак имеют положительную реакцию крови) во избежание сенсibilизации по отношению к этим группам крови. Однако автор не поддерживает необходимости рутинного типирования крови по следующим причинам:

1. Данный протокол необязательно устраняет многих активных и потенциальных доноров. Если иметь в виду опубликованные в работах данные, менее 1 собаки из 10 может быть донором.
2. Подобный расширенный протокол по определению группы крови будет стоить слишком дорого из-за того, что у многих собак придется определять группу крови ради каждой собаки с отрицательной группой крови.
3. Обычно у людей определение группы крови производится только для ABO и Rh, хотя известно и много других групп крови.
4. Определение группы крови более чем для DEA 1.1 не устраняет необходимости перекрестных проб на совместимость.
5. Нет опубликованных клинических данных, подтверждающих то, что реакции на переливание крови можно заметно уменьшить с помощью предварительного определения точного подтипа крови.

ГРУППЫ КРОВИ КОШЕК

У кошек общепринятой считается система групп крови АВ, которая включает три группы крови: группы А, группы В и группы АВ. Способ наследования группы крови у них уникален и имеет важное значение для селекционеров в отношении неонатального изоэритролиза. Аллель А является доминантным над аллелем В. Таким образом, только у гомозиготных В/В кошек на их эритроцитах проявляется антиген группы В. Группа А бывает у кошек либо гомозиготных (А/А), либо гетерозиготных (А/В) для А-аллеля. И, наконец, редкая группа крови АВ наследуется отдельно как третий аллель, который является рецессивным по отношению к А и кодоминантным по отношению к В. Распространенность групп крови А и В у кошек меняется в зависимости от географической местности и породы (таблица 2). Хотя наиболее распространенной группой крови является группа А, частота распространения групп А и В у домашних короткошерстных кошек различна в разных странах мира и даже в разных регионах. В зависимости от породы частота распространения группы В может меняться от отсутствия оной до 40%, как, например, у британской короткошерстной и де-

*DMS Laboratories, 2 Darts Mill Road, Flemington, NJ 08822, (800) 567-4DMS.

Таблица 2. Распространенность групп крови А и В у кошек

Домашняя короткошерстная	Процент (%)		Породистые кошки	Процент (%)	
	Тип А	Тип В		Тип А	Тип В
США			Абиссинская	84	16
Северо-восток	99,7	0,3	Американская короткошерстная	100	0
Север	99,6	0,4	Бирманская*	82	18
Юго-восток	98,5	1,5	Британская короткошерстная*	64	36
Юго-запад	97,5	2,5	Бурмезская	100	0
Западное побережье	95,3	4,7	Корниш рекс	67	33
Другие страны			Девон рекс	59	41
Австралия (Брисбен)	73,7	26,3	Экзотическая короткошерстная	73	27
Аргентина	97,3	2,7	Гималайская	94	6
Европа			Японский бобтейл	84	16
Австрия	97,0	3,0	Мейн кун	97	3
Англия	97,1	2,9	Норвежская лесная	93	7
Финляндия	100	0	Восточная короткошерстная	100	0
Франция	85,1	14,9	Персидская	86	14
Германия	94,0	6,0	Скоттиш фолд*	81	19
Италия	88,8	11,2	Сиамская	100	0
Нидерланды	96,1	3,9	Сомали*	82	18
Шотландия	97,1	2,9	Сфинкс* (канадская бесшерстная)	83	17
Швейцария	99,6	0,4	Тонкинез	100	0

* Породы кошек с изолированной группой крови АВ.

Приведено в сокращении из работы Джиджер У, Бючелвр Дж, Паттерсон Д.Ф.: Распространенность и наследование групп крови А и В у пород кошек в Соединенных Штатах. Журнал наследственности 82:15, 1991, с разрешения Оксфорд Юниверсити пресс; и Джиджер У, Грайот-Ванк М, Бючелвр Дж. и др.: Влияние географической местности на частоту распространения групп крови у кошек в Соединенных Штатах. Терапия кошек, 19:5, 1991, с разрешения.

вон рекс. Напротив, группа АВ встречается чрезвычайно редко — менее 1% случаев у домашних короткошерстных и некоторых чистокровных пород кошек.

В отличие от собак, у кошек от природы имеются аллоантитела (также известные как изоантитела), направленные против антигена группы крови, которого им не достает. В частности, у всех кошек с группой крови В в возрасте нескольких недель образуются очень сильные анти-А антитела с высоким гемолизом и титрами агглютинации (> 1:32). Эти анти-А антитела отвечают за реакции несовместимости, представляющие угрозу для жизни, — например, неонатальный изоэлектролизис и острые гемолитические реакции на переливание крови.

Несовместимое переливание крови группы А кошке с группой крови В приведет к очень тяжелой острой гемолитической реакции. При первом переливании 1 мл несовместимой группы крови может вызвать летальную реакцию без первичной сенсибилизации. У пораженных кошек могут появиться анафилактические признаки гипотонии, брадикардии, рвота и конвульсии, после чего возникают гемолитические признаки пигментурии и желтухи без повышения гематокритного числа, вызванного переливанием крови. Поэтому несовместимые переливания крови опасны, равно как и неэффективны.

Котята с группой крови А и АВ, получающие в первый день жизни анти-А аллоантитела из молозива породистых кошек с группой крови В, включая первородящих кошек, рискуют иметь неонатальный изоэритролизис. Гемолиз у новорожденного характеризуется темной пигментурией, анемией, желтухой, потерей аппетита и внезапной гибелью в течение первой недели жизни.

В отличие от кошек с группой крови В, кошки с группой крови А обычно имеют слабые анти-В аллоантитела с низкими анти-В титрами 1:2. Эти антитела сокращают срок жизни клеток переливаемой крови группы В кош-

кам с группой крови А с относительно слабыми признаками острой гемолитической анемии. Однако эти анти-В антитела не связаны с неонатальным изоэритролизисом у котят с группой крови В, родившихся у породистых кошек с группой крови А.

Для классификации групп крови у кошек применяется несложная карта с группами крови А, В и АВ*. Этот комплект для анализа аналогичен картам группы крови у собак, за исключением того, что здесь существуют отдельные ячейки для обнаружения клеток с группами крови А и В. Сыворотка крови у кошек с группой крови В и лектин (*Triticum vulgaris*) служат в качестве анти-А и анти-В реагентов и вызывают сильные реакции агглютинации при крови группы А и В соответственно. Как и при определении группы крови у собак, те же меры предосторожности, касающиеся аутоагглютинации и крови с повышенной анемией, применимы и для собак. Определение группы крови у кошек осуществляют лаборатории, в том числе лаборатория автора, где были определены группы крови у более чем 12 тыс. кошек. При определении крови с группой АВ нужно получить подтверждение в справочной лаборатории из-за неспецифической агглютинации, которая способна имитировать редкую группу крови АВ. Определение группы крови рекомендуется: (1) для кошки-донора и кошки-реципиента, чтобы проводить совместимые переливания крови; (2) для породистых кошек, чтобы выявить совместимых по крови партнеров для скрещивания.

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ПРОБЫ НА СОВМЕСТИМОСТЬ ГРУППЫ КРОВИ

Принимая во внимание, что пробы на определение группы крови способствуют выявлению антигенов к данной группе крови на поверхности эритроцитов, перекрестные пробы на совместимость группы крови показывают серологическую совместимость или несовместимость между донором и реципиентом. Таким образом, перекрестные

пробы на совместимость группы крови делают проверку на присутствие или отсутствие естественным образом возникших и вызванных аллоантител в сыворотке крови (или ее плазме). Может произойти гемолиз и/или гемагглютинация этих антител, которые направляются против известных групп крови или других антигенов на поверхности эритроцитов. Основные перекрестные пробы дают анализ на аллоантитела в плазме крови реципиента против клеток крови донора, в то время как менее значительные перекрестные пробы позволяют найти аллоантитела в плазме донора против эритроцитов реципиента. Аутоагглютинация или тяжелый гемолиз не позволяют делать перекрестные пробы. Основная несовместимость перекрестных проб представляет огромную важность, так как она свидетельствует о том, что поступившие от донора клетки будут атакованы антителами в плазме пациента, вызывая тем самым острую гемолитическую реакцию на переливание крови, которая может вызвать угрозу жизни. Менее значительная несовместимость имеет меньшее значение, поскольку объем плазмы донора мал, особенно в эритроцитной массе, и подвергается значительному разведению в организме пациента. Важно иметь в виду, что предсказание и интерпретация результатов перекрестных проб различны у собак и кошек (также см. следующую статью по вопросам специальных методов взятия перекрестных проб).

Собаки. Первоначальная перекрестная проба на совместимость крови между двумя собаками, которым до этого не делали переливания крови, должна быть совместимой, поскольку у собак естественным образом не возникают аллоантитела. Поэтому можно опустить перекрестную пробу перед первым переливанием крови. Поскольку переливание крови не позволяет определить группу крови у пациента и донора, совместимая группа крови не предотвращает сенсибилизацию пациента против клеток донора в течение 1–2 недель. Поэтому собакам, которым раньше проводили переливание крови, следует всегда брать перекрестные пробы, даже если они получают кровь от того же самого донора. Промежуток времени между первоначальным переливанием и реакцией на несовместимость может длиться до 4 дней, а риск возникновения такой реакции сохраняется многие годы (то есть годы, прошедшие после последнего переливания крови, при возможном наличии аллоантител). Очевидно, что донору никогда до этого не должно было проводиться переливание крови.

Кошки. У кошек первоначальный результат перекрестной пробы на совместимость до проведения первого переливания крови может уже оказаться несовместимым из-за наличия естественным образом возникших аллоантител. Более того, основываясь на результатах перекрестных проб и зная группы крови донора, можно предсказать группу крови у пациента. При сильной несовместимости главных перекрестных проб у кошки-реципиента, вероятно, группа крови В, а у донора тип крови А (или АВ) — из-за сильного анти-А у реципиента. При сильной несовместимости незначительных перекрестных проб у реципиента, вероятнее всего, проба крови А (или АВ), а у донора тип В — из-за сильного анти-А в крови донора. И наконец, при совместимости обеих перекрестных проб —

у донора и реципиента одинаковая группа крови. Поэтому, если нет возможности своевременно определить группы крови, нужно по крайней мере выполнить перекрестные пробы на совместимость. Благодаря сильным анти-А агглютинином несовместимость групп крови у кошек можно определить путем упрощенной перекрестной пробы, смешав на предметном стекле при комнатной температуре 2 капли плазмы крови с 1 каплей крови, взятой либо у реципиента, либо у донора. Развитие макроскопической агглютинации в течение одной минуты показывает А-В несовместимость. Напротив, введение даже небольшого количества крови для анализа на несовместимость в данном случае не нужно. Введение лишь 1 мл АВ-несовместимой крови может вызвать острую гемолитическую реакцию на переливание крови, создающую угрозу для жизни.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ

Следует рассмотреть альтернативные методы для переливания крови из-за рискованности реакций на несовместимость, а также времени и расходов, которые связаны с определением группы крови и взятием перекрестных проб крови. Введение эритропоэтина стимулирует образование эритроцитов у животных с почечной недостаточностью и раком. Хотя последовательность оснований ДНК эритропоэтина у собак и кошек известно, в наличии имеется лишь человеческий рекомбинантный эритропоэтин, и это вещество, к сожалению, способно вызывать образование антиэритропротеиновых антител, блокируя, таким образом, любую регенеративную реакцию. В настоящее время проходят испытание видо-специфические рекомбинантные эритропоэтины для собак и кошек. В острых случаях при лечении анемии у животных сильно очищенный раствор гемоглобина обеспечивает мгновенную подачу кислорода и увеличение его объема. Завершено многоцентровое клиническое испытание эффективности и безопасности ультраочищенного раствора гемоглобина из бычьей крови (*BioPure Corporation, Boston*) при лечении собак с анемией, одобренное Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США.

Литература

- Andrews GA, Chavey PS, Smith JS: Production, characterization and application of a murine monoclonal antibody to dog erythrocyte antigen 1.1. *J Am Vet Med Assoc* 201;1549, 1992. *An ideal typing reagent for DEA 1.1.*
- Andrews GA, Chavey PS, Smith JE, et al: N-Glycolylneuraminic acid and N-acetylneuraminic acid define feline blood group A and B antigens. *Blood* 79:2485, 1992a. *A biochemical description of the feline blood group system.*
- Auer L, Bell K: The AB blood group system in cats. *Anim Blood Groups Biochem Genet* 12:287, 1981. *An initial description of the feline AB blood group system in Australia.*
- Bell K: Blood groups of domestic animals. In: Agar NS, Board DG, eds: *Red Blood Cells of Domestic Mammals*. Amsterdam: Elsevier Press, 1983, p 137. *A comprehensive review of blood groups in dogs and cats.*
- Bucheler J, Giger U: Alloantibodies against A and B blood types in cats. *Vet Immunol Immunopathol* 38:283, 1993. *A characterization of feline anti-A and anti-B alloantibodies.*
- Callan MB, Jones LT, Giger U: Hemolytic transfusion reactions in a dog with an alloantibody to a common antigen. *J Vet Intern Med*

- 9:277, 1995. *A clinical report of a hemolytic transfusion reaction.*
- Callan MB, Oakley DA, Shofer FS, et al: Canine red blood cell transfusion practices. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:303, 1996. *The use of canine red blood cell transfusions.*
- Casal ML, Jezyk PF, Giger U: Transfer of colostral antibodies from queens to their kittens. *Am J Vet Res* 57:1653, 1996. *A study on feline colostral and neonatal antibodies.*
- Cotter SM, ed: Comparative Transfusion Medicine. San Diego, CA: Academic Press, 1991. *A comprehensive book on veterinary transfusion medicine.*
- Giger U: Transfusion medicine. In: Morgan RV, ed: Handbook of Small Animal Practice. San Diego, CA: Harcourt Brace, 1997, p. 739. *A practical review of transfusion medicine.*
- Giger U, Bucheler J: Transfusion of type A and type B blood to cats. *J Am Vet Med Assoc* 198:41, 1991. *An experimental study on feline red blood cell transfusions.*
- Giger U, Bucheler J, Patterson DF: Frequency and inheritance of A and B blood types in feline breeds of the United States. *J Hered* 82:15, 1991a. *A study on the mode of inheritance of feline blood types.*
- Giger U, Gelens J, Callan MB, et al: An acute hemolytic transfusion reaction caused by dog erythrocyte antigen 1.1 incompatibility in a previously sensitized dog. *J Am Vet Med Assoc* 206:9, 1995. *A documented case of DEA 1.1 incompatibility.*
- Giger U, Griot-Wenk M, Bucheler J, et al: Geographical variation of the feline blood type frequencies in the United States. *Feline Pract* 19:5, 1991b. *A survey of blood type frequencies in domestic cats.*
- Griot-Wenk M, Pahlsson P, Chisholm-Chait A, et al: Biochemical characterization of the feline AB blood group system. *Anim Genet* 24:401, 1993. *Biochemical studies of the feline AB blood group system.*
- Griot-Wenk ME, Giger U: Feline transfusion medicine: Blood types and their clinical importance. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:1305, 1995. *A clinical review of feline transfusions.*
- Griot-Wenk ME, Callan MB, Casal ML, et al: Blood type AB in the feline AB blood group system. *Am J Vet Res* 57:1438, 1996. *A detailed description of the feline AB blood type.*
- Hale AS: Canine blood groups and their importance in veterinary transfusion medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:1323, 1995. *A review of canine blood types.*
- Hohenhaus AE, ed: Problems in Veterinary Medicine, vol 4. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1992. *An issue on transfusion medicine.*
- Howard A, Callan MB, Sweeney M, et al: Canine transfusion practice and costs. *J Am Vet Med Assoc* 201:1697, 1992. *A survey of canine transfusions in practice.*
- Kohn B, Reilemeyer S, Giger U: Bestimmung der Blutgruppe DEA 1.1 und deren Bedeutung beim Hund. *Kleintierpraxis* 43:77, 1998.
- Kohn B, Niggemeier A, Reilemeyer S, Giger U: Blutgruppenbestimmung bei der Katze mit Hilfe einer neuen Testkartenmethode. *Kleintierpraxis* 42:941, 1997.
- Rentko VT: Red blood cell substitutes. In: Hohenhaus AE, ed: Problems in Veterinary Medicine, vol 4. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1992, p 647. *A review on red blood cell substitutes.*

Рекомендации по переливанию крови

БЕРНАРД Ф. ФЕЛДМАН

ЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

Вся кровь представляет собой смесь клеточных компонентов, взвешенных в жидкой среде. Клетки крови имеют различные функции. Эритроциты переносят кислород и принимают участие в иммунной защите с помощью поверхностной адсорбции и абсорбции многих веществ, фагоциты подавляют рост бактерий; тромбоциты поддерживают гемостаз, а лимфоциты обеспечивают иммунитет. Жидкая среда также содержит множество растворенных веществ: альбумины, глобулины, протеины свертывания крови, промежуточные продукты обмена, электролиты, органические анионы и микроэлементы. Все основные ветеринарные центры переливания крови владеют практически всеми методами по разделению и концентрации некоторых клеточных составляющих крови. Современные методы переливания крови строятся на использовании особых компонентов для лечения конкретных нарушений. Существует множество логических обоснований для предпочтительного применения компонентов крови.

Ограниченность источников

Наиболее убедительным аргументом в пользу лечения компонентами крови является то, что кровь является драгоценным источником, принимая во внимание ее лечебное значение, а также материально-техническое обеспечение и затраты, идущие на получение и поставку пре-

паратов крови. Разделение крови на составные части позволяет одновременно удовлетворить индивидуальные нужды нескольких пациентов. Приемлемый критерий исследования донорской крови должен быть достаточным для гарантирования безопасного введения.

Кинетические данные

После кровотоечения гомеостатические механизмы восстанавливают различные составляющие крови с различной скоростью, в зависимости от способности организма к синтезу, эндогенному потреблению, деградации и распределению в различных физиологических отделах. Период полураспада эритроцитов собак и кошек равен нескольким месяцам, в то время как период полураспада альбуминов составляет 3–4 дня. При потере крови во время операции может потребоваться восстановление количества эритроцитов. Альбумины не потребуются, так как они восстановятся в течение нескольких дней. Другим моментом является переносимость. Потеря 50% массы эритроцитов хорошо переносится здоровым организмом, в то время как потеря 50% объема крови может иметь фатальные последствия, если не принять быстрые меры.

Вопросы побочных явлений

Еще одним логическим обоснованием в пользу применения компонентов крови является множество побочных

явлений, которые могут возникнуть в результате переливания неподходящих компонентов крови. Любая реакция на переливание крови означает, что переливание крови не выполняет свою функцию и, что особенно важно, вызвало нарушения у пациента, уже страдающего каким-то физиологическим заболеванием, потребовавшим переливания крови. Сенсибилизация клеток крови может привести к невосприимчивости при последующих переливаниях крови. Переливание большого количества всех составных частей крови для получения определенного гематокритного числа может также вызвать отек легких как результат превышения объема.

Скрининг донорской крови

Всех доноров перед взятием у них крови необходимо подвергнуть тщательной проверке и ежегодно осуществлять гематологические, биохимические и серологические исследования крови. Доноры должны быть здоровыми, получать полноценное питание, и у них не должно быть паразитарных заболеваний. У всех доноров необходимо определить группу крови и произвести текущую вакцинацию. У самок-доноров не должно быть помета, и желательно, чтобы они были кастрированы. Кроме того, всех доноров-собак необходимо проверить на наличие бруцеллеза, микрофилярий, эрлихиоза, пятнистой лихорадки Скалистых гор, трипаносомоза и системных микозов. Кошки-доноры должны содержаться только в домашних условиях и не иметь доступа на улицу. Кошек необходимо исследовать на наличие ретровирусов, микрофилярий, токсоплазмоза и гемобартонеллеза.

Определение группы крови

Система группы крови АВ у кошек включает три группы крови: группа А, группа В и группа АВ (см. предыдущую статью). У всех кошек с группой крови В присутствуют сильные аллоантитела против эритроцитов группы А. У кошек с кровью группы А присутствуют слабые, но мощные анти-В аллоантитела. Эти аллоантитела отвечают за реакции на переливание крови и неонатальный изотритролиз у кошек, и их можно обнаружить путем перекрестных проб крови на совместимость. Кошкам, которым вводятся препараты донорской крови, они должны вводиться той же группы, что у пациента, и перекрестные пробы должны демонстрировать совместимость. Кошки с редкой группой крови АВ должны получать кровь группы АВ (которую часто трудно бывает достать) или кровь группы А, которая при перекрестной пробе на совместимость оказывается совместимой или слегка несовместимой. «Универсальных» доноров у кошек не существует.

Выявлены восемь различных групп крови, определяемых как антигены эритроцитов у собак (DEA) 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 (см. предыдущую статью). Использование DEA 1.1- и 1.2-положительных препаратов крови с несовместимыми перекрестными пробами может вызвать гемолиз. Существует противоречие в отношении того, является ли DEA 7 важной определяющей в реакции собак на переливание крови. В лучшем случае нужно использовать собачью кровь, отрицательную для DEA 1.1, 1.2 и 7, так как она соответствует концепции универсальной донорской крови; однако это требование выполняется лишь для небольшого процента популяции. Из случайно выбранных источников видно, что после первого перели-

вания крови с несовместимыми перекрестными пробами или крови несоответствующей группы у собак уровень возникновения реакции на переливание крови был около 15%. И вновь реакция на переливание крови демонстрирует неэффективность перелитых веществ и оказывает физиологическую нагрузку на и так уже обремененного пациента. Все это говорит о необходимости определения группы крови и взятия перекрестных проб. Высказывались предположения, что единственным антигеном у собак является DEA 1.1. Препараты донорской крови, отрицательные для DEA 1.1, имеющие совместимые перекрестные пробы, гораздо реже вызывают реакцию на переливание крови.

В настоящее время стал доступным несложный «домашний», заносимый в карту тест на определение антигенов А, В и АВ для эритроцитов у кошек и DEA 1.1 у собак*. Другие методы были рассмотрены в предыдущей статье.

Перекрестная проба

Перекрестные пробы выявляют наличие естественным образом возникающих изоантител или антител, образующихся в результате реакции на предшествующее несовместимое переливание крови. Взятие перекрестных проб не предотвращает сенсибилизации пациента к будущим переливаниям крови. Даже при наличии конкретного донора, кровь которого совместима по перекрестным пробам, если прошло по крайней мере 5 дней после первого переливания, перед введением новых препаратов крови нужно снова взять перекрестную пробу, особенно в случае использования в качестве донорской той же самой крови.

Взятие перекрестных проб является простым методом, который может быть выполнен с помощью стандартного лабораторного оборудования. Нужно выполнить главные, второстепенные и аутоконтрольные перекрестные пробы, хотя второстепенные перекрестные пробы редко применяются у собак. Главная перекрестная проба всегда должна быть совместимой при комнатной температуре и при 37 °С. Ниже приведен протокол простой главной перекрестной пробы (донорских эритроцитов и сыворотки крови или плазмы пациента):

1. Центрифугируйте донорскую кровь с EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислотой) или цитратом при минимальной возможной скорости центрифуги в течение примерно 10 минут.
2. Возьмите 0,2 мл эритроцитарной массы и добавьте 4,8 мл обычного физиологического раствора (0,9%). Перемешайте. (Теперь в пробирке 5,0 мл; данная процедура существенно заменяет стадию промывания.)
3. Поместите по 0,1 мл данной смеси в три небольшие тест-пробирки.
4. Поместите по 0,1 мл сыворотки или плазмы крови пациента в каждую из трех вышеуказанных пробирок. В каждой пробирке теперь 0,1 мл смеси донорских эритроцитов и физиологического раствора и 0,1 мл сыворотки или плазмы крови пациента, всего 0,2 мл в каждой.
5. Выдержите (в течение 15 минут) одну пробирку при 37°C, другую при комнатной температуре (25°C) и третью в холодильнике при температуре 4°C.

* Rapid Vet-H, Feline and Rapid Vet-H, Canine. DMS Laboratories, Inc., 2 Darts Mill Road, Flemington, NJ 08822.

6. Центрифугируйте их (с максимальной скоростью) в течение 1 минуты.
7. Проверьте надосадочную жидкость на наличие гемолиза. Любой гемолиз показывает несовместимость перекрестной пробы.
8. Проверьте содержимое пробирки. Слегка взболтайте содержимое. Жидкость в пробирке должна приобрести красный цвет по мере рассеивания эритроцитов. При агглютинации или микроагглютинации наблюдается несовместимость перекрестных проб (проверьте каплю крови под микроскопом слабой мощности).
9. Для завершения менее значительных перекрестных проб воспользуйтесь эритроцитами пациента и донорской сывороткой или плазмой. Для завершения аутоконтроля используйте эритроциты и плазму пациента. У собак взятие незначительной пробы полезно для пациента тем, что он при переливании получает многочисленные препараты плазмы крови.

Принятие решения о переливании крови

Переливание крови дает лишь временное улучшение состояния пациента. Потребуется новые переливания, если только у пациента не будут образовываться недостающие компоненты эндогенным путем. Дальнейшие переливания крови подавляют физиологическую реакцию на дефицит компонента крови. Например, при недостатке у пациента эритроцитов гипоксия тканей приводит к увеличению образования эритропоэтина, а костный мозг реагирует повышенным ретикулоцитозом. У данного пациента переливание эритроцитов ослабляет и замедляет ретикулоцитарную реакцию. При решении провести переливание крови следует ответить на несколько вопросов.

- Действительно ли необходимо переливание крови?
- Что же конкретно нужно данному пациенту?
- Оправдывает ли перспективная польза от переливания крови риск его применения?
- Какой из компонентов крови эффективно выполнит это конкретное требование по наименьшей цене?
- (После переливания крови.) Привело ли переливание крови к ожидаемому положительному результату для пациента?

Ответы на эти вопросы должны быть записаны в медицинской карте пациента. В качестве минимального требования при переливании эритроцитов следует определить гематокритное число и общее количество протеина до переливания крови и после него (через 24 часа).

Компоненты крови удобно классифицировать в зависимости от их физиологических функций: перенос кислорода как дополнение к поддерживающей внутрисосудистой терапии, гемостаз и фагоцитоз. В ветеринарной медицине поддержка фагоцитоза с помощью лейкоцитарных переливаний крови не производилась. Восполнение объема крови требует поддержания коллоидного онкотического давления (СОР) с помощью применения коллоидов (гетакрахмалов, пентакрахмалов, декстана и продуктов желатина) наряду с переливанием плазмы. Альбумины, вводимые в виде плазмы гипоонкотическим пациентам (с пониженным содержанием

альбуминов), без одновременного введения коллоидов быстро приведет к равновесию с внесосудистым пространством.

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ СНАБЖЕНИЯ КИСЛОРОДОМ

Не установлено значение концентрации гемоглобина или гематокритного числа, ниже которого пациент нуждается в переливании эритроцитов. Пациент, потерявший одну треть объема своих эритроцитов, остро нуждается в увеличении снабжения кислородом. Пациенты с хроническими заболеваниями могут иметь очень низкое гематокритное число, и без наличия нагрузки им не потребуется дополнительный кислород. Однако пациенты с заболеваниями сердца не переносят даже умеренной анемии. В общих случаях собакам и кошкам надо вводить эритроциты для удовлетворения потребности в кислороде, если отмечается концентрация гемоглобина ниже 7 гм/дл (гематокритное число равно 21%). Рассматривая вопрос о переливании крови конкретным пациентам, лечащий врач должен иметь в виду возраст, этиологию и длительность анемии, гемодинамическую стабильность и наличие сопутствующих сердечных, легочных и сосудистых заболеваний.

Препараты, усиливающие снабжение кислородом Эритроцитарная масса (PRCs).

PRCs получается при центробежном вращении всей крови в замороженном состоянии и удалении плазмы крови. Поскольку гематокритное число составляет около 70–80%, PRCs обычно смешивается со стерильным физиологическим раствором или с дополнительным раствором для уменьшения вязкости. Авторы практикуют добавлять раствор*, содержащий хлорид натрия, аденин, декстрозу, маннит для уменьшения вязкости PRC, продления срока хранения эритроцитов и предупреждения их гемолиза.

Цельная кровь. Острая обширная кровопотеря, превышающая 20% объема крови (примерный объем крови у собак равен 90 мл/кг, у кошек 70 мл/кг), коагулопатия с обширной потерей крови, а у некоторых пациентов — диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия являются единственными вескими показаниями для переливания цельной крови, которая быстро восполняет клетки и объем.

Эффект при переливании эритроцитов. Увеличивается гематокритное число и количество гемоглобина, а внутрисосудистый объем крови возвращается к первоначальному уровню через 12–24 часа. Переливание эритроцитарной массы подавляет эритропоэтическую реакцию. Жизнеспособность эритроцитов зависит от поддержания концентрации аденозин трифосфата (АТФ), а выделение кислорода в ткани зависит от 2,3-дифосфоглицерата (2,3-DPG), количество которых уменьшается при длительном хранении эритроцитарной массы. При критическом снабжении кислородом тканей можно вводить эритроциты длительного хранения (более чем трехнедельного возраста) в сочетании с более свежими эритроцитами (моложе 2 недель).

*Adsol[®]-Fenwall Division, Baxter HealthCare Corp., Deerfield, IL.

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ГЕМОСТАЗА

Тромбоциты. Материально-техническое обеспечение значительного роста и поддержания низкого числа тромбоцитов у собаки или кошки средних размеров с богатой тромбоцитами плазмой крови должно проводиться очень тщательно. Но чаще всего это напрасный труд. Переливание тромбоцитов следует производить через каждые 6–8 часов в течение минимум нескольких дней, и иммунная активность против тромбоцит-специфических антигенов часто бывает быстрой.

Свежезамороженная плазма (FFP) и замороженная плазма длительного хранения (SFP). FFP представляет собой плазму, замороженную в твердом виде через 8 часов после взятия донорской крови. Данные препараты крови фактически идентичны. Кофакторы V и VIII уменьшены в SFP, и SFP и FFP могут быть взаимозаменяемы, если только у пациента нет дефицита фактора VIII (гемофилия типа A) или дефицита фактора фон Виллебранда (vWF). Оба препарата имеют необходимую концентрацию витамин K-зависимых протеинов и альбумина.

Криопреципитат (Крио). Крио производится из ультразамороженной плазмы (при -70°C), которую размораживают в холодильнике (при 4°C) в течение 24 часов и удаляют из нее свободную от криопреципитата плазму. В криопреципитате концентрируются фактор VIII, фибриноген, фактор Виллебранда (vWF) и фибронектин. Крио используется при лечении DIC-, vWF-дефицита, гемофилии типа A и общего сепсиса. Фибронектин (опсонический фактор плазмы) необходим для усиления мононуклеарной фагоцитной функции.

Свободная от криопреципитата плазма (КриоФри). Данный препарат получается в результате удаления Крио и фактически идентичен FFP или SFP. Эти препараты на самом деле внутривеннозаменимы. КриоФри содержит большое количество альбумина и все витамин K-зависимые протеины (с небольшим, но не имеющим клинического значения ослаблением фактора IX). Поскольку КриоФри вызвал уменьшение фактора VIII, фибриногена, vWf и фибронектина, имеется мало случаев, в которых FFP или SFP могут проявить свою превосходящую роль.

ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ КРОВИ

Препараты крови всегда вводятся в теплом виде с линейным фильтром (не из комплекта для внутривенных введений), поскольку все препараты крови обладают микроагглютинами. Температура препаратов крови не должна превышать 37°C , иначе произойдет выпадение в осадок многих протеинов и увеличение лизиса эритроцитов.

У пациента с нормальным объемом крови в организме рекомендуемая скорость введения цельной крови или препаратов плазмы составляет 22 мл/кг в течение 24 часов. Для животных с пониженным объемом крови скорость введения не должна превышать 22 мл/кг в час. Для пациентов с нарушением сердечной функции скорость введения не должна превышать 4 мл/кг в час. У

пациентов с нормальным объемом крови, которым производится введение эритроцитарной массы, гематокритное число сразу же после введения начнет увеличиваться за пределы первоначальной величины и будет расти и дальше в течение 24 часов по мере перераспределения объемов.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕМАТОКРИТНОГО ЧИСЛА

Для определения предполагаемого гематокритного числа у пациентов, которым вводилась эритроцитарная масса, вычислите общий объем крови (см. выше раздел о цельной крови) и общий объем эритроцитов, подсчитанный из учета гематокритного числа до переливания крови. Определите общий объем крови после переливания крови (объем крови до переливания + объем перелитой крови). Определите новое гематокритное число путем добавления объема перелитых эритроцитов к объему эритроцитов до переливания крови. Предполагаемое гематокритное число после переливания равно объему эритроцитов после переливания, разделенному на общий объем крови после переливания.

РЕАКЦИИ НА ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Реакции на переливание крови включают иммуно-опосредованные и неиммуно-опосредованные. Реакции на переливание крови бывают немедленными и отсроченными (могут возникать через неделю и более после переливания крови). Немедленные реакции бывают результатом предшествующего образования антител у пациента, не обнаруженных во время перекрестной пробы. Отсроченные реакции возникают в результате анамнестической реакции на антиген, к которому данный пациент ранее проявлял чувствительность.

В число иммунных реакций на переливание крови входят гемолиз (в том числе неонатальный изоэритролиз; пурпура после переливания крови), лихорадка (повышение температуры на 1°C или более после переливания крови), аллергические реакции и реакция «трансплантат против хозяина».

Среди неиммуно-опосредованных реакций на переливание крови — гемолиз, перегрузка кровеносной системы, сепсис, возникающий в результате заражения во время переливания крови, цитратная токсичность (гиперкальциемия, особенно у кошек), гипераммониемия, ослабленная коагулопатия и передача заболеваний.

ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТА ПРЕПАРАТАМИ КРОВИ

В следующих 10 пунктах суммируется подход к лечению пациента препаратами крови.

- Определите наличие у пациента клинических признаков потери компонента крови и сделайте вывод, представляют ли для пациента риск хирургическая операция, анестезия или другие процедуры.
- Определите величину и вид текущих и ожидаемых потерь крови.
- Определите, в каких компонентах крови имеется необходимость; вычислите дозу.
- Определите группу крови и проведите перекрестную пробу.
- Получите историю болезни пациента, имеющую отношение к переливанию крови.

- Проверьте компонент крови.
- Подогрейте его.
- Найдите подходящий участок доступа и вычислите скорость введения.
- Медленно начните делать переливание крови и следите за реакцией пациента.
- *Последующий контроль.* Оказалось ли переливание крови эффективным: а) вскоре; б) через длительное время?

Литература

- Barnes A: Blood component therapy. In: Bick RL, ed: Hematology: Clinical and Laboratory Practice. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993, p 1649. *A comprehensive review of human transfusion medicine.*
- Kristensen AT, Feldman BF, eds: Transfusion Medicine. Vet Clin North Am Small Anim Pract 25:6, 1995. *A complete overview of canine and feline transfusion medicine.*
- Hohenhaus AE, ed: Transfusion Medicine. Problems in Vet Med 4:4, 1992. *A multifaceted overview of canine and feline transfusion medicine.*

Гемопоэтический цитокинез: факторы миелопозза

ЧЕРИЛ ЛОНДОН

Гемопоэтическими факторами роста являются гликопротеины, которые оказывают влияние на рост и дифференциацию производных клеток костного мозга, включая эритроциты, тромбоциты, моноциты, гранулоциты и лимфоциты. Некоторые из этих факторов роста являются мультикинетическими и оказывают действие на многочисленные последовательности клеточных поколений, в то время как другие влияют на специфические последовательности. Кроме того, многие факторы роста обладают суперпозиционной и/или синергической биологической активностью (рис. 1). Большая часть известных производных гемопоэтических факторов роста мыши, крыс и человека клонировались и производились с использованием рекомбинантной технологии. Эти факторы включают гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), макрофаговый колониестимулирующий фактор (M-CSF), гранулоцит-макрофаговый колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор стволовых клеток (SCF), интерлейкин-3 (IL-3), эритропоэтин (EPO) и в последнее время — тромбопоэтин (TPO). Наличие рекомбинантных факторов роста доказало свою важную роль в медицине, предлагая быстрые передовые методы лечения тяжелых заболеваний. Хотя наиболее важное применение этих факторов заключается в проведении трансплантации костного мозга и миелосупрессии, вызванной химиотерапией, в настоящее время они применяются при лечении многих заболеваний. Во время написания данной статьи лишь EPO, G-CSF и GM-CSF были одобрены Американским управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами, и большая часть остальных факторов успешно проходят клинические испытания.

Были клонированы некоторые гемопоэтические факторы роста собак, но они станут доступными только после клинических испытаний, проводимых в ветеринарных учебных заведениях. В отношении собак и кошек все доступные рекомбинантные человеческие факторы роста следует применять с осторожностью. Несмо-

тря на их эффективность, имеются значительные различия в структуре протеина человека по сравнению с соответствующими протеинами собак и кошек, влияющие на образование нейтрализующих антител. Эти антитела часто бывают взаимно-реактивными, распознавая как чужеродный (человеческий) белок, так и белок хозяина (собаки или кошки). Данная реакция может оказаться вредоносной для пораженного животного, так как она подавляет активность оставшегося фактора роста хозяина, усугубляя таким образом первоначальную проблему. По мере улучшения и удешевления продуктоволекулярной технологии становятся доступными многие факторы роста собак, а возможно и кошек, сводя на нет данную проблему.

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор представляет собой 20-KD гликопротеин, образуемый стромальными клетками костного мозга, моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками. Рецептор для G-CSF проявляется главным образом посредством гранулоцитарных клеток-предшественников в костном мозге и зрелых нейтрофилов. Основная деятельность G-CSF заключается в стимуляции быстрого роста и созревания предшественников нейтрофилов и в меньшей степени — предшественников моноцитов из костного мозга. Он также действует на нейтрофилы, увеличивая антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, производство супероксидов и Fc-рецепторной экспрессии. Более того, G-CSF способствует миграции нейтрофилов через сосудистый эндотелий. Хотя ранее предполагалось, что G-CSF имеет специфическую направленность, недавние исследования показали, что при более высоких дозах он может действовать в разных направлениях, стимулируя дифференциацию нескольких гемопоэтических клеток-предшественников. Данное наблюдение подтверждается тем фактом, что G-CSF рецептор-

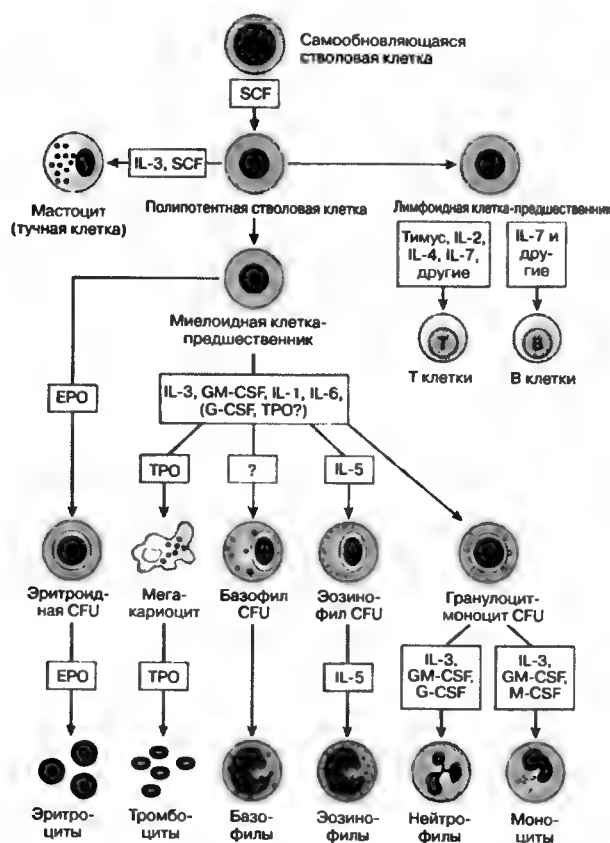


Рис. 1. Созревание гемопоэтических клеток. Созревание различных последовательностей поколений клеток-производных костного мозга регулируется несколькими различными цитокинами, функции которых иногда перекрывают друг друга. CFU — колониеобразующая единица; IL — интерлейкин; GM-CSF — гранулоцит-макрофаговый колониестимулирующий фактор; EPO — эритропоэтин; SCF — фактор стволовых клеток; TPO — тромбопоэтин

ная экспрессия была обнаружена на CD34⁺ гемопоэтических клетках-предшественниках. У собак G-CSF был клонирован (гсG-CSF) и произведен, но недоступен по коммерческим соображениям.

Опыты по применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора прошли обширные исследования и клинические испытания. Как у человека, так и у собак введение G-CSF вызывает дозозависимое увеличение числа нейтрофилов, а также умеренное увеличение моноцитов. У здоровых собак реакция на подкожное введение гсG-CSF наступает быстро, вызывая нейтрофилию в течение 24 часов после введения препарата (*Mishu et al., 1992*). После введения двух доз гсG-CSF по 1 мкг/кг число нейтрофилов увеличилось в четыре раза до $17,161 \pm 1,295$ мкл по сравнению с $4,941 \pm 862$ /мкл. После 16 дней лечения число нейтрофилов увеличилось в семь раз и достигло $32,350 \pm 1,552$ мкл. В данном исследовании дозы 1,2 и 5 мкг/кг, вводимые подкожно через каждые 12 часов, хорошо переносились; лишь изредка наблюдалось легкое раздражение в области инъекции. Интересно, что гсG-CSF вводился кошкам с дозой 5 мкг/кг в день подкожно с тем же эффектом роста численности нейтрофилов. Более того, после 42 дней лечения числен-

ность нейтрофилов оставалась высокой, свидетельствуя об отсутствии образования нейтрализующих антител у G-CSF собак.

В настоящее время G-CSF, как правило, вводится некоторым людям, больным раком после химиотерапии во избежание возникновения тяжелой нейтропении (уменьшенное содержание нейтрофильных гранулоцитов в крови). В общих случаях введение G-CSF производится через 24–48 часов после начала химиотерапии, позволяя оставшимся предшественникам нейтрофилов быстро восстановить клеточный объем. Такой подход ведет к уменьшению величины и продолжительности нейтропении. Подобное действие G-CSF было также продемонстрировано у собак. В исследовании, проведенном *Ogilvie с коллегами (1992)*, десяти здоровым собакам внутривенно вводили митоксантрон в дозе 5 мг/м². Пяти из этих собак затем подкожно вводили гсG-CSF в дозе 5 мкг/кг в день, начиная через 24 часа после химиотерапии, и продолжали эти инъекции в течение 20 дней. Среднее число нейтрофилов снизилось до нормы (< 3,000/мкл в течение 5 дней у собак, которые не получали гсG-CSF, по сравнению с 2 днями у собак, которые получали гсG-CSF). Более того, у четырех из пяти собак, которые не получали гсG-CSF, возникла тяжелая форма нейтропении (< 1,500/мкл); этого не наблюдалось в группе пациентов, которых лечили гсG-CSF. Следовательно, как и при лечении человека, G-CSF уменьшает продолжительность и тяжесть миелосупрессии, вызванной химиотерапией.

Но, несмотря на то, что введение G-CSF для модуляции миелосупрессии, вызванной химиотерапией, полезно в профилактических целях, недавние исследования показали, что данный препарат не помогает при течении лихорадочной нейтропении, обусловленной лихорадкой или неизвестной этимологией. В одном исследовании лечение G-CSF 138 больных людей с тяжелым течением нейтропении, вызванной химиотерапией, значительно уменьшило среднее время сокращения абсолютного числа нейтрофилов до 500/мм³, но не повлияло на скорость госпитализации, число дней, проведенных в больнице, и продолжительность лечения парентеральными антибиотиками или развития инфекции. Аналогичные результаты были отмечены при лечении хронической нейтропенической лихорадки, при этом в большинстве исследований не сокращалась продолжительность госпитализации, длительность лихорадки и летальность (*Walton, 1998*). Следовательно, рекомбинантный человеческий G-CSF (rhG-CSF), очевидно, не должен использоваться у собак и кошек для лечения хронической нейтропении.

Другим применением гсG-CSF является лечение периодической наследственной нейтропении (циклического гемопоэза), наследственного заболевания людей и собак породы мраморная колли. Данный синдром характеризуется рецидивирующей нейтропенией. У больных людей случаи нейтропении возникают через каждые 20–24 дня, а у больных собак цикл нейтропении составляет 12–14 дней. Хотя точная природа нарушения, ведущая к возникновению этого цикла, неизвестна, едва ли он связан с нарушениями G-CSF или рецептора для G-CSF. В одном исследовании имеются данные о нарушении сигнальной трансдукции после того, как G-CSF связыва-

ется своим рецептором с нейтрофилами пораженных собак. После введения больным людям rhG-CSF средняя численность нейтрофилов увеличивается, и тяжесть связанной с циклами нейтропении уменьшается. Тот же эффект замечен у пораженных собак, которым вводили rhG-CSF, несмотря на то, что через 25 дней образовались нейтрализующие антитела, что привело к длительной нейтропении. Данную проблему удалось решить путем введения gcG-CSF дозой от 1 до 2,5 мкг/кг через 12 часов. И у собак и у кошек применение G-CSF не полностью устраняет цикличность течения нейтропении или связанных с заболеванием клинических признаков, что поддерживает мнение о нарушении скорее сигнального рецептора, чем самого G-CSF.

У пациентов с трансплантацией костного мозга, период времени до наступления гемопоэтического выздоровления является критическим, поскольку отсутствие лейкоцитов, в особенности нейтрофилов, делает их восприимчивыми к подавляющей бактериальной инфекции. Введение G-CSF после большой дозы химиотерапии и аутогенной трансплантации костного мозга улучшает восстановление нейтрофильного ряда клеток периферической крови и сокращает заболеваемость и смертность, вызванные нейтропенией. У собак, получивших 350 cGy от общей дозы радиации, введение G-CSF сразу же после лечения и ежедневное применение в дальнейшем привело к полному восстановлению деятельности костного мозга в течение 21 суток.

Другое применение G-CSF в трансплантации состоит в мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников перед миелоаблативной терапией. После лечения G-CSF в течение нескольких дней в периферической крови обнаруживается высокая концентрация клеток-предшественников (PBPCs). Клетки PBPCs отбирают при помощи лейкофереза и вводят пациенту после высокой дозы химиотерапии вместо трансплантации костного мозга. У собак, которым вводили gcG-CSF или рекомбинантный SCF собак (gcSCF), или и тот и другой, образуется значительное увеличение количества гемопоэтических клеток-предшественников в крови (*DeRevel et al., 1994*). Мононуклеарные клетки периферической крови отбирали у этих собак после 7 суток применения препаратов фактора роста, а затем снова вводили их тем же собакам после облучения всего тела 400 cGy. Полное восстановление деятельности костного мозга наблюдалось у четырех из пяти собак, которым вводили G-CSF или только SCF, и у всех собак, которым вводили оба фактора роста перед лейкоферезом. При лечении больных людей клинические испытания с использованием G-CSF для мобилизации и отбора клеток-предшественников доказали эффективность этого вида лечения для сокращения течения абсолютной лейкопении после миелоабляции и трансплантации. Несмотря на свою противоречивость, G-CSF также используется для созревания гемопоэтических клеток *in vitro* перед трансплантацией. Этот подготовительный шаг обеспечивает образование зрелых гемопоэтических клеток, равно как и распространение клеток-предшественников перед трансплантацией костного мозга. Данная процедура потенциально способна обеспечить многократные трансплантации, препятствуя повреждению приживления трансплантата, а так-

же помогая зрелым клеткам в защите организма от инфекции.

Учитывая действие G-CSF на функцию нейтрофилов, он помогает при лечении некоторых инфекционных заболеваний. Это мнение поддерживается экспериментами, проводимыми на мышах. Эксперименты показали, что G-CSF в сочетании с антибиотиками значительно улучшает выживание в отличие от применения одних антибиотиков при подавляющей бактериальной инфекции. Хотя кажется вполне естественным использовать G-CSF при парвовирусной инфекции у собак и кошек, эти препараты могут усугубить течение заболевания из-за размножения вируса в активно делящихся клетках. Увеличение пропорции цикличности клеток-предшественников нейтрофилов фактически продлевает период нейтропении вследствие вирусной инфекции и разрушения нейтрофилов.

Учитывая склонность G-CSF к образованию нейтрализующих антител, следует с осторожностью подходить к принятию решения о применении rhG-CSF у собак. При отсутствии других вариантов rhG-CSF надо использовать кратковременно (менее 5–7 дней). Повторные циклы введения препарата с большей вероятностью вызовут образование анти-G-CSF антител. В настоящее время проводятся клинические испытания для выяснения того, действительно ли кратковременное применение rhG-CSF у собак способно улучшить результаты миелосупрессии, вызванной химиотерапией, по образованию антител.

ГРАНУЛОЦИТ-МАКРОФАГОВЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР

Гранулоцит-макрофаговый колониестимулирующий фактор представляет собой 10–30-kD гликопротеин (в зависимости от степени гликозилирования), который получил свое название благодаря способности стимулировать образование колоний гранулоцитов и макроцитов в полутвердых культурах костного мозга. Этот фактор образуется с помощью широкого многообразия клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, моноциты и Т-лимфоциты, в качестве реакции на некоторые раздражители. Рецептор для GM-CSF проявляется на нескольких различных гемопоэтических клетках-предшественниках, а также на нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах/макрофагах, представляющих антигены дендритных клеток. GM-CSF обладает многими значительными биологическими действиями, которые приведены в таблице 1. В общем случае его действие состоит в продлении жизни гемопоэтических клеток-предшественников и зрелых нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов; он стимулирует рост клеток-предшественников, а также увеличивает функциональные способности зрелых клеток. Учитывая широкое разнообразие его действия, GM-CSF обладает многими потенциальными клиническими применениями.

GM-CSF собак был клонирован, несмотря на коммерческую недоступность рекомбинантного протеина. Рекомбинантный GM-CSF собак (gcGM-CSF), вводимый здоровым собакам в дозе 25 мкг/кг два раза в день подкожно, вызывал значительное увеличение нейтрофилов и моноцитов в крови, в то время как его влияние на эозинофилы было различным.

Таблица 1. Биологическое действие GM-CSF

Способствует выживанию нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и их клеток-предшественников
Стимулирует рост и дифференциацию нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов, мегакариоцитов и ранних эритроидных клеток-предшественников
Стимулирует выделение цитокинеза и воспалительных медиаторов из нейтрофилов и макрофагов (IL-1, G-CSF, M-CSF, IL-6)
Увеличивает фагоцитоз и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов
Усиливает бактерицидную активность нейтрофилов и макрофагов и убивает паразитов в эозинофилах и макрофагах
Увеличивает антигенную активность макрофагов и клеток Лангерганса и стимулирует иммунную реакцию на чужеродные антигены

В ходе лечения наблюдалась тромбоцитопения, но она прошла после прекращения введения *гс*GM-CSF. В отличие от G-CSF, GM-CSF не оказывал эффективного действия в ускорении гемопоэтического восстановления и улучшения выживания собак, которым давали 400 *с*Gy для облучения. Однако экспериментальные исследования и клинические испытания показали, что назначение PBPCs и сочетание GM-CSF и G-CSF после высокой дозы химиотерапии значительно улучшает восстановление нейтрофилов.

Доказано, что у людей GM-CSF сокращает продолжительность и тяжесть нейтропении, вызванной химиотерапией. Хотя и была доказана активность *г*hGM-CSF у собак, вызывающая нейтрофилию и эозинофилию, он вызывал различные результаты у собак с миелосупрессией, вызванной химиотерапией. Поскольку в *гс*GM-CSF проявляется только 70% гомологических последовательностей аминокислот с человеческим протеином, могут понадобиться более высокие дозы, чем те, что применяются у больных людей для достижения эффекта при лечении миелосупрессии. Наиболее часто встречаемой токсичностью, вызванной системным введением GM-CSF, является боль в костях — возможно, в результате стимуляции гемопоэза. Другими распространенными побочными эффектами, встречаемыми у человека, являются лихорадка и гриппоподобные симптомы. Однако при дозах, применяемых в настоящее время, признаки токсичности возникают крайне редко.

Возможно, одним из наиболее важных применений GM-CSF является активация моноцитов и макрофагов. После воздействия GM-CSF данные клетки проявляют способность к распознаванию и разрушению злокачественных клеток, как *in vitro*, так и *in vivo*. Есть мнение, что макрофаги, убивая опухолевые клетки, не только помогают устранить опухоль, но также обеспечивают контакт опухоль-производных антигенов с Т-лимфоцитами хелперами. После активации эти специфические для данной опухоли клетки-хелперы могут в дальнейшем стимулировать развитие цитотоксических Т-клеток, специфических для данной опухоли, увеличивая таким образом противоопухолевую реакцию, ведущую к устранению опухоли в эксперименте.

Стараясь доставить GM-CSF непосредственно к опухоли, обеспечивая его местное пополнение и активацию макрофагов, исследователи спроектировали ДНК-плазмидные векторы, которые содержат кодовую последовательность для GM-CSF. Эти векторы можно доставить к

опухоли множеством различных путей, что приводит к трансфекции опухолевых клеток *in vivo* с плазмидами и локальному образованию GM-CSF. Данный подход использовался для лечения злокачественной меланомы у собак. Кодовая последовательность для GM-CSF собак была клонирована в эукариотный экспрессивный вектор и вводилась непосредственно в опухоль меланомы трех собак. Полная ремиссия произошла у двух из трех собак, включая регрессию метастазов субмандибулярного лимфатического узла у одной собаки.

Другой метод противоопухолевой иммунной реакции с помощью GM-CSF состоит в удалении основной опухоли или метастатического поражения, культивации клеток опухоли *in vitro* и трансфекции их с помощью эукариотного экспрессивного вектора, закодированного GM. Эти опухолевые клетки затем облучаются таким образом, что они не могут делиться, но все же способны к образованию GM-CSF, и снова вводятся пациенту в виде аутогенной противоопухолевой вакцины. Подобный подход оказался эффективным для некоторых опухолей у мышей. Также он был осуществлен на двух собаках с оральной злокачественной меланомой, и у одной из них наблюдалась полная ремиссия. Преимущества использования эукариотических экспрессивных векторов, кодирующих гемопоэтические факторы роста, включают локальное производство цитокинеза, которое ведет к более специфическому действию, ослаблению или устранению системных побочных явлений, вызванных введением фактора роста, и устранению необходимости большого количества рекомбинантного фактора роста. В настоящее время проводятся клинические испытания на больных людях с метастатической злокачественной меланомой с использованием аутогенных меланомных клеток, зараженных GM-CSF геном в виде вакцины, аналогично тому, как это делалось с мышами и собаками. Несомненно, GM-CSF обладает огромными потенциальными возможностями при лечении злокачественных опухолей как в ветеринарной, так и в медицинской практике.

ФАКТОР СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Фактор стволовых клеток (*c-kit* лиганд) представляет собой 30-kD гликопротеин, вырабатываемый главным образом стромальными клетками костного мозга, фибробластов и эндотелиальных клеток. Он существует в формах, связанных как с поверхностными клетками, так и с секретируемыми формами. Рецептор для фактора стволовых клеток (SCF) закодирован прото-онкогенным *c-kit*, и экспрессия его происходит как на гемопоэтических клетках, так и на тучных клетках и меланоцитах. За исключением тучных клеток, по мере дифференциации гемопоэтических клеток они теряют экспрессию *c-kit* и более не реагируют на SCF. Фактор стволовых клеток действует синергически со многими другими факторами роста, включая EPO, IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF и GM-CSF, что способствует образованию ранних и промежуточных предшественников последовательностей эритроидных, миелоидных и лимфоидных поколений. Дифференциация специфических последовательностей зависит не только от SCF, но также от свойств дополнительных факторов роста. Например, при добавлении SCF и EPO к культурам человеческого или мышинного костного мозга

расширяется популяция эритроидных клеток-предшественников. И наоборот, добавление лишь SCF или SCF и IL-3 к культурам костного мозга вызывает дифференциацию и пролиферацию тучных клеток.

Очевидность действия SCF на гемопоэтические клетки-предшественники поддерживается исследованиями, проводимыми на мышах, собаках и мартышках. При введении SCF *in vivo* отмечено значительное увеличение (от 2 до 100) гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге и крови, что приводит к увеличению числа периферических эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Следовательно, SCF может действовать в качестве гемопоэтического фактора роста *in vivo* с многочисленными последовательностями, который отражает способность взаимодействовать синергически с другими эндогенными факторами роста.

Введение SCF дает возможную пользу в нескольких клинических случаях. Условия, при которых гемопоэтические клетки-предшественники разрушаются или получают повреждения, такие как гипопластическая анемия, миелофиброз или токсичность костного мозга, возникающая в результате поражения, вызванного действием лекарств или радиации (например, эстрогенная или мелфалановая токсичность), могут повлиять на лечение SCF. Исследования, проведенные *in vitro*, показывают, что SCF может значительно увеличить пул клеток костного мозга, полученных от пациентов с гипопластической анемией, при использовании в сочетании с другими гемопоэтическими факторами роста. Клинические испытания на людях находятся в настоящее время в стадии разработки, и они позволяют установить эффективность использования SCF при лечении подобных заболеваний. SCF может также применяться при трансплантации костного мозга. Как отмечалось выше, SCF может выступать в качестве вспомогательного средства при мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников. Другие области применения SCF включают созревание клеток костного мозга *in vitro* и введение SCF после трансплантации костного мозга или химиотерапии для ускорения гемопоэтического восстановления.

Хотя больше всего исследований проводилось на мышах и людях, *гс*SCF применялся и на собаках — как в исследованиях, так и в клинической практике. При введении *гс*SCF или в сочетании с *гс*G-CSF, *гс*SCF значительно повышал число гемопоэтических клеток-предшественников и стволовых клеток в периферической крови. Кроме того, при введении *гс*SCF в сочетании с *гс*G-CSF собакам после общего облучения организма время гемопоэтического восстановления сокращалось по сравнению с тем, когда любой из этих препаратов вводился изолированно. *гс*SCF также применялся один или в сочетании с *гс*G-CSF для успешного лечения мраморных колли от периодической наследственной нейтропении. Эти собаки хорошо переносили длительное лечение *гс*SCF при дозах от 10 до 30 мкг/кг в день при подкожном введении, что подтверждает мнение, что данный препарат безопасен для лечения гемопоэтических нарушений у собак.

Одним из побочных эффектов SCF-терапии является интенсивный рост тучных клеток на участке подкожного

введения. Хотя этот рост прекращается после завершения лечения, инъекции SCF вызывают реакции, связанные с повышенной чувствительностью. У людей при введении SCF эти реакции успешно лечатся при помощи соответствующих препаратов, предназначенных для предупреждения и лечения дегрануляции тучных клеток (анафилаксия). Представляет интерес клонирование SCF у кошек.

ТРОМБОПОЭТИН

Тромбопоэтин представляет собой 35-kD гликопротеин, который вырабатывается главным образом в печени. Лиганд для тромбопротеина (ТРО) закодирован протоонкогеном *c-mpl*. Идентификация и клонирование ТРО оказались достаточно трудными из-за чрезвычайно низкого уровня протеина даже в насыщенных физиологических средах, таких как плазма крови, взятая у мышей с тромбоцитопенией, вызванной экспериментальным путем. Тромбопоэтин обладает несколькими биологическими функциями, наиболее важной из которых является регуляция тромбопоэза. В добавление к его роли в качестве фактора созревания мегакариоцитов позднего действия, ТРО также является мощным стимулятором гемопоэтических клеток-предшественников, активизируя их пролиферацию и дифференциацию в мегакариоцитные колонии. К тому же он способствует жизнедеятельности и подавляет апоптоз первичных клеток-предшественников. Эксперименты, проведенные *in vitro*, показали способность ТРО синергировать с SCF и IL-3 при действии на ранние многопотенциальные клетки-предшественники.

Исследования, проводимые на мышах, показали, что ТРО способен стимулировать усиление восстановления тромбоцитов и улучшают восстановление других гемопоэтических последовательностей после трансплантации костного мозга. Кроме того, было доказано, что ТРО действует синергически с G-CSF при ускорении восстановления нейтрофилов у мышей после облучения или химиотерапии. Более того, ТРО, очевидно, можно применять изолированно или в сочетании с другими факторами роста для мобилизации ВВРС и лейкофереза перед трансплантацией. Благодаря успешным результатам проведенных исследований на животных ТРО прошел успешное испытание от клонирования в 1994 году до клинических испытаний. Вероятно, ТРО окажет значительное влияние на лечение пациентов после трансплантации костного мозга, а также после химиотерапии. Интересно отметить, что некоторые исследователи продемонстрировали развитие миелофиброза у мышей после длительного приема высоких доз ТРО. У этих мышей уровень трансформации фактора роста бета-1 и фактор роста тромбоцитарного происхождения увеличились в 2–5 раз, что подтверждает мнение о том, что факторы мегакариоцитарного происхождения участвуют в патогенезе данного заболевания. Дальнейшие исследования ТРО приведут к более полному пониманию миелофиброза, вызывая развитие новой терапии.

ДРУГИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РОСТА

Фактор колониестимулирования представляет собой 70–90-kD гликопротеин, образованный моноцитами и эндотелиальными клетками, который стимулирует

рост и дифференциацию одноядерных клеток-предшественников фагоцитов из костного мозга. Он также способствует выживанию и эффекторным функциям моноцитов и макрофагов аналогично GM-CSF. Хотя было доказано, что M-CSF помогает восстановлению клеток у пациентов после трансплантации костного мозга, он не является настолько эффективным, как G-CSF или сочетание G-CSF и GM-CSF. Было подтверждено эффективное действие M-CSF при лечении грибковых инфекций, так как он способствует выделению G-CSF, GM-CSF, IL-1 и интерферона из моноцитов. До настоящего времени нет сообщений о применении M-CSF у собак и кошек.

Интерлейкин-3 представляет собой 25-kD гликопротеин, образуемый главным образом Т-клетками, который способствует выживанию, пролиферации и развитию полипотентных гемопоэтических стволовых клеток и коммитированных клеток-предшественников клеточных поколений гранулоцитов-макрофагов, эритроцитов, эозинофилов, базофилов, мегакариоцитов и тучных клеток. Кроме того, IL-3 использовался в сочетании с GM-CSF для миелосупрессии, вызванной химиотерапией. Однако токсичность в этом случае, включая лихорадку, слабость и головные боли, была выражена сильнее, чем при применении одного GM-CSF. Когда rhIL-3 применялся у собак с циклической нейтропенией, не было отмечено влияния на возникновение повторной нейтропении, но имело место развитие эозинофилии. Было доказано полезное действие IL-3 при лечении гемопоэтических нарушений клеток-предшественников, таких как миелодисплазия или апластическая анемия.

Литература

- Dale DC, Rodger E, Cebon J, et al: Long-term treatment of canine cyclic hematopoiesis with recombinant canine stem cell factor. *Blood* 85:74, 1995. *This study demonstrates that rc-SCF is synergistic with rcG-CSF in inducing neutrophilia and abrogating neutropenic episodes in dogs with cyclic neutropenia.*
- Lothrup CD, Jr, Warren DJ, Souza LM, et al: Correction of canine cyclic hematopoiesis with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 72:1324, 1988. *This study demonstrates that the administration of rhG-CSF to canine*

patients, although effective in ameliorating cyclic neutropenia in affected dogs, leads to the generation of neutralizing antibodies that cross-react with native canine G-CSF, leading to prolonged neutropenia.

- Mishu L, Callahan G, Allebban Z, et al: Effects of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor on white blood cell production in clinically normal and neutropenic dogs. *J Am Vet Med Assoc* 200:1957, 1992. *This study demonstrates that rcG-CSF administration to normal dogs, those with cyclic neutropenia, and those undergoing autologous bone marrow transplantation, is an effective way of stimulating granulopoiesis as well as myelopoiesis.*
- Nash RA, Schuening FG, Seidel K, et al: Effect of recombinant canine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic recovery after otherwise lethal total body irradiation. *Blood* 83:1963, 1994. *This study demonstrates that although rcGM-CSF induces neutrophilia in the dog, it is not effective in promoting hematopoietic recovery when used as a single agent after lethal irradiation.*
- Obradovich JE, Ogilvie GK, Stadler-Morris S, et al: Effect of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor on peripheral blood neutrophil counts in normal cats. *J Vet Intern Med* 7:65, 1993. *This study demonstrates that rcG-CSF is safe and effective for expanding the number of neutrophils in normal cats.*
- Ogilvie GK, Obradovich JE, Cooper MF, et al: Use of recombinant canine granulocyte colony-stimulating factor to decrease myelosuppression associated with the administration of mitoxantrone in the dog. *J Vet Intern Med* 6:44, 1992. *This prospective study demonstrates that rcG-CSF reduces the duration and severity of mitoxantrone-induced myelosuppression in dogs.*
- deRevel T, Appelbaum FR, Storb R, et al: Effects of granulocyte colony-stimulating factor and stem cell factor, alone and in combination, on the mobilization of peripheral blood cells that engraft lethally irradiated dogs. *Blood* 83:3795, 1994. *These studies demonstrate that both G-CSF and SCF dramatically increase the level of peripheral-blood hematopoietic progenitor and stem cells and support the view that these factors can act synergistically.*
- Schuening FG, Storb R, Goehle S, et al: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoiesis of normal dogs and on hematopoietic recovery after otherwise lethal total body irradiation. *Blood* 74:1308, 1989. *This study documents the effectiveness of rcG-CSF administration in inducing full hematopoietic recovery after radiation, demonstrating the activity of G-CSF on several hematopoietic lineages.*
- Walton SM: Therapeutic use of colony-stimulating factors for established neutropenic fever. *W V Med J* 94:26, 1998.

Гемопоэтический цитокинез: совокупность интерлейкинов

СТЮАРТ С. ГЕЛЬФАНД

Из всех биологических наук, возможно, ни в одной из них не было сделано столько открытий за последние годы, как в области иммунологии. Благодаря информационному взрыву нам стали известны новые примеры того, как работает иммунная система, что в свою очередь предоставило новые возможности для клинической медицины. Некоторые наиболее важные достижения связаны с протеинами, выделяемыми активированными клетками иммунной системы, которые в ответ на иммунологичес-

кую стимуляцию образуют сложные связи внутриклеточных сигнальных молекул. Совокупность этих протеинов называют интерлейкинами, и они вырабатываются главным образом активированными моноцитами и лимфоцитами. В более общем смысле интерлейкины составляют лишь субпопуляцию сигнальных молекул, которые называются цитокинами и включают интерлейкины, интерфероны и колониестимулирующие факторы, вырабатываемые не только лейкоцитами, но также и клетками

многочисленных тканей. В данной статье речь пойдет главным образом об интерлейкинах, которые вырабатываются лимфоцитами и моноцитами.

Принято давать интерлейкинам названия, присваивая им номера в соответствии с хронологическим порядком их открытия. В данной статье дано описание 17 видов интерлейкинов, но это количество наверняка будет увеличиваться по мере увеличения нашего понимания иммунной системы. Огромная совокупность протеинов под номерами представляет сложность для тех, кто изучает иммунную систему и стремится понять действие и взаимодействие этих молекул. Кроме того, недавно открытые интерлейкины, которые действуют выше избранного участка цепи в иммунной реакции на ранее описанные протеины, будут иметь более высокий номер. Поэтому классификация интерлейкинов, основываясь на их числах, хотя и дает им описание, но не всегда характеризует их биологические взаимосвязи.

Интерлейкины — и вообще цитокины — служат промежуточным звеном в плейотропных, избыточных, синергических и антагонистских функциях. Такое действие позволяет им регулировать иммунную реакцию в координированном, взаимосвязанном виде. Группировка интерлейкинов на основании их действия на иммунные клетки-мишени, посредниками которых они являются, и на профили интерлейкинов, связанные с особыми типами иммунологических реакций, обеспечивает физиологическую перспективу данной системы и используется в качестве подхода в данной статье. В работе рассматриваются огромные возможности применения интерлейкинов в клинической практике.

ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Интерлейкины выделяются преимущественно активированными клетками-хелперами Т (Th) лимфоцитов и моноцитами-макрофагами. В совокупности эти клетки отвечают за выделение интерлейкина-1 (IL-1), IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13 и IL-15. Выделение этих клеток происходит в ответ на разнообразные естественные и искусственные раздражители. При соответствующей стимуляции выделение интерлейкинов происходит после каскадной сетевой регулирующей активации, пролиферации, дифференциации или выделения различными клетками антитела или других интерлейкинов. В общих случаях интерлейкины действуют опосредованно через связь со специфическими рецепторами, экспрессия которых происходит на клеточных мембранах соответствующих клеток-мишеней. Связь с рецепторами может быть аутокринной или паракринной. В медицине лишь небольшой процент (примерно 15%) циркулирующих иммунных клеток выделяет рецепторы интерлейкинов, предохраняющие от чрезмерных иммунных реакций. Однако стимуляция рецепторов интерлейкинов также происходит после соответствующей антигенной стимуляции, при необходимости усиливая иммунную реакцию. Таким образом, можно видеть, что природные иммунные реакции, регулируемые интерлейкинами, происходят под действием антигенов.

Множество установленных последовательностей лимфоидных клеток выделяют различные интерлейкины, такие как мышинные клетки тимомы (опухоли ткани вилочковой железы) EL-4, которые в основном вы-

деляют IL-2 и IL-4. Было обнаружено, что злокачественные лимфоциты у собаки выделяют IL-2, а также IL-2 рецепторы.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСТОЧНИКИ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Конвергенция методов молекулярной биологии и улучшение понимания работы иммунной системы вызвали лабораторные поиски интерлейкинов. Эти усилия привели к клонированию многочисленных генов, которые кодируют многие цитокины, включая интерлейкины. Существует множество коммерческих источников рекомбинантных интерлейкинов мыши и человека, преимущественно для лабораторных исследований. Человеческий рекомбинантный IL-2 разрешен к применению для людей, больных раком. В ветеринарной медицине число интерлейкинов было клонировано, при этом генные последовательности хранятся в базе данных генетических последовательностей Национального института здоровья, Национального центра генного информационного банка по биотехнологии. У собак эти интерлейкины включают IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12, а также фактор опухолевого некроза альфа (TNF- α) и интерферон гамма (IFN- γ); у кошек это IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 и IL-12. Многие биотехнологические компании также произвели клонирование генов для цитокинов собак. В настоящее время не существует коммерческих источников рекомбинантных интерлейкинов для собак и кошек.

СОВОКУПНОСТЬ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ КЛЕТОЧНО-ОПОСРЕДОВАННОЙ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ:

IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF- β , IL-6, IL-8, IL-12 и IL-15

Активация иммунных клеток

Понятие о совокупностях цитокинов в основном появилось в ходе исследования инфекционных заболеваний, но подобные наблюдения много дали для понимания аутоиммунитета, воспаления и опухолевой иммунологии. Эти исследования показали, что две главные Th клеточные субпопуляции, Th1 и Th2, могут появляться из не зараженных антигенами Th клеток после антигенной стимуляции. Взаимодействие между клетками, представляющими антигены (APCs), и Т-лимфоцитами образует основу для стимуляции клеточно-опосредованного иммунитета. Клетки распознают обработанный антиген с использованием обширного спектра Т-клеточных рецепторов (TCR), когда пептидный антиген связывается и представляется с помощью APC (макрофагов, дендритных клеток или В-клеток) в главный комплекс гистосовместимости (МНС) молекулы класса II. Перекрестные связи Т-клеточных совместно-стимулирующих рецепторов (например, CD-28) с помощью APCs обеспечивают необходимый второй сигнал для стимуляции Т-клеток посредством TCR. Под действием необходимых дополнительных сигналов, выделяемых макрофагами (или другими APCs), Th клетка переходит в активированное состояние (то есть из G₀ в G₁ клеточного цикла). Природа первоначальной реакции Т-клетки, то есть отсутствие реакции или активация, анергия или апоптоз, определяется интенсивностью перекрестных связей TCR и совместно стимулирующими молекулами, а также дополнительными вспомогательными сигналами.

Вход Th клетки в G₁ сигнализируется экспрессией множества легко реагирующих генов, в том числе с закодированным IL-2 и рецептором IL-2 (состоит из α , β и γ производных единиц). IL-2 дает сигнал пролиферации, который стимулирует активированные Т-клетки к прохождению по клеточному циклу, что приводит к их пролиферации и дифференциации в эффекторные Т-клетки, которые регулируют клеточно-опосредованные (Th1) или гуморальные (Th2) реакции. Характерные черты активированных Т-клеток включают регулируемую вверх экспрессию различных типов соединенных молекул, которые способствуют движению клеток и образованию разнообразных интерлейкинов. Активированные Т-клетки могут перемещаться на участки концентрации антигенов (например, инфекционные или опухолевые клетки) и производить большое количество специфических интерлейкинов, которые были запрограммированы во время примирования (первичного контакта коммитированного лимфоцита с антигеном). Некоторые из прогенных активированных Т-клеток действуют в качестве Т-клеток антиген-специфической памяти. Эти клетки обладают способностью усиливать вторичную иммунную реакцию при последующем выделении примиряющего антигена. Таким образом, иммунная система дает стратегию для того, чтобы клетке-хозяину не пришлось генерировать новую иммунную реакцию, когда она позже снова встретится с тем же антигеном.

Субпопуляции

Две главные Th клеточные популяции, Th1 и Th2, вырабатывают цитокины, которые направляют иммунную реакцию на клеточно-опосредованный или гуморальный путь соответственно (рис. 1). Сигнатурными цитокинами Th1 клеток являются IL-2 и IFN- γ . Фактор бета опухолевого некроза также является частью Th1 совокупности цитокинов. Эти цитокины считаются провоспалительными, потому что встречаются в довольно высоких концентрациях на участках воспаления. IL-2 и IFN- γ , в частности, отвечают за индукцию клеточных функций, таких как гиперчувствительность замедленного действия и активация цитотоксических Т лимфоцитов (CTLs, T_c, CD8⁺). Каждый из этих цитокинов способствует образованию клеточного иммунитета посредством уникальной и перекрывающей деятельности. Были подробно описаны функции этих цитокинов. IL-2 вызывает клональную экспансию антиген-первичных Th клеток, усиливая реакцию интерлейкинов, и увеличивает цитотоксичность, опосредованную CTLs и природными киллерами (NK) лимфоцитами. IFN- γ регулирует МНС молекулы I и II класса (дающих антигены) и является мощным активатором моноцитов и макрофагов. Обратноположительная взаимосвязь, создаваемая между IFN- γ -выделяющими Th1 клетками и клетками-мишенями-макрофагами, усиливает реакцию путем стимуляции повышенного выделения макрофагов IL-1, IL-6, IL-8 и IL-12. Строго говоря, IL-6 и IL-8 обычно не считаются Th1 цитокинами; однако они рассматриваются здесь из-за их очевидной связи с клеточно-опосредованными реакциями. Любопытно, что плейотропная активность IL-6 также способствует образованию антител, из-за чего некоторые считают IL-6 цитокином Th2 типа. В функциональном отношении активированные макрофаги приобретают увеличенную про-

тивоопухолевую цитотоксическую активность, и выделение IL-8 способствует хемотаксису и активации (то есть выделению лизосомальных ферментов и респираторного выброса), которые расширяют арсенал цитотоксических иммунных клеток в данной реакции. В присутствии антиопухолевых антител IgG2a-изотипа, который является единственным типом антитела, вызванным Th1 интерлейкинами (см. рис. 1), уничтожение нейтрофилами опухолевых клеток заметно увеличивается. IL-15, продукт как активированных моноцитов, так и Th клеток, согласно описанию, имеет биологическую активность, аналогичную активности IL-2. По-видимому, функция IL-2 является настолько важной в генерации клеточно-опосредованных реакций, что природа обеспечила «дублирование» в виде IL-15.

Особо важное значение интерлейкина-12

В литературе найдено описание важная роль IL-12 в индукции Th клеток. IL-12 выделяется в основном активированными моноцитами-макрофагами. Его присутствие на ранней стадии иммунной реакции приводит к коммитированию и расширению недифференцированных Th клеток в Th1 фенотип. Активность IL-12 замечательна тем, что он является самым мощным индуктором/активатором NK клеточного и CTL-опосредованного уничтожения опухолевых клеток. Он увеличивает пролиферацию NK и Т лимфоцитов и вызывает образование IFN- γ Th1 клетками, которое, в свою очередь, репродуцирует активацию макрофагов и обеспечивает дальнейшую стимуляцию выделения IL-12. Ясно, что IL-12 имеет первостепенное значение в генезисе клеточно-опосредованного иммунитета.

Клинические корреляты (таблица 1)

Понимание основ биологической активности интерлейкинов вызвало интерес и энтузиазм по поводу использования интерлейкинов и их антагонистов для лечебных целей.

Интерлейкин-2

IL-2 привлек больше внимания для лечения, чем любой другой интерлейкин. Возможное применение IL-2 для лечения рака основано на его способности усиливать прямой клеточно-опосредованный лизис опухолевых клеток NK-клетками и CTLs. Известно, что лимфоциты-киллеры, активированные IL-2, приобретают активность лимфокин-активированного киллера (LAK). Межвидовая активность человеческого рекомбинантного IL-2 (hr IL-2) у собак и кошек облегчила исследования данной молекулы у больных животных.

У собак hr IL-2 связывается с лимфоцитами и вызывает LAK активность *in vitro* и *in vivo*. Он вводился собакам подкожно, внутривенно струйно, внутривенно в виде непрерывных инфузий через периферическую вену, через артерию печени и селезенки или ингаляции липосом, содержащих IL-2. Как и у людей, hrIL-2, очевидно, проявляет активность при лечении злокачественной меланомы у собак. Однако было проведено сравнительно мало клинических исследований без контроля по применению hrIL-2 при лечении меланомы у собак для установления точной роли IL-2 в данном заболевании. Из лаборатории автора поступило сообщение, что hrIL-2 активирует иммунную систему у здоровых собак, и по-

Таблица 1. Интерлейкины, применяемые в клинической практике при лечении мелких домашних животных (1998)*

Интерлейкин	Источник	Применение в клинической практике
IL-2	Активированные Т-лимфоциты-помощники	Иммунотерапия при раке у собак Инфекционные заболевания Отсутствует при: - демодекозе у собак; - вирусе иммунодефицита кошек (ВИК); - вирусе лейкемии кошек (ВЛК); - лейшманиозе у собак; - ретровирусоподобной инфекции собак, связанной с иммуносупрессией Лечение ВЛК инфекции
IL-6	Активированные моноциты и макрофаги	Иммунотерапия при раке: - увеличение у собак и кошек при лечении активатором моноцитов и макрофагов L-MTP При инфекционных заболеваниях: увеличение у ВИК-инфицированных кошек. При гемопоэзе: стимулирует мегакариопоэз у собак, тромбоцитопоз и активацию тромбоцитов Воспалительные заболевания Увеличение у собак при: - поражении суставов остеоартритом; - постишемической реперфузии миокарда; - местных воспалениях; эпидемическом возвратном тифе неизвестного происхождения — у собак породы шар-пей
IL-8	Активированные моноциты и макрофаги	Увеличение при воспалении легких у собак
IL-12	Активированные моноциты и макрофаги	Иммунотерапия при раке у собак

* Данные примеры взяты из литературы.

L-MTP — липосом-инкапсулированный мурамил трипептид

чество дней было от 1 до 4 и от 8 до 11) (*Helfand et al., 1994b*). При использовании новой Хирон IL-2 формулы в международных единицах доза будет равняться 9×10^6 IU/м²/в день (см. рис. 2). Это важно иметь в виду, так как hrIL-2 в очень высоких дозах вызывает у собак клинически значительное понижение давления (*Kilbourn et al., 1994*). Однако при введении hrIL-2 в дозах 9×10^6 IU/м²/в день токсичность будет минимальной, включая незначительные желудочно-кишечные признаки. Следует также сказать, что у собак в конце концов неизбежно образуются антитела против этого чужеродного белка, поскольку эти формы IL-2 основаны на последовательности человеческих генов. Подобная реакция наблюдалась у собак через 30 дней после вдыхания липосом hrIL-2.

Поскольку IL-2 имеет настолько важное значение для ответной клеточной иммунной реакции, была рассмотрена его роль в лечении нескольких инфекционных заболеваний у собак. Данный метод особенно подходит для лечения инфекционных заболеваний, при которых цитокинические показатели Th2 связывались с прогрес-

сированием заболевания, в то время как показатели цитокинов Th1 связывались с более эффективным сдерживанием инфекции. Например, среди собак с вызванной естественным и экспериментальным путем инфекцией лейшманиоза животных, у которых отсутствуют симптомы заболевания или у резистентных к нему проявляются исключительно клеточно-опосредованные иммунные реакции, но не наблюдается преимущественного образования антител против антигена лейшманиоза (Th1 реакции). С другой стороны, у собак с симптомами лейшманиоза не наблюдаются клеточно-опосредованные реакции, но развиваются высокие титры антител (незащитных) против лейшманиальных антигенов (Th реакция). Таким образом, имеется терапевтическое окно для лечения больных собак с IL-2 (и/или IL-12) для перехода к клеточно-опосредованной иммунной реакции, в котором может находиться инфекция у этих собак.

Аналогичным образом, при генерализованном демидикозе наблюдается уменьшение клеточно-опосредованной реакции (Th1), но увеличение образования антител. Образование IL-2 Т-клетками собак с генерализованным демидикозом уменьшается, и меньшее количество Т-лимфоцитов выделяют IL-2 рецепторы, что говорит о дефекте Т-клеток. Лечение собак с генерализованным демидикозом при помощи IL-2 ждет дальнейшее исследование; однако имея в виду указанные соображения, метод индукции клеточно-опосредованных реакций путем введения лишь одного hrIL-2 (или в сочетании с IL-12) имеет свои преимущества. Без сомнения, большее число клинических проявлений инфекционных заболеваний в ветеринарной медицине будет находить объяснение на базе несоответствия Th клеточных цитокинических показателей, и возможности лечения станут очевидными.

IL-2 играет главную роль в стимуляции клеточных иммунных реакций; поэтому он может стать наименее распространенным деноминатором в стимуляции иммунной реакции. По этой причине IL-2 применяется для лечения человека и животных при инфекционных заболеваниях, вызванных иммунодефицитом, таких как ретровирусные инфекции. Цель данного метода состоит в восстановлении иммунной системы путем обеспечения альтернативного источника Th1 интерлейкинов, которые отсутствуют у данных пациентов вследствие разрушения CD4 Т клеток вирусом. У кошек, зараженных вирусом лейкемии (FeLV) экспериментальным путем, комбинированное лечение с включением IL-2-активированных Т-клеток (так называемая адоптивная иммунотерапия) привело к излечению FeLV инфекции у 4 из 9 кошек. Аналогичным образом в лимфоцитах кошек, пораженных вирусом иммунодефицита, наблюдалось уменьшение образования IL-2 после стимуляции, при условии наличия разумной причины лечения этих кошек IL-2. Хотя hrIL-2 активирует лимфоциты у кошек, клонирование IL-2 у кошек (*Cozzi et al., 1993*) дает надежду, что в будущем станет возможным более специфическое лечение на основе IL-2.

Интерлейкин-6

IL-6 является многофункциональным цитокином, который оказывает влияние на клетки-мишени. Он активиру-

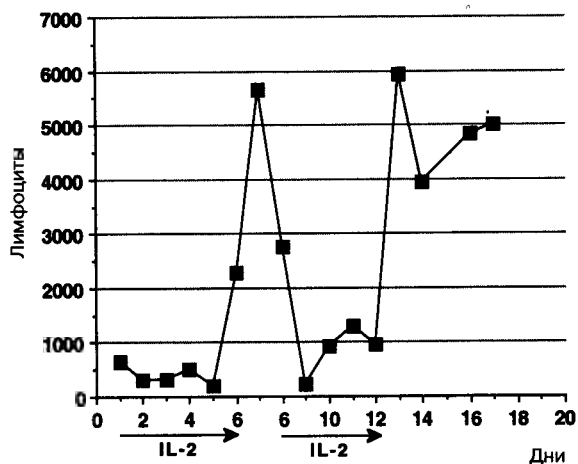


Рис. 2. Вызванная IL-2 пролиферация лимфоцитов у собак с диссеминированной злокачественной меланомой при непрерывном многодневном внутривенном введении цитокинов (показано стрелками; IL-2 $\alpha 9 \times 10^6$ IU/в день). При введении IL-2 — реактивные лимфоциты покидают кровь и размножаются внутри лимфатических узлов и других ретикулоэндотелиальных тканей. После прекращения введения IL-2 возвращается состояние лимфоцитоза.

ет В-клетки, Т-клетки и гемопоэтические клетки-предшественники. Выделение его активированными моноцитами-макрофагами связано с острой фазой воспаления. Увеличение IL-6 в сыворотке крови у собак, больных раком, вызывает противоопухолевую реакцию у собак, которых лечили липосом-инкапсулированным моноцит-макрофагным активатором мурамилом-трипептидом (L-MTP). Человеческий gIL-6 обладает способностью стимулировать пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов внутри костного мозга и является проявлением перекрестной видовой активности у собак. Поэтому он вводился собакам (80 мкг/кг/в день) для активации и увеличения численности тромбоцитов. Его также давали собакам (18 мкг/кг/в день) при облучении всего организма для восстановления мегакариоцитов костного мозга, что приводило к более быстрому увеличению численности тромбоцитов. Как следствие воспалительного процесса, увеличение IL-6 внутри синовиальной жидкости связывалось с индукцией и развитием остеоартрита у собак. Увеличение IL-6 в сыворотке крови также связывалось с лихорадочным состоянием у китайского шар-пея.

Интерлейкин-8

IL-8 является продуктом активированных моноцитов-макрофагов, мощным хемоаттрактантом нейтрофилов и активирующим фактором. Он усиливает адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и матрицам протеинов соединительной ткани. Такое действие поддерживает клеточно-опосредованную, усиливающую воспаление активность IL-8. Во многих исследованиях, проведенных на собаках, документально подтверждена главная роль IL-8 в возникновении воспаления легких. Человеческий gIL-8 также активирует нейтрофилы у собак. Поэтому возможно, что антагонисты IL-8 могут применяться при лечении воспаления легких у собак. С другой стороны, hIL-8 может также использоваться в клинической прак-

тике при лечении собак с дефектами нейтрофилов, например, у веймаранеров.

Интерлейкин-12

Интерлейкин-12 является главным цитокином в иммунной регуляции. Он способствует активации NK-клеток, CTLs и В-клеток. Большой интерес вызывает применение IL-12 в онкологии благодаря его мощному противоопухолевому действию у грызунов. Он также обладает прямым антиангиогенным действием, важным свойством для подавления роста опухолей. Человеческий gIL-12 проходит клиническое испытание на людях, и в лаборатории автора была доказана активность действия hIL-12 на иммунные клетки собак. Будем надеяться, что клонирование обеих единиц измерения IL-12 собак позволит получить IL-12 для исследований. Также IL-12 вызывает все больший интерес как индуктор аутоиммунных заболеваний, вызываемых через средство индукции Th1 цитокинов. В настоящее время экспериментальным путем была выяснена иммунно-опосредованная этиология для многих заболеваний, таких как инсулин-зависимый сахарный диабет и ревматоидный артрит. IL-12 способствует развитию высоко деструктивным клеточно-опосредованным воспалительным реакциям на участках специфических органов, таких как поджелудочная железа или внутрисуставная капсула. Таким образом, подавление этих интенсивных клеточных реакций при помощи антагонистов IL-12 (например, IL-10) может найти применение в лечении причин некоторых аутоиммунных заболеваний.

ЦИТОКИННЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ГУМОРАЛЬНОЙ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13

Генерация гуморальных иммунных реакций связывается с показателем цитокинов Th2-типа. Пробными цитокинами являются IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IL-13. IL-13 обладает многими свойствами IL-4. Некоторые из этих интерлейкинов действуют как антагонисты по отношению к Th1 цитокинам (см. рис. 1). Например, IL-10 подавляет выделение IL-12, таким образом препятствуя индукции Th1-клеток. NK клетки CTLs не проявляют цитотоксической активности в присутствии IL-10 и IL-4. Вместо этого данные интерлейкины действуют синергически для активации и обеспечения помощи В-лимфоцитам с целью создания антител IgE, IgG1, IgG3 и IgG4 изотипов. Любопытно, что в отличие от Th1 цитокинов, выделение Th2 интерлейкинов стимулируется крупными внеклеточными патогенными организмами, такими как гельминты. По-видимому, выделяются защитные силы организма для поддержки антител-опосредованных реакций для защиты от патогенных микроорганизмов по сравнению с клеточно-опосредованными иммунными реакциями, которые вызывают вирусы и бактерии. С другой стороны несоответствующее преобладание Th2-образцов может оказаться вредоносным для хозяина, как показано на примерах лейшманиоза и демодекоза, о которых говорилось ранее. Вирусы, такие как вирус Эпштейн-Барра, могут кодировать IL-10 под своим геномом, очевидно, в качестве стратегии для устранения иммунной реакции хозяина и, соответственно, клеточно-опосредованного

контроля под влиянием антител, что благоприятствует выживанию вируса. Некоторые аутоиммунные заболевания, вызываемые образованием аутоантител, такие как аутоиммунный тиреоидит, возникают частично в результате стимуляции IL-4 и IL-5 В-клеток, специфических для антигена щитовидной железы. Таким образом, стало известно о важном значении IL-4 как регулятора равновесия между гуморальными клеточно-опосредованными реакциями.

Клинические корреляты

IL-4 и IL-10 являются противовоспалительными *in vivo*, так как они противодействуют эффекторным функциям IFN- γ . Соотношение между IL-4 и IFN- γ , очевидно, имеет важное значение для определения того, какой образец продукции цитокинов преобладает. Поэтому можно с успехом применять IL-4 для лечения заболеваний, характеризующихся аутореактивными или увеличенными гиперчувствительными реакциями замедленного типа, но испытания в клинической практике ждут своей оценки. Вызывает интерес, что IL-4 применяется при лечении людей, больных раком. Что касается данной работы, то было произведено клонирование IL-4 кошек, а не собак.

КОЛЕБАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Многие иммунные реакции не стимулируют абсолютных образцов Th1 или Th2, а дают скорее функциональное преобладание либо Th1, либо Th2 интерлейкинов. Поляризованные образцы интерлейкинов, выделяемых Th1 и Th2-клетками, вероятно, представляют крайние примеры. Фактически был описан третий тип Th клеток, Th0, с его способностью выделять цитокины типов Th1 и Th2. Множество факторов определяют, какой из показателей цитокинов доминирует. Указанные переменные составляют природу стимулирующего антигена, его дозу, природу антиген-представляющей клетки (например, макрофаги представляют Th1-клеткам, в то время как В-клетки представляют антиген Th2-клеткам) и анатомический участок, на котором происходит представление антигена. К счастью, получается, что в большинстве примеров Th1–Th2 колебания склоняются в сторону возможной благоприятной генерации показателя интерлейкинов.

Литература

- Cozzi PJ, Padrid PA, Takeka J, et al: Sequence and functional characterization of feline interleukin 2. *Biochem Biophys Res Commun* 194:1038, 1993.
- Describes cloning of feline IL-2 cDNA and synthesis of bioactive recombinant feline IL-2.*
- Hay CW, Chu Q, Budsberg SC, et al: Synovial fluid interleukin-6, tumor necrosis factor, and nitric oxide values in dogs with osteoarthritis secondary to canine cranial cruciate ligament rupture. *Am J Vet Res* 58:1027, 1997.
- Prospective study of inflammatory mediators IL-6, TNF, and nitric oxide in synovial fluid from stifle joints of dogs with cranial cruciate ligament disease that could contribute to cartilage injury.*
- Helfand SC, Modiano JF, Moore PF, et al: Functional interleukin-2 receptors are expressed on natural killer-like leukemic cells from a dog with cutaneous lymphoma. *Blood* 86:636, 1995.
- Constitutive expression of IL-2 receptors and aberrant production of IL-2 by canine leukemic cells with dermatotropism suggest an autostimulatory mechanism for this malignancy.*
- Helfand SC, Modiano JF, Nowell PC: Immunophysiological studies of interleukin-2 and canine lymphocytes. *Vet Immunol Immunopathol* 33:1, 1992.
- Characterizes bioactivity of hrIL-2 in the dog and investigates IL-2-dependent pathways in canine peripheral blood lymphocytes.*
- Helfand SC, Soergel SA, Dormer RL, et al: Potential to involve multiple effector cells with human recombinant IL-2 and antiganglioside monoclonal antibodies in a canine malignant melanoma immunotherapy model. *J Immunother* 16:188, 1994a.
- Investigates expression and targeting of gangliosides on canine melanoma by IL-2-activated canine leukocytes directed against melanoma antigens with antiganglioside antibodies.*
- Helfand SC, Soergel SA, MacWilliams PS, et al: Clinical and immunological effects of human recombinant interleukin-2 given by repetitive weekly infusion in normal dogs. *Cancer Immunol Immunother* 39:84, 1994b.
- A relatively well-tolerated regimen of IL-2 in dogs induces dramatic increases in lymphocyte numbers and activation, associated with augmentation of their in vitro antitumor reactivity.*
- Helfand SC, Soergel SA, Modiano JF, et al: Induction of lymphokine-activated killer (LAK) activity in canine lymphocytes with low-dose human recombinant interleukin-2 in vitro. *Cancer Biother* 9:237, 1994c.
- Examines the ability of a clinically relevant (low) dose of hrIL-2 to enhance the tumoricidal properties of canine peripheral blood lymphocytes in vitro.*
- Khanna C, Hasz DE, Klausner JS, et al: Aerosol delivery of interleukin 2 liposomes is nontoxic and biologically effective: Canine studies. *Clin Cancer Res* 2:721, 1996.
- Novel delivery of hrIL-2 encapsulated in liposomes directly into pulmonary tree by inhalation enhanced tumoricidal activity of canine pulmonary leukocytes in vitro.*
- Kilbourn RG, Owen-Schaub LB, Cromeens DM, et al: NG-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide formation, reverses IL-2-mediated hypotension in dogs. *J Appl Physiol* 76:1130, 1994.
- Shows that hypotension, the major dose-limiting toxicity of IL-2 in humans, also occurs in dogs at very high IL-2 doses and is mediated by induction of nitric oxide.*
- Lemarie SL, Horohov DW: Evaluation of interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in dogs with generalized demodicosis. *Vet Derm* 7:213, 1996.
- Determines lymphocytes from dogs with generalized demodicosis produce less IL-2 and express fewer IL-2 receptors than normal dogs, suggesting a Th1-deficient response.*
- Moore AS, Theilen GH, Newell AD, et al: Preclinical study of sequential tumor necrosis factor and interleukin 2 in the treatment of spontaneous canine neoplasms. *Cancer Res* 51:233, 1991.
- Shows objective tumor responses in dogs with oral melanoma and cutaneous mast cell tumors treated with TNF followed by IL-2.*
- Peng J, Friese P, George JN, et al: Alteration of platelet function in dogs mediated by interleukin-6. *Blood* 83:398, 1994.
- Determines that IL-6 enhanced responsiveness of canine platelets to activating stimuli and increased platelet numbers in normal dogs.*
- Pinelli E, Killick-Kendrick R, Wagenaar J, et al: Cellular and humoral immune responses in dogs experimentally and naturally infected with *Leishmania infantum*. *Infect Immun* 62:229, 1994.
- Describes a number of immunologic parameters in dogs with chronic *Leishmania infantum* infection that exhibited either patterns of progressive disease or apparent resistance.*
- Rivas AL, Tintle L, Kimball ES, et al: A canine febrile disorder associated with elevated interleukin-6. *Clin Immunol Immunopathol* 64:36, 1992.
- Describes a multiple immunodeficiency, involving antibody- and cell-mediated responses in Chinese Shar pei dogs.*
- Shi F, Kurzman ID, MacEwen EG: In vitro and in vivo production of interleukin-6 induced by muramyl peptides and lipopolysaccharide in normal dogs. *Cancer Biother* 10:317, 1995.
- Measures IL-6 activity induced by muramyl dipeptide and lipopolysaccharide in vitro and by liposome-encapsulated muramyl tripeptide-phosphatidylethanolamine in vivo in normal dogs; findings suggest that IL-6 may play an important role in the biologic*

response observed in canine cancer patients treated with L-MTP-PE. Trembleau S, Germann T, Gately MK, et al: The role of IL-12 in the induction of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 16:383, 1995.

Review examines the role of interleukin-12 in the induction of autoimmune diseases and discusses potential immunointervention strategies. Zeidner NS, Mathiason-Dubard CK, Hoover EA: Reversal of feline

leukemia virus infection by adoptive transfer of lectin/interleukin-2-activated lymphocytes, interferon alpha, and zidovudine. *J Immunother* 14:22, 1993.

Examines the hypothesis that combination chemoimmunotherapy might induce the clearance of FeLV infection; results suggest that combined treatment that uses IFN- α and adoptive lymphocyte transfer induced the reversal of retroviremia.

Наследственные дефекты строения эритроцитов

УРС ДЖИДЖЕР

По результатам лабораторных исследований домашних животных, анемия является одним из наиболее распространенных клинических признаков и нарушений. Наряду с приобретенными заболеваниями, такими как инфекции, иммунные заболевания, интоксикация, кровотечения и хронические повреждения органов, составляющими главные причины анемии, наследственные заболевания крови, ведущие к анемии, также имеют важное значение в клинической практике. Ранее были описаны некоторые наследственные дефекты строения эритроцитов у домашних животных, и со времени последнего обзора по этой теме появилось много новой информации. В нескольких примерах в настоящее время были установлены молекулярные основы нарушений. В данной статье рассматриваются дефекты строения эритроцитов у домашних животных.

ЭРИТРОЦИТЫ СОБАК И КОШЕК

Хотя главные структурные характеристики и функции эритроцитов аналогичны у разных млекопитающих, существует некоторая заметная разница между эритроцитами у кошек и собак. Эритроциты кошек имеют меньшие размеры, чем у собак, поэтому диск имеет двояковогнутую форму, которая обеспечивает способность к деформации через микроциркуляторную часть сосудистого русла, предоставляет большую поверхность для доставки кислорода и проявляется только небольшой центральной областью побледнения. Вариации, наблюдаемые у многих здоровых собак породы акита и карликовый пудель, представляют собой микроцитоз и макроцитоз эритроцитов соответственно, в добавление к распространенным агрегированным ретикулоцитам, которые присутствуют в крови через три недели после их выделения из костного мозга, до наступления их полной зрелости. Обычная продолжительность жизни эритроцитов собак и людей одинакова (100–120 дней), а у кошек она составляет всего 75 дней. Период полураспада можно лучше всего оценить с помощью биотинилизации или маркировки эритроцитов ^{14}C -цианатом; напротив, период полураспада ^{51}Cr -маркированных клеток обычно короче.

Лишенные ядра и митохондрий эритроциты имеют ограниченный и особый метаболизм, который позволяет им выживать в крови и переносить кислород. У собак и

кошек наблюдался генетический полиморфизм различных эритроцитарных ферментов. Энергия генерируется почти исключительно за счет анаэробного гликолиза, также известного как путь Эмбдена-Мейергофа, процесса, играющего важную роль во вспомогательных путях. Гексозомонофосфатное соединение уменьшает количество пиридиновых нуклеотидов и глутатиона, которые необходимы для деградации оксидантов, препятствуя таким образом повреждению мембраны денатурации гемоглобина. Кроме того, метгемоглобин или система редуктазы цитохром b_5 уменьшает гемное железо из формы, содержащей трехвалентное железо (Fe^{3+}), в железистую форму (Fe^{2+}), содержащую двухвалентное железо. Путь Рапопорта-Люберинга отвечает за синтез 2,3-дифосфоглицерата (DPG), который оказывает влияние на кислородное подобие гемоглобина у собак, но не кошек. Концентрация DPG в эритроцитах одинакова у собак и людей, но очень низка у кошек.

У собак и кошек, очевидно, существует эмбриональный, но не плодный гемоглобин. За исключением некоторых японских пород, у которых присутствуют два гемоглобина (HbA и HbB), у собак встречается лишь один зрелый гемоглобин. Однако необходимы дальнейшие исследования для характеристики гемоглобина у собак. Были изучены два главных зрелых гемоглобина у кошек с большой разницей в соотношениях HbA к HbB. Однако недавние исследования показали, что у взрослых кошек имеется один альфа-глобин и шесть различных бета-глобинов. Среди всех кошек, имеющих от 1 до 4 различных бета-глобинов, было установлено по крайней мере 17 образцов гемоглобина, которые можно было объяснить с помощью области двугенного бета-глобина, имеющего от двух до шести аллелей.

Мембрана эритроцита состоит из двойного слоя липидов, прикрепленных к скелету мембраны. Этот слой определяет форму клетки и способность ее к деформации. Различные трансмембранные гликопротеины действуют в качестве рецепторов или транспортеров. Эритроциты у собак и кошек теряют свои Na^+ , K^+ — АТФ-азу во время позднего созревания в костном мозге в результате протеолиза, за исключением эритроцитов у акиты и некоторых японских собак-метисов. Следовательно, эритроциты с высоким содержанием натрия и низким содер-

Таблица 1. Наследственные дефекты строения эритроцитов

Нарушения	Порода	Наслед- ствен- ность	PCV, % (диапа- зон)	Ретику- лоциты, % (после коррек- ции)	Эритро- циты Т 1/2 (d)	Морфология эритроцитов	Специфические тесты	Клинические характеристики
Эритроэнзимопатии								
Дефицит пируваткиназы (PK)	Басенджи, бигль, вест хайленд уайт терьер и керн-терьер, карликовый пудель	AR	11–25	10–45	4–9	Полихромазия, эхиноциты	Тест на ДНК для басенджи и вест хайленд уайт терьера Нарушения М-РК, РК-кинетической и стабильности и гликолитических промежуточных продуктов РК-активность <20%, ДНК-тест	Гемолитическая анемия, миелофиброз, остеосклероз
	Абиссинская, сомалийская, короткошерстные кошки	AR	10–33	1–33	U	Полихромазия	РК-активность <20%, ДНК-тест	Интерmittирующая гемолитическая анемия
Дефицит фосфофруктокиназы (PFK)	Английский спрингер спаниель, кокер спаниель	AR	11–18	5–23	4	Полихромазия	Тест на ДНК PFK-активность 8–22%	Индукцированный гемолитический криз, слабая миопатия, пигментурия
Дефицит глюкозы-6-фосфат дегидрогеназы (G6PD)	Веймаранер	U	N	N	U	Непримечательна	G6PD активность 40%	Никаких
Нарушения синтеза гемоглобина								
Гемоглобинопатии	Отсутствуют							
Дефицит цитохрома-b5 редуктазы (Cb5R)	Много отдельных случаев	U	Высокое	N	U	Непримечательна	Cb5R-активность 0–30% Метгемоглобин >10%	Цианоз, слабая полицитемия, непереносимость нагрузки
Порфирия	Сиамская	AD					Дефицит порфобилиногена диаминазы	Анемия, нарушение окраски зубов
	Короткошерстные кошки	AD						Нарушение окраски зубов при отсутствии анемии
Мембранные и другие нарушения								
Эллиптоцитоз (дефицит зоны 4.1)	Метисы	AR	34	2	16–23	Эллиптоциты	Электрофорез протеинов мембраны	Никаких
Стоматоцитоз	Аляскинский маламут Цвергшнауцер	AR	N	3–7	6–18	Стоматоциты, полихромазия	Стоматоциты, увеличение осмотической резистентности эритроцитов	Хондродисплазия у маламутов, отсутствие ее у шнауцеров
Увеличение осмотической резистентности эритроцитов	Английский спрингер спаниель, метисы	U	N	2–5	U	Полихромазия, пойкилоцитоз	Увеличение осмотической резистентности эритроцитов	Гипертермия под действием нагрузки
	Абиссинская, сомалийская	U	8–35	1–14	U	Макроцитоз	Увеличение осмотической резистентности эритроцитов	Интерmittирующая анемия, спленомегалия
Эритроциты с высоким содержанием калия	Акита	U	N	N	U	Не примечательна	Увеличение калия в эритроцитах и сыворотке крови	Никаких; псевдогиперкалиемия
Несфероцитарные гемолитические нарушения	Бигль	AR	29–12	8–23	7–15	Полихромазия	Кальциевый АТФазный насос	Никаких; слабая анемия
Пойкилоцитоз	Короткошерстные кошки	U	7–12	10–30	U	Выраженный пойкилоцитоз	Пойкилоцитоз	Тяжелая анемия
Семейный микроцитоз	Акита	U	N	N	U	Микроцитоз	Показатели эритроцитов	Отсутствие анемии
Нарушения в процессе образования и созревания								
Циклический гемопоэз	Серая мраморная колли	AR	N	0–8	N	Интерmittирующая	Серийный полный подсчет клеток крови	Никакого отношения к эритроцитам, возвратной инфекции, кровотечениям
Селективная мальабсорбция кобаламина	Ризеншнауцер Бордер колли	AR	20–31	0	U	Нерегенеративные мегалобласты, гиперсегментные нейтрофилы	Низкое содержание кобаламина в сыворотке крови (В ₁₂), мочевые органические кислоты	Кахексия, слабоумие, вследствие парентерального введения витамина В ₁₂
Семейный макроцитоз и нарушение кровотока	Пудель (карликовый и той)	U	N	N	U	Макроциты, гиперсегментные нейтрофилы	Макроцитоз, нормальная осмотическая резистентность эритроцитов	Никаких; гингивит

Данные взяты из отзывов и неопубликованных наблюдений автора. N — нормальный; AR — аутосомальный рецессивный; AD — аутосомальный доминантный; М-РК, пируваткиназа М-типа; РК — пируваткиназа, PCV — гематокритное число.

жанием калия подобны эритроцитам, содержащимся в сыворотке крови. Поэтому повышения содержания калия обычно не происходит после внутрисосудистого гемолиза, за исключением случаев лизиса ретикулоцитов и эритроцитов у японских собак в состоянии нагрузки. Фактически эритроциты у собак породы акита являются «негерметичными» *in vitro*, и в сыворотке крови наблюдается псевдогиперкалиемия, которая не отделялась мгновенно от своего сгустка. И, наконец, была отмечена необыкновенная хрупкость эритроцитов у собак под воздействием щелочи, по сравнению с эритроцитами у кошек и других видов животных, предположительно из-за облегчения доступа кальция при этих условиях. Такая чувствительность pH может объяснить тенденцию собак эритроцитов к лизису в раскрытых пробирках в лабораторных условиях.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НАРУШЕНИЙ

Наследственные нарушения эритроцитов образуют большую гетерогенную группу заболеваний. Они наблюдаются редко, хотя конкретные отклонения могут встречаться часто в каком-то семействе или породе. Если одно и то же нарушение встречается у нескольких пород, вероятно, оно вызывается различными мутациями одного и того же гена. Способ наследования является аутосомальным рецессивным, за исключением порфирии у кошек, которая наследуется как доминантный признак. Хотя их характеристики варьируются, многие из них аналогичны наследственным нарушениям у людей. Эти нарушения делятся на четыре группы: (1) гемные дефекты и гемоглобинопатии, (2) недостаток цитозольного фермента, (3) мембранные нарушения, (4) нарушения, связанные с образованием и созреванием (таблица 1). Некоторые специфические нарушения будут рассмотрены более подробно позже.

Гемоглобин

В отличие от распространенности талассемии и серповидноклеточной анемии у людей, нет документальных данных о наличии гемоглобинопатии у собак и кошек. При предположительной β -талассемии в тяжелых случаях анемии у домашних кошек позднее обнаруживался один из многочисленных образцов бета-глобина, как у здоровых кошек. Электрофорез позволял выявить нарушения гемоглобина у собак с непереносимостью нагрузки при отсутствии анемии. Отдельные случаи метгемоглобинемии, вызванные недостатком редуктазы цитохрома- b_5 , встречались у собак различных пород. Имеются данные о нарушениях гемного синтеза, известных как порфирии, у сиамских кошек с анемией и у домашних короткошерстных кошек при отсутствии анемии с пигментированными и розовыми флуоресцентными зубами и костями.

Мембрана

Эллиптоцитоз и микроцитоз, являющиеся результатом дефицита области локализации белка 4.1, которые усиливают взаимодействие между спектрином и актином в цитоскелете, характеризовались на молекулярном уровне у собак-метисов с отсутствием анемии с врожденными дефектами. Другие предположительные наруше-

ния мембраны включают стоматоцитоз у аляскинского маламута, гастрит у цвергшнауцеров; несфероцитарную анемию у бигля; эритроциты с увеличенной осмотической резистентностью у английского спрингер спаниеля и у кошек — абиссинской и сомалийской.

Ферменты

Дефицит двух основных регуляторных гликолитических ферментов вызывает различные формы гемолитической анемии. Классический дефицит пируваткиназы (ПК), первоначально наблюдаемый у породы басенджи, в настоящее время встречается у нескольких других пород собак и кошек. Часто сообщают о дефиците фосфофруктокиназы (ПФК) у английского спрингер спаниеля, и также он наблюдался у кокер спаниеля и у собак-метисов. Хотя дефицит глюкозы-6-фосфата дегидрогеназы является самым распространенным эритроен-1-6-энзимопатией у людей, исследование более чем 3000 собак выявило лишь одного здорового веймаранера, который имел частичный дефицит фермента данного вида.

Эритропоэз

Вышеописанные нарушения приводили к уменьшению срока жизни эритроцитов и регенеративной анемии, а нарушения, связанные с их образованием и созреванием, проявляются не только в регенеративной анемии, но также в изменениях других клеток, происходящих из костного мозга. Циклический гемопоэз серых мраморных колли является классическим примером.

Имеются сообщения о селективной мальабсорбции кобаламина (витамина B_{12}), являвшейся результатом нарушения специфической рецепторной активности в подвздошной кишке у ризеншнауцеров и бордер колли. Семейный макроцитоз у пуделей предположительно считается нарушением зрелости и может быть вызван лейкопенией, гиперсегментацией нейтрофилов и тромбоцитопенией, но не анемией.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Вследствие уменьшения продолжительности жизни эритроцитов и различия эритропоэтической реакции среди нарушений эритроцитов, клинические характеристики гемолитической анемии также отличаются друг от друга и могут варьироваться от тяжелых гемолитических кризов до компенсированного гемолиза без клинических признаков. Типичные признаки анемии, включая вялость, апатию, непереносимость нагрузки, бледность, желтуху, пигментацию и тахикардию, могут отмечаться через несколько недель или месяцев. Поскольку эти нарушения являются хроническими, больные животные обычно хорошо адаптируются к ним, и у них проявляются лишь минимальные видимые признаки. Однако некоторые окружающие условия и другие заболевания (например, инфекции) могут усугублять эти признаки, что лучше всего видно на примере ПФК-дефицита у собак. Гепатоспленомегалия может возникнуть в результате тяжелого внесосудистого гемолиза и экстрамедулярного гемопоэза. Кроме того, морфологические изменения эритроцитов бывают частью мультисистемного синдрома, плейотропным действием единственного мутантного гена, например, при хондродисплазии и карликовости у собаки породы аляскинский маламут со стоматоцитозом.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Несмотря на то, что признаки, тип и тяжесть анемии и наблюдаемое плеiotропное действие могут свидетельствовать о наследственном повреждении эритроцитов, необходим развернутый лабораторный анализ для подтверждения диагноза или обнаружения новых наследственных нарушений. Фактически у некоторых пород было обнаружено более одного морфологического изменения эритроцитов. Для обнаружения гематологических нарушений и исключения диагноза приобретенной анемии применяются обычные гематологические лабораторные тесты. Следует предположить наличие наследственных изменений в эритроцитах у животных с Кумбс-отрицательной гемолитической анемией, отсутствием проявления токсина или инфекции и адекватной функции почек и печени. Тщательная проверка мазка периферической крови имеет главное значение для установления любого пойкилоцитоза, например, эллиптоцитоза и стоматоцитоза, хотя многие нарушения эритроцитов не вызывают изменений в форме клеток и исторически известны как несферотические гемолитические анемии. Часто отмечают степень ретикулоцитоза, даже в случае дефицита РК, сопровождающегося остеосклерозом, которая бывает пропорциональна уменьшению продолжительности жизни дефектных эритроцитов. Таким образом, исследование костного мозга редко дает новую информацию. Признаки гемолиза могут быть слабыми вследствие его хронического характера и слабой степени. Обычно наблюдаются билирубинемия и билирубинемия. При дефиците ПФК имеется низкое содержание гаптоглобина в сыворотке крови, гемоглобинемия или гемоглобинурия, свидетельствующие о внутрисосудистом гемолизе. Некоторые дефектные эритроциты оказываются чрезвычайно хрупкими *in vitro*, что приводит к искусственному лизису в кровеносных сосудах.

Специальные лабораторные анализы для определения природы внутренних нарушений эритроцитов можно разделить на общие скрининг-тесты, применяемые для характеристики неизвестных нарушений эритроцитов, и специфические скрининг-тесты для характеристики известных нарушений. Оба вида тестов производятся в специализированных лабораториях (например, в лаборатории тестирования генетических заболеваний Жозефины Деблер в колледже ветеринарной медицины при Пенсильванском Университете в Филадельфии).

Тест на осмотическую резистентность эритроцитов, электрофорез протеинов мембраны и изучение ионного транспорта применяются при дефектах мембраны. Различные методы отделения гемоглобина и изменения формы при диссоциации кривой гемоглобина-кислорода могут оказаться полезными для обнаружения новых гемоглобинопатий. И, наконец, недостаток цитозольного фермента определяется путем выявления понижения активности фермента, отсутствия иммунологического материала для перекрестных реакций, нарушения кинетики ферментов, аккумуляции ферментных субстратов и недостатка продукта жизнедеятельности. Например, концентрация эритроцитов DPG понижается при ПФК-дефиците, но увеличивается при РК-дефиците у собак. К сожалению, эти тесты занимают много времени, а также требуются специальные инструкции по перевозке и

представлению контрольного образца от здорового животного.

В последнее время появились молекулярные генетические скрининг-тесты для определения нарушений эритроцитов, вызванных специфическими мутациями. Такие тесты можно применять при наличии каузальной мутации у дефектного гена. Подобные тесты являются мутационно-специфическими, и поэтому они также являются специфическими для данной породы. Это означает, что дефицит одного и того же фермента у различных пород может вызываться различными мутациями. В настоящее время производятся анализы на ДНК при РК-дефиците у кошек абиссинской и сомалийской пород, басенджи, а также у вэст хайленд уайт терьера — но не при дефиците РК у других пород — и при ПФК-дефиците у английского спрингера спаниеля и американского кокера спаниеля. Подобные тесты, основанные на ДНК, также имеют большую ценность при определении носителей (гетерозиготных), которые являются бессимптомными, но проходят на мутантный аллель.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Гемолиз, являющийся результатом морфологических изменений эритроцитов, может компенсироваться за счет явного эритропоэза, не вызывая таким образом никаких или вызывая минимальные клинические признаки и обеспечивая животному нормальную продолжительность жизни. Кроме того, больные животные могут хорошо адаптироваться к хронической анемии (например, у собак с РК-дефицитом проявляются слабые клинические признаки, несмотря на наличие тяжелой гемолитической анемии, но они умирают, не доживая до пятилетнего возраста, в результате анемии, остеосклероза и печеночной недостаточности). Некоторые нарушения, напротив, связаны с тяжелыми гемолитическими кризами, при которых животным необходимо поддерживающее лечение, в том числе переливание соответствующей группы крови. У кошек с повышенной осмотической резистентностью эритроцитов или дефицитом РК имеется заметная спленомегалия, и им можно помочь спленэктомией путем удаления большого участка пораженного эритроцита; однако очевидно, что данная процедура неблагоприятна для собак с дефицитом РК и ПФК. Экспериментальным путем было доказано, что аллотрансплантация костного мозга исправляет вышеуказанные энзимопатии у собак. К тому же гемолитические кризы у собак с ПФК-дефицитом можно предупредить, избегая одышки, усиленной нагрузки и жары. И, наконец, больные животные-носители не должны использоваться для разведения породы для предупреждения дальнейшего распространения данных нарушений.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Недостаток фосфофруктокиназы (ПФК)

Недостаток этого гликолитического фермента распространен у рабочих собак породы английский спрингер спаниель в Соединенных Штатах, Великобритании и Дании, но также наблюдается у комнатных собак, таких как кокер спаниель и собаки-метисы. Причиной этого служит миссенс-мутация ПФК мышечного типа, которая вызывает уменьшение и нестабильность данного

фермента, что приводит к полному отсутствию PFK мышечного типа.

Данное нарушение характеризуется гемолитическими кризами и усиленной миопатией. Спорадическая темная пигментурия, вызываемая тяжелой гемоглобинурией и билирубинурией, является главным признаком и обычно появляется после чрезмерной одышки и лая, интенсивной нагрузки и высокой температуры. Алкалоз, вызванный гипервентиляцией, приводит к внутрисосудистому лизису лишенных PFK эритроцитов. Во время подобных кризов у больных собак наблюдаются тяжелая анемия и желтуха, жар, вялость и потеря аппетита, которые обычно проходят через несколько дней. Следует избегать ситуаций, вызывающих гемолитический криз. У собак с недостатком PFK может быть нормальная продолжительность жизни, но постоянная билирубинурия и ретикулоцитоз, несмотря на нормальный гематокрит, из-за высокого гемоглобина кислорода, содержащегося в эритроцитах с недостатком PFK. Кроме того, у больных собак полностью отсутствует PFK активность мышц; поэтому у них имеется метаболическая миопатия, для которой характерны непереносимость нагрузок, периодические мышечные судороги и умеренное повышение активности креатинкиназы (СК) в сыворотке крови. Поэтому они малопригодны в качестве служебных собак.

Тест на ДНК, основанный на полимеразной цепной реакции, позволяет точно диагностировать собак с данным нарушением и недостатком PFK. Английским спрингерам и кокер спаниелям с подозрительными признаками необходимо произвести исследование на недостаток PFK до начала тренинга и участия в разведении.

Недостаток пируваткиназы (PK)

Хотя недостаток PK впервые и лучше всего проявлялся у собак породы басенджи, клинические характеристики и биохимические нарушения очень похожи и у других пород собак. Несмотря на тяжесть анемии, клинические признаки, за исключением бледности, бывают слабыми. Анемия является высокорегенеративной, с многочисленными циркулирующими в крови ортохромными эритробландами и ретикулоцитами, число которых составляет 90%. Не нашедшие пока объяснения прогрессирующий миелофиброз и остеосклероз костного мозга и генерализованный гемосидериз, сопровождающиеся недостаточностью печени, являются причиной смерти больного до достижения пятилетнего возраста. Эритроциты полностью отсутствуют во взрослой изоморфной форме PK, известной как R-PK. Вместо этого они выражены в зародышевой M-PK форме, которая также присутствует в селезенке и в лейкоцитах. Однако M-PK кажется неустойчивым и неправильно функционирует в эритроцитах *in vivo*, что доказывается сокращением долговечности эритроцитов и нарушением метаболизма эритроцитов. Молекулярная генетическая основа недостатка PK была установлена у басенджи и вэст хайленд уайт терьера. Для указанных пород имеются PCR-тесты, в отличие от других пород. Поэтому необходима обременительная PK-ферментная проба с изоморфной характеристикой для определения недостатка PK у других пород. У носителей не проявляется M-PK форма, и у них вдвое меньшая нормальная PK-активность, однако дифференциация между носителями и гомозиготными здоровыми собаками в зависимости от

активности энзимов может быть затруднена. Также сообщалось о недостатке PK у биглей, керн-терьеров и карликового пуделя. Кажется вполне вероятным, что ранее описанные несфероцитическая гемолитическая анемия и остеосклероз у пуделей вызываются дефицитом PK.

У кошек недостаток PK вызывает интермиттирующую анемию с умеренной регенеративной реакцией, но у них не развивается остеосклероз. У кошек бывает спленомегалия, и спленэктомия, похоже, уменьшает клинические признаки интермиттирующей анемии; самая старая из таких кошек достигла 8-летнего возраста. PK-активность эритроцитов сильно уменьшается, и отсутствует PK-экспрессия M-типа, облегчая таким образом постановку диагноза. Кроме того, недавно в лаборатории автора был разработан молекулярный скрининг-тест на недостаток PK у кошек абиссинской и сомалийской пород.

Увеличение осмотической резистентности эритроцитов

Увеличение осмотической резистентности эритроцитов свидетельствует о повреждении мембраны или нарушении ионного транспорта. Аляскинские маламуты с хондродисплазией, стоматоцитозом и карликовостью были первыми собаками с хрупкими эритроцитами, описанными в литературе, но точный механизм этого явления до сих пор неизвестен. У цвергшнауцеров со стоматоцитозом не было отмечено патологических изменений в скелете, и у обеих пород наблюдалась лишь слабая анемия, что было установлено при исследовании гемоглобина. К тому же стоматоцитоз и гастрит были описаны у голландской породы.

Заметная осмотическая резистентность эритроцитов, вызываемая интермиттирующей анемией, тяжелой спленомегалией и гиперглобулинемией, наблюдались у кошек абиссинской и сомалийской пород. Хотя причина не была установлена, больным кошкам с заметной спленомегалией будет полезно лечение преднизолоном и спленэктомия. Однако осмотическая резистентность эритроцитов *in vitro* явно не улучшается.

Литература

- Agar NS, Board PC: Red Blood Cells of Domestic Animals. Amsterdam: [North Holland] Elsevier, 1983. *The most comprehensive review of comparative erythrocyte physiology.*
- Brown DE, Weiser MG, Thrall MA, et al: Erythrocyte indices and volume distribution in a dog with stomatocytosis. *Vet Pathol* 31:247, 1994. *A description of stomatocytosis in a Miniature Schnauzer.*
- Chapman BL, Giger U: Inherited pyruvate kinase deficiency in the West Highland White Terrier. *J Small Anim Pract* 31:610, 1990. *The only case report of a PK-deficient West Highland White terrier.*
- Conboy JG, Shitamoto R, Parra M, et al: Hereditary elliptocytosis due to both qualitative and quantitative defects in membrane skeletal protein 4.1. *Blood* 78:2438, 1991. *A molecular characterization of elliptocytosis.*
- Degen M: Pseudohyperkalemia in Akitas. *J Am Vet Med Assoc* 290:541, 1987. *A description of leaky high-potassium erythrocytes.*
- Fletcher SM, Pinkerton PH, Brueckner PJ: The Alaskan malamute chondrodysplasia (dwarfism-anemia) syndrome: A review. *J Am Anim Hosp Assoc* 11:353, 1975. *A description of stomatocytosis in Alaskan malamutes.*
- Ford S, Giger U, Duesberg C, et al: Inherited erythrocyte pyruvate kinase (PK) deficiency causing hemolytic anemia in an Abyssinian cat. *J Vet Intern Med* 6:123, 1992.

- Fyfe JC, Jezyk PF, Giger U, et al: Inherited selective malabsorption of vitamin B12 in giant schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:533, 1989. *A clinical report of the hematologic changes associated with cobalamin deficiency.*
- Fyfe JC, Giger U, Hall CA, et al: Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Pediatr Res* 29:24, 1991. *A metabolic study of hereditary cobalamin deficiency.*
- Giger U: Hereditary disorders of canine erythrocytes. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 429. *A review of canine erythrocyte defects.*
- Giger U, Harvey JW: Hemolysis caused by phosphofructokinase deficiency in English springer spaniels: Seven cases (1983-1986). *J Am Vet Med Assoc* 191:453, 1987. *Clinical description of PFK deficiency.*
- Giger U, Noble NA: Inherited erythrocyte pyruvate kinase deficiency in Basenji dogs. *J Am Vet Med Assoc* 198:1755, 1991.
- Giger U, Amador A, Meyers-Wallen V, et al: Stomatocytosis in miniature schnauzers. *ACVIM Proc* 1988, p 754. *First report of stomatocytosis in Miniature Schnauzers.*
- Giger U, Argov Z, Schnall M, et al: Metabolic myopathy in canine muscle-type phosphofructokinase deficiency studied by ³¹P-NMR. *Muscle Nerve* 11:1260, 1989. *A characterization of the metabolic myopathy in PFK-deficient dogs.*
- Giger U, Rajpurohit Y, Wang P, et al: Molecular basis of erythrocyte pyruvate kinase deficiency in cats. *Blood* 90:S5b, 1997. *A report of clinical, hematologic, and molecular features of PK-deficient cats.*
- Giger U, Reilly M, Chin M, et al: Beta-thalassemia in the cat. *Blood* 84:364a, 1994. *An anemic cat with severe poikilocytosis.*
- Giger U, Smith BF, Woods CB, et al: Inherited phosphofructokinase deficiency in the American Cocker spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 201:1569, 1992. *A report on PFK deficiency in American Cocker spaniels.*
- Giger UG, Mason GD, Wang P: Inherited erythrocyte pyruvate kinase deficiency in a Beagle dog. *Vet Clin Pathol* 20:83, 1991. *A report on PK-deficient Beagles.*
- Harvey JW: Erythrocyte metabolism. In: Kaneko JJ, ed: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 4th ed. New York: Academic Press, 1989.
- Harvey JW: The erythrocyte: Physiology, metabolism and biochemical disorders. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Brass KL: *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*, 5th ed. San Diego, CA: Academic Press, 1997, p 157.
- Harvey JW, Dahl M, High ME: Methemoglobin reductase deficiency in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 205:1290, 1994. *A case report of methemoglobin reductase deficiency in a cat.*
- Harvey JW, King RR, Berry CR: Methemoglobin reductase deficiency in dogs. *Compar Haematol Int* 1, 1991. *A review of methemoglobin reductase deficiency.*
- Haskins ME, Patterson DF: Inherited metabolic diseases. In: Holzworth J ed: *Diseases of the Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1987, p 808.
- Hinds TR, Hammond WP, Maggio-Price L, et al: The activity of the red blood cell Ca pump is decreased in hemolytic anemia of the beagle dog. *Blood Cells* 15:421, 1989. *Characterization of erythrocyte abnormalities in Beagles with hemolysis.*
- Inaba M, Maede Y: Na,K-ATPase in dog red cells. *J Biol Chem* 261:16099, 1986. *Characterization of canine erythrocyte membrane pumps.*
- Jones JB: Cyclic hematopoiesis: Animal models. *Exp Hematol* 11:571, 1983. *A review on cyclic hematopoiesis.*
- Kohn B, Hohenhaus A, Giger U: Hemolytic anemia caused by increased osmotic fragility of erythrocytes in cats. *ACVIM Proc* 1996, p 760. *A clinical report on a new hemolytic disorder in cats.*
- Kohn B, Henthorn PS, Rajpurohit Y, et al: Feline adult (3-globin) polymorphism reflected in restriction fragment length patterns. Submitted, 1998a. *A molecular characterization of the feline beta-globins.*
- Kohn B, Reilly MP, Asakura T, et al: Polymorphism of feline [3-globins studied by high-performance liquid chromatography. *Am J Vet Res*, in press, 1998b. *A novel explanation of the feline hemoglobin polymorphism.*
- Maggio-Price L, Emerson CL, Hinds TR, et al: Inherited nonspherocytic hemolytic anemia in beagle dogs. *Am J Vet Res* 49:1020, 1988. *A clinical description of a hereditary hemolytic disorder in Beagles.*
- Outerbridge CA, Myers SL, Giger U: Hereditary cobalamin deficiency in Border Collie dogs. *ACVIM Proc*, 1996, p 751. *A clinical report of vitamin B12 malabsorption.*
- Rand JS, O'Brien PJ: Exercise-induced malignant hyperthermia in an English springer spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 190:1013, 1987. *A clinical report of osmotically fragile erythrocytes.*
- Randolph JF, Center SA, Kalfelz FA, et al: Familial nonspherocytic hemolytic anemia in poodles. *Am J Vet Res* 47:687, 1986. *The initial report of a hemolytic anemia and osteosclerosis in Poodles.*
- Schaer M, Harvey JW, Calderwood-Mays M, et al: Pyruvate kinase deficiency causing hemolytic anemia with secondary hemochromatosis in a Cairn terrier. *J Am Anim Hosp Assoc* 28:233, 1992. *A report of PFK deficiency in a Cairn terrier.*
- Schalm OW: Erythrocyte macrocytosis in miniature and toy poodles. *Canine Pract* December, 1976, p 55. *A clinicopathologic description of an unexplained macrocytosis.*
- Slappendel RJ, Renooij W, deBruijne JJ: Normal cations and abnormal membrane lipids in the red blood cells of dogs with familial stomatocytosis-hypertrophic gastritis. *Blood* 84:904, 1994. *A description of stomatocytosis in dogs.*
- Smith BF, Stedman H, Rajpurohit Y, et al: The molecular basis of canine muscle type phosphofructokinase deficiency. *J Biol Chem* 271:20070, 1996.
- Smith JE, Ryer K, Wallace L: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a dog. *Enzyme* 6:21, 1976. *A large screening study identified one deficient dog without clinical signs.*
- Smith JE, Moore K, Arens M, et al: Hereditary elliptocytosis with protein band 4.1 deficiency in the dog. *Blood* 61:373, 1983. *A case report of an elliptocytosis.*
- Whitney KM, Lothrop CD: Genetic test for pyruvate kinase deficiency of Basenjis. *J Am Vet Med Assoc* 207:918, 1995. *A molecular screening test for diagnosing PK deficiency.*
- Whitney KM, Goodman SA, Bailey EM, et al: Molecular basis of canine pyruvate kinase deficiency. *Exp Hematol* 22:866, 1994. *A description of the molecular defect in PK-deficient Basenjis.*

Структурные изменения эритроцитов у кошек

Мэри М. Кристофер

К структурным изменениям эритроцитов можно отнести изменение их численности, размеров, формы, цвета, появление в них включений или микроорганизмов. Вообще структурные изменения эритроцитов у кошек аналогичны таким изменениям у других видов животных. Однако у кошек бывают некоторые только им свойственные изменения эритроцитов, требующие особого внимания в отношении постановки диагноза и выбора лечения (см. предыдущую статью). Эти изменения включают анемию с тельцами Хайнца (вызываемую лекарственными препаратами, питанием и заболеваниями), пойкилоцитоз (вызываемый заболеваниями печени и введением доксорубина) и макроцитарную анемию (вызываемую вирусом лейкемии кошек).

АНЕМИЯ С ТЕЛЬЦАМИ ХАЙНЦА

Патофизиология образования телец Хайнца у кошек

Тельца Хайнца представляют собой скопления осадка гемоглобина внутри эритроцитов, что ведет к окислительному повреждению. Окисление (окислительная нагрузка) вызывается увеличением образования (или уменьшением детоксификации) высокореактивных химических соединений, называемых свободными радикалами, которые взаимодействуют и разрушают окружающие составные части клеток. Свободные радикалы могут самопроизвольно образоваться из кислорода (который находится в высокой концентрации внутри эритроцитов) или могут появиться в результате действия лекарств, химических веществ или растений с окисляющими свойствами. Окисление гемоглобина может привести к образованию метемоглобина или телец Хайнца. Тельца Хайнца разрушают эритроциты и могут способствовать анемии. У кошек тельца Хайнца ранее назывались «невосприимчивыми тельцами эритроцитов» (ER), или тельцами Шмауча; они являются важной чертой эритроцитов всех членов семейства кошачьих.

Гемоглобин у кошек особенно чувствителен к окислению, потому что он содержит большое количество групп свободного тиола (SH), которые являются целью для окислительного повреждения. Окисление тиола вызывает реконфигурацию цепей глобина и их конечную денатурацию в тельца Хайнца. Димеры гемоглобина у кошек также разлагаются с большей готовностью, чем у других видов, и глутатион, защитник тиола, является неустойчивым и легко истощается в эритроцитах кошек. В конечном итоге тельца Хайнца образуются в эритроцитах кошек в связи с применением препаратов, кормлением и заболеваниями. Поскольку структура глобина тесно связана с окислением гема, метемоглобинемия часто сопровождается образованием телец Хайнца или предшествует ему.

Тельца Хайнца также наиболее вероятны у кошек из-за несинусоидальной структуры селезенки. В отличие от собак, у кошек имеются относительно большие селезеночные отверстия, которые обеспечивают свободное прохождение эритроцитов даже при наличии жестких включений, таких как тельца Хайнца. Поэтому селезенка у ко-

шек не оказывает влияния на скорость удаления эритроцитов, содержащих тельца Хайнца, из системы кровообращения. Сами по себе тельца Хайнца сокращают срок жизни эритроцитов, но степень анемии, возникающей как следствие этого, при наличии последней зависит от скорости образования телец Хайнца, их размеров и численности, а также степени повреждения мембраны эритроцитов.

Причины появления телец Хайнца у кошек *Тельца Хайнца, вызванные лекарственными препаратами*

Препараты-оксиданты, вызывающие образование телец Хайнца, включают ацетаминофен (тиленол; парацетамол), фенацетин, феназопиридин, метиленовый синий и DL-метионин. Все эти препараты способны вызывать сопутствующую метемоглобинемию без образования телец Хайнца. Препараты-оксиданты с большей вероятностью вызывают гемолитическую анемию с тельцами Хайнца, чем другие причины образования телец Хайнца, из-за скорости их образования и вероятности дополнительного окислительного повреждения мембраны эритроцитов. Ацетаминофен наиболее часто служит причиной анемии с тельцами Хайнца у кошек из-за неспособности кошек детоксифицировать данный препарат при помощи глюкоронидации. Токсичность ацетаминофена зависит от дозы, и одной таблетки весом 325 мг достаточно для токсичности. Вообще препараты-оксиданты вызывают токсичность у кошек в меньших дозах, чем это требуется для других видов животных. Часто бывает необходим подробный опрос клиента для постановки диагноза токсичности препарата.

Образование телец Хайнца вследствие особого кормления

Продукты питания, вызывающие появление телец Хайнца, включают лук, пропиленгликоль (пищевая добавка) и некоторые рыбные корма. При появлении телец Хайнца на фоне особого кормления может быть нормальный гематокрит и анемия от слабой до умеренной. Скорость и степень образования телец Хайнца связаны с приемом пищи и количеством поступившего оксиданта. При малых количествах оксиданта костный мозг имеет достаточно времени для компенсации укороченного срока жизни RBC. Кошки, получающие оксиданты с кормами, больше подвержены действию препаратов-оксидантов. Например, ацетаминофен более токсичен для кошек, получающих корма, содержащие пропиленгликоль.

Лук (сырой, приготовленный, дегидрированный или в виде порошка) вызывает образование телец Хайнца в зависимости от его количества; при его избытке может развиться гемолитическая анемия. Некоторые коммерческие мясные продукты для детского питания (например, фирмы «Гербер») содержат достаточно лукового порошка, что является причиной образования более чем 50% телец Хайнца и в некоторых случаях ведет к анемии, в зависи-

мости от приема пищи. Детского питания с луковым порошком не следует давать кошкам с диабетом или другими заболеваниями, при которых и так имеется повышенное содержание телец Хайнца и могут возникнуть нарушения. В некоторых продуктах для кошек содержится микроскопическое количество лукового порошка или соли, что едва ли способно вызвать повышенное образование телец Хайнца. Один или более компонентов тиола, содержащихся в луке, отвечают за окисление гемоглобина.

До недавних пор пропиленгликоль добавлялся в полувлажные корма для кошек в качестве источника углеводов и консерванта. В настоящее время в корма для кошек больше не добавляют пропиленгликоль, поскольку он вызывает появление телец Хайнца; однако корма для собак все еще содержат эту пищевую добавку. В некоторых кормах для кошек есть пропиленгликоль, но его количество, поступающее с пищей, очень мало и едва ли способно вызвать образование телец Хайнца. Механизм, по которому пропиленгликоль вызывает окисление, неизвестен; это зависит от дозировки. Высокие дозы вызывают слабую или умеренную анемию. Рыбные корма также вызывают появление телец Хайнца и способны вызвать анемию, особенно у котят. Специфические компоненты рыбы, ответственные за образование телец Хайнца, еще не изучены.

Зболевания, приводящие к образованию телец Хайнца

У кошек некоторые заболевания вызывают увеличение телец Хайнца, в особенности диабетический кетоацидоз. Кошки с кетоацидозом (в том числе те, у которых кетоацидоз не зависит от диабета) могут иметь 78–80% больших телец Хайнца, а у большинства их более 30%. У кошек, больных диабетом, не сопровождающимся кетонозом, также образуется повышенное число телец Хайнца, но в меньшей степени (от 5 до 20%). Механизм образования телец Хайнца, вызванных диабетом, неизвестен. Количество телец Хайнца соответствует концентрации кетонов в крови, потому вероятно какая-либо связь с кетонозом.

Гипертиреоз и неоплазия, особенно лимфома, также связывают с повышением числа телец Хайнца, хотя в этих случаях тельца Хайнца обычно меньших размеров и их меньше, чем у кошек с диабетом. Диабет, гипертиреоз и неоплазия приводят к усилению кетогенеза, глюконеогенеза и катаболизма протеинов, согласно общему механизму увеличения окислительной нагрузки. Заболевания печени, почек, урологические заболевания, заболевания верхних дыхательных путей, стоматит, фарингит и кишечные нарушения также могут вызывать у некоторых кошек увеличение телец Хайнца. Гипофосфатемия также связывают с тельцами Хайнца у кошек, но неясно, является ли данное заболевание главной причиной окисления гемоглобина или просто сопутствующим фактором при определенных болезненных состояниях, таких как кетоацидотический диабет.

Вызванные болезнью тельца Хайнца часто приводят к слабой или умеренной, иногда тяжелой анемии по причине их большого размера и количества и из-за того, что главное заболевание часто дополнительно становится причиной эритропоза. Острый гемолиз обычно не наблюдается, поскольку образование телец Хайнца, вызванных заболеваниями, обычно меньше, чем количество телец Хайнца, вызванных лекарственными препаратами.

Кошки с тельцами Хайнца, вызванными заболеваниями, также больше подвержены другим оксидантам. Например, у кошек с диабетом или гипертиреозом, которых кормили детским питанием с луковым порошком, бывает больше телец Хайнца, чем ожидалось по отдельности от употребления лука или только заболевания.

Диагноз анемии с тельцами Хайнца

Количественное определение телец Хайнца

Кошкам с анемией необходимо проводить исследование на наличие телец Хайнца. Аналогичным образом, кошкам с тельцами Хайнца, замеченными в мазках крови, следует всегда делать анализ на наличие анемии. Кроме того, всем кошкам с кетозом (обнаруженным по моче) надо проводить исследование на наличие телец Хайнца. Количество телец Хайнца подсчитывается как процент, взятый от 1000 эритроцитов с использованием нового метиленового синего красителя. Быстрый анализ телец Хайнца и ретикулоцитов можно произвести, поместив каплю нового метиленового синего на высушенный мазок крови и накрыв его покровным стеклом. Иногда тельца Хайнца можно наблюдать в виде бледных включений в мазках, окрашенных по Райту-Джемсу, особенно если они достаточно большие для того, чтобы выступать из эритроцитов периферии. Некоторые эритроциты, возможно, выталкивают тельца Хайнца. Тельца Хайнца могут также привести к образованию «теней эритроцитов», которые возникают при частичном лизисе эритроцитов и выходе гемоглобина. «Тени эритроцитов» появляются в виде краев полостей эритроцитов с присоединенным тельцем Хайнца. В отличие от собак, тельца Хайнца у кошек обычно единичны, бывают одного размера и могут становиться очень большими (занимают одну треть клеточного объема). Препараты-оксиданты могут вызывать многочисленные тельца Хайнца. Многие большие тельца Хайнца могут искусственно увеличивать среднюю концентрацию гемоглобина в клетках (МСНС) и общую численность лейкоцитов, измеряемую с помощью автоматических цитометров; на гистограммах лейкоцитов наблюдаются двойные пики или левые выступы.

Мнение, что у кошек тельца Хайнца — вполне «нормальное» явление, вытекает из недостатка понимания причин и назначений телец Хайнца у данного вида животных. По-настоящему здоровые кошки имеют менее 5% телец Хайнца, а кошки, получающие строго регламентированное питание, имеют менее 1–2%. Несмотря на отсутствие телец Хайнца у новорожденных котят, их наличие никак не зависит от возраста, пола или породы. Кошек, имеющих более 10% телец Хайнца и не подвергавшихся действию лекарственных препаратов, надо исследовать на наличие диабета, кетоацидоза или реакции на лук.

Метгемоглобинемия и анемия

Препараты-оксиданты почти всегда приводят к гемолитической анемии с тельцами Хайнца, которая бывает от слабой до тяжелой и часто сопровождается метгемоглобинемией. Кошки с токсичностью, вызванной ацетаминофеном, издадут различные звуки, у них обычно наблюдаются угнетение, гиперсаливация, отек в области морды, рвота, гипервентиляция, желтуха и цианоз (вследствие метгемоглобинемии). Иногда возникает гемоглобинурия. Анализ метгемоглобинемии легко производится

при помощи «капельного теста» (когда содержание метгемоглобина равняется 15% и более, капля крови на белой промокающей бумаге будет казаться коричневой по сравнению с каплей нормальной крови) или при помощи лабораторного подсчета концентрации метгемоглобина. Тельца Хайнца, вызванные кормлением и заболеваниями, обычно не приводят к метгемоглобинемии.

Тельца Хайнца, появившиеся по указанной причине, могут вызывать анемию, в зависимости от их размеров и количества и скорости образования. У кошек, у которых тельца Хайнца вызваны заболеваниями, чаще возникает анемия (особенно у кошек с кетоацидотическим диабетом), чем у кошек с теми же заболеваниями, но без телец Хайнца. Чем больше количество и размеры телец Хайнца, тем больше вероятность анемии. Однако бывает и так, что у кошек имеется 100% телец Хайнца и нормальный гематокрит, особенно если тельца Хайнца небольших размеров или скорость их образования (и укорочение срока жизни эритроцитов) достаточно медленные для того, чтобы костный мозг компенсировал их образование. Несмотря на то, что тельца Хайнца обычно образуются гораздо медленнее по причине питания или заболеваний, чем от приема препаратов, они могут достигать в этих случаях гораздо больших размеров. Анемия наиболее вероятна, когда тельца Хайнца больших размеров и поражают более 30% эритроцитов. Бывает трудно отличить влияние телец Хайнца на гематокрит от влияния на него основного заболевания.

У всех кошек с тельцами Хайнца следует произвести подсчет ретикулоцитов для оценки регенеративной реакции. Гемолитическая анемия с тельцами Хайнца, вызванная приемом препаратов, часто сопровождается ретикулоцитозом, в то время как увеличение численности пунктированных ретикулоцитов подтверждает наличие слабого или хронического гемолиза. Не следует исключать и другие случаи анемии, даже при наличии телец Хайнца. У кошек, больных диабетом, например, следует измерить содержание фосфора в сыворотке крови, чтобы отличить гемолиз, вызванный гипофосфатемией, от анемии с тельцами Хайнца. При токсичности, вызванной ацетаминофеном, необходимо также сделать анализ ферментов печени, поскольку у некоторых кошек развивается внезапная печеночная недостаточность, которая может привести к смерти.

Лечение анемии с тельцами Хайнца

Лечение анемии с тельцами Хайнца, вызванной лекарственными препаратами, является антидотным и поддерживающим. Во-первых, должен быть определен и удален источник оксиданта. Во-вторых, поддерживающий уход должен способствовать необходимой перфузии тканей. При чрезмерно низком гематокрите (<12%) может потребоваться гемотрансфузия, но надо соблюдать осторожность, чтобы у кошки не было стресса. Часто бывает достаточно кислородного лечения и тихой темной клетки, в которой кошка чувствовала бы себя спокойно и не испытывала стрессов. В-третьих, антиоксидантное лечение направлено на восстановление истощенного глутатиона и особенно помогает в случаях токсичности, вызванной ацетаминофеном. Лечение N-ацетилцистеином (мукомист или мукоцил) дает хорошие результаты, ускоряя очищение от ацетаминофена наряду с восполнением групп тиола. N-ацетилцистеин выпускается в виде

10%-ного или 20%-ного раствора. Его нужно вводить вначале в дозе 140 мг/кг п/о или в/в, а затем 70 мг/кг через каждые 4 часа в течение 3–5 дополнительных сеансов лечения. Также эффективен сульфат натрия (1,6%-ный раствор) в дозе 50 мг/кг в/в через каждые 4 часа. Некоторым кошкам (особенно самкам) помогает лечение метиленовым синим для полного прекращения метгемоглобинемии. Вопреки бытующему мнению, метиленовый синий можно с безопасностью применять для кошек в том случае, если он вводится только один раз (1,0–1,5 мг/кг в/в); дополнительные дозы могут ускорить образование телец Хайнца. Для лечения метгемоглобинемии также рекомендуется аскорбиновая кислота. Но эритроциты у кошек воспринимают ее настолько медленно, что она имеет, вероятно, лишь ограниченную пользу.

Возможно, что N-ацетилцистеин, аскорбиновая кислота и витамин Е могут помочь кошкам при анемии с тельцами Хайнца, образование которых вызвано питанием или заболеваниями, но не проводилось никаких исследований по испытанию их эффективности. Наиболее важно установить и устранить раздражающий пищевой компонент или лечить основное заболевание и обеспечить требуемый поддерживающий уход. После ликвидации окисляющего фактора телец Хайнца, как правило, постепенно исчезают в течение 1–4 недель. Кошек надо тщательно исследовать на развитие анемии, возникающей при быстром удалении эритроцитов из-за больших размеров и/или большого количества телец Хайнца. Всех кошек с анемией с тельцами Хайнца надо исследовать при помощи последующего гематокрита, ретикулоцитов, и численность телец Хайнца документально отражает исчезновение телец Хайнца и регенерацию эритроцитов.

пойкилоцитоз

Нарушения формы эритроцитов (пойкилоциты) гораздо менее распространены у кошек, чем у собак, в частности, из-за малого размера эритроцитов кошек. По этой причине пойкилоциты являются более специфическими индикаторами заболевания или лекарственной терапии у кошек и могут обеспечить полезную диагностическую и прогностическую информацию.

Пойкилоцитоз при заболеваниях печени

Более чем у 50% кошек с заболеваниями печени развивается пойкилоцитоз, который характеризуется главным образом акантоцитами и овалоцитами (эллиптоцитами). Также могут наблюдаться небольшие количества кератоцитов, шизоцитов и пузырьковидных клеток. В то время как эти морфологические изменения часто имеют место у собак с заболеваниями печени, редкость пойкилоцитоза у кошек делает полученные данные очень важными для диагностики и прогноза. Пойкилоцитоз продолжается или усиливается у кошек с усилением заболеваний печени и уменьшается при регрессии заболевания и нормализации других лабораторных данных.

У кошек с гепатическим липидозом с гораздо большей вероятностью разовьется пойкилоцитоз, чем у кошек с другими видами заболеваний печени. Кроме того, у кошек с умеренным (2+) или заметным (4+) пойкилоцитозом более вероятно наличие анемии, с гематокритом в среднем менее чем на 5%, чем у кошек с заболеваниями печени, но без пойкилоцитоза. Пойкилоцитоз при забо-

леваниях печени, по всей вероятности, связан с изменением липидов в мембранах эритроцитов и более заметен у кошек с повышенным уровнем холестерина. Другие возможные механизмы включают увеличение окислительного повреждения, возникающего в результате дефицита витамина Е (в результате нарушения всасывания из-за холестаза) и микроангиопатии. Количество телец Хайнца иногда увеличивается при заболеваниях печени, но наиболее часто они наблюдаются при липидозе, возникшем в результате сахарного диабета.

Пойкилоцитоз, вызванный лечением доксорубицином

Введение доксорубина вызывает пойкилоцитоз, аналогичный тому, который наблюдается при заболеваниях печени, со смещением овалоцитов, эхиноцитов, кератоцитов, акантоцитов, шизоцитов и пузырьковидных клеток. Степень пойкилоцитоза увеличивается от слабой (1+) до заметной (4+) с последующим лечением данным препаратом. Тяжесть пойкилоцитоза, вызванного доксорубицином, значительно выше у кошек, чем у собак, и у кошек число пойкилоцитов заметно увеличивается после всего лишь одного сеанса лечения данным препаратом. Такое действие после одного сеанса может быть вызвано в некоторой степени оксидантной чувствительностью эритроцитов кошек. У кошек, которых лечили доксорубицином, обычно не развивается анемия.

МАКРОЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Макроцитная анемия часто наблюдается у кошек, пораженных вирусом лейкемии кошек (ВЛК), при этом средний объем клеток составляет более 50 fl. Хотя макроцитная анемия может также вызываться ретикулоцитозом (вследствие большего размера незрелых эритроцитов), в

данном случае это, очевидно, бывает результатом нарушения выработки эритроцитов, и полихромазия не наблюдается. Средний объем эритроцитов (MCV), больший, чем 55 fl при отсутствии полихромазии, является хорошим положительным показателем наличия ВЛК-инфекции. Увеличение MCV, обычно без анемии, наблюдается у некоторых кошек с гипертиреозом.

Литература

- Christopher MM, Broussard JD, Peterson ME: Heinz body formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. *J Vet Intern Med* 9:24, 1995. *A prospective study of biochemical abnormalities and Heinz body formation in cats with spontaneous diabetes mellitus.*
- Christopher MM, Harvey JW: Specialized hematology tests. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 7:301, 1992. *A useful description of hematologic techniques, including reticulocyte counts, Heinz body counts, and methemoglobin determination.*
- Christopher MM, Lee SE: Red cell morphologic alterations in cats with hepatic disease. *Vet Clin Pathol* 23:7, 1995. *An evaluation of the type and amount of poikilocytosis and other laboratory abnormalities in different types of hepatic disease in cats.*
- O'Keefe DA, Schaeffer DJ: Hematologic toxicosis associated with doxo-rubicin administration in cats. *J Vet Intern Med* 6:276, 1992. *A prospective study of red blood cell, neutrophil, and platelet changes associated with several cycles of doxorubicin treatment.*
- Rumbeiha WK, Lin Y-S, Oehme FW: Comparison of iV-acetylcysteine and methylene blue, alone or in combination, for treatment of acetaminophen toxicosis in cats. *Am J Vet Res* 56:1529, 1995. *Recent experimental data on optimal treatment protocols for acetaminophen toxicity in cats.*
- Shelton GH, Linenberger ML: Hematologic abnormalities associated with retroviral infections in the cat. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 10:220, 1995. *A comprehensive review of the hematologic abnormalities associated with feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infections.*

Практическое использование кровезаменителя

Вирджиния Рентко

ОСНОВА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Разнообразие клинических состояний крови связано с ее способностью переносить кислород. Наиболее значительные из них включают анемию, уменьшение объема крови и слабый кровоток. Для физиологической компенсации этих состояний часто используется увеличение минутного сердечного выброса для усиления доставки кислорода в ткани. Последнее частично компенсирует уменьшение количества единиц кислорода, переносимого кровью. Клинические признаки анемии, такие как бледность, сонливость и тахикардия, являются отражением нагрузки, связанной как с нарушением доставки кислорода, так и с сердечно-сосудистой реакцией на острую анемию. Прогноз для животного с острой анемией зависит от способно-

сти организма пациента компенсировать данное состояние, а также причины и тяжести основного заболевания, вызвавшего анемию.

Способность переносить кислород эритроцитами перелитой крови спасает в случаях развития тяжелой анемии. Однако лечащих врачей беспокоит проблема ограниченного наличия совместимой крови для переливания. Раствор гемоглобина, переносящий кислород в плазме крови, одобрен Управлением по санитарному надзору за пищевыми продуктами и медикаментами (FDA). Использование раствора с содержанием гемоглобина, переносящего кислород (НВОС), при лечении анемии позволяет доставить в ткани нужное количество кислорода без связанной с этим увеличением нагрузки на сердце.

ХАРАКТЕРИСТИКИ КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩЕГО РАСТВОРА

Оксиглобин (гемоглобин глютамер-200 [бычий] представляет собой сврехочищенный полимеризованный раствор гемоглобина крупного рогатого скота (13 г/дл) в модифицированном молочно-кислом растворе Рингера. Это стерильный раствор для внутривенного введения с физиологическим pH (7,8) и осмотическим давлением (300 мОсм/кг). Вязкость раствора небольшая по сравнению с вязкостью крови: 1,3 по отношению к 3,5 сантипуаз (сз) соответственно. Оксиглобин содержит распределение полимеров гемоглобина со средним молекулярным весом 200 килодальтонов (кД). Менее 5% представляют собой нестабилизированный тетрамер (≤ 65 кД); приблизительно 50% составляют от 65 до 130 кД и более 10% — больше 500 кД. Концентрация метгемоглобина, пассивной формы гемоглобина, составляет более 10%. Он сохраняет стабильность в течение по крайней мере двух лет хранения при температуре от 2 до 30 °C. Оксиглобин не требует подготовки к применению. Его внутрисосудистый период полувыведения зависит от дозы и обычно составляет 30–40 часов при дозе 30 мл/кг у здоровых собак. Гемоглобин будет переносить кислород до тех пор, пока он присутствует в плазме. Более 90% введенной дозы удаляется из организма в течение 5–7 дней после введения. Парциальное давление кислорода (P-50) оксиглобина больше, чем в крови у собак: 38 по отношению к 30 мм рт.ст. соответственно. Увеличение P-50 соответствует большей эффективности выделения кислорода в ткани по отношению к гемоглобину, содержащемуся в эритроцитах. Кривая диссоциации кислорода в оксиглобине является гиперболической по сравнению с сигмовидной формой данной кривой для крови. Процесс полимеризации оксиглобина строго ограничивает структурные изменения в гемоглобине, которые отвечают за сигмовидную форму кривой диссоциации гемоглобина-кислорода в крови (рис. 1).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Повышение содержания кислорода в крови, обеспечиваемое оксиглобином через посредство гемоглобина, содержа-

щегося в плазме крови, эффективно для уменьшения клинических признаков анемии. Оксиглобин прошел испытание в многоцентровом клиническом исследовании на собаках с анемией от умеренной до тяжелой (объем клеточной массы [PCV] от 6 до 23%) вследствие потери крови ($n = 25$), гемолиза ($n = 30$) или недостаточного эритропоэза ($n = 9$). 30 собак были представлены в группу оксиглобина и 34 собаки — в контрольную группу, которая не подвергалась лечению. Животные в обеих группах наблюдались на предмет уменьшения общего гемоглобина или ухудшения физического состояния в момент получения ими дополнительной порции кислорода. При необходимости дополнительной порции кислорода собаки, которых лечили оксиглобином, получали эритроцитарную массу (PRBCs; $n = 1$), а собаки из контрольной группы, не принимавшие лечения, получали оксиглобин ($n = 22$). Успех лечения определялся как недостаток потребности в дополнительной порции кислорода в течение 24 часов. Степень успеха у собак, прошедших лечение (95%), значительно выше, чем у собак в контрольной группе (32%; $\alpha = 0,05$). В общем и целом, такая заметная разница в степени успеха между пролеченными собаками и собаками в контрольной группе наблюдалась независимо от причины возникновения анемии (рис. 2).

ДЕЙСТВИЕ ГЕМОГЛОБИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Присутствие гемоглобина в сыворотке крови вызывает артефактные увеличения или уменьшения результатов биохимических анализов сыворотки крови, в зависимости от типа используемых анализаторов и реактивов. Следовательно, пробы крови на анализ надо брать до инъекций. Интерференция не характерна для гемолиза. Маркировка продукта представляет собой список ценных химических тестов, выполненных анализатором. Перед интерпретацией любого клинического анализа, следует провести тест на присутствие оксиглобина. В общих случаях все анализы, исследованные колориметрическим методом, считаются недействительными. В других методологиях также проявляются некоторые редкие колебания. Некоторые из них продолжаются до

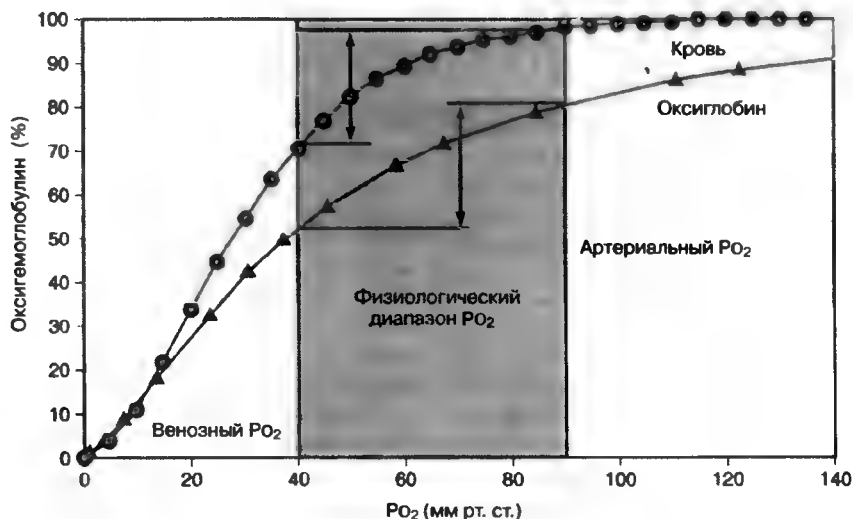


Рис. 1. Кислородные кривые равновесия эритроцитов и оксиглобина, измеренные анализатором Гемокса при 37° C, pH — 7,4. Вертикальные стрелки показывают способности доставки кислорода в физиологических PO₂-пределах

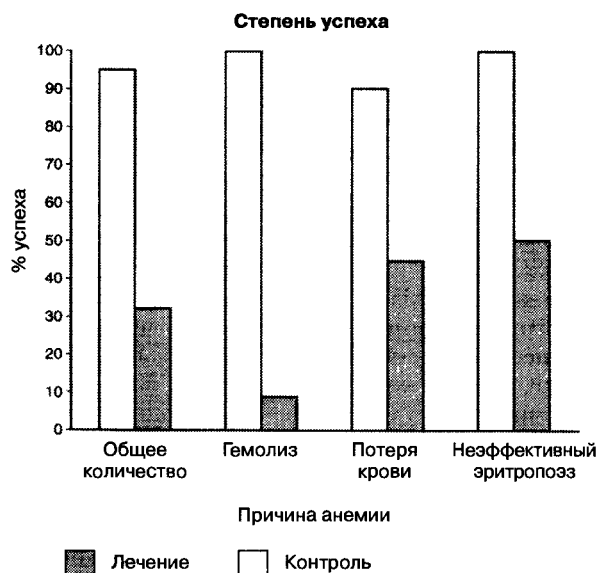


Рис. 2. Степень успеха (%) в лечении собак, прошедших лечение оксиглобином, и собак контрольной группы с признаками анемии, $n = 64$ животных

тех пор, пока оксиглобин не будет выведен из крови. Интерференция не наблюдается при измерении гематологических или коагуляционных параметров, за исключением тех случаев, когда оптические методы используются для измерения протромбинового времени и времени активированного частичного тромбопластина. Необходима тщательная проверка осадка мочи; однако измерения показателей (рН, глюкозы, кетонов, протеина) являются неточными при наличии сильного обесцвечивания мочи.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Лечение оксиглобином сопровождается временным изменением (от желтого до коричневого) слизистых оболочек, склеры, мочи, а иногда и кожи. При рекомендованной дозе 30 мл/кг существует возможность усиленного расширения объема сосудов. В ходе клинических испытаний при введении 10 мл/кг в час собакам с нормоволемией (собакам с нормальным объемом крови в организме) происходит увеличение центрального венозного давления, что иногда вызывает отек легких или другие респираторные признаки перегрузки системы кровообращения. Примерно у одной трети собак, которых лечили оксиглобином, возникает рвота. Примерно у 15% собак отмечались диарея, жар и летальный исход; однако связь с этим оксиглобина или основного заболевания не удалось установить. Подобные данные чаще всего встречаются у собак, которых лечили оксиглобином.

Повторное использование оксиглобина не прошло клинической оценки. Относительно использования оксиглобина у кошек клинических данных у автора нет.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка оксиглобина и связанного с ним НВОС-раствора для применения у человека состояла в проведении предварительных исследований для оценки фармаколо-

гических свойств и токсичности этих растворов. Были проведены полное обменное переливание крови у овец, при геморрагическом шоке — у собак и кошек и оксигенация при опухолях — у крыс.

СРАВНЕНИЕ С КРОВЬЮ

Также было проведено исследование действия НВОС-раствора на организм по сравнению с введением эритроцитов цельной крови. В модели, имитирующей клиническую ситуацию тяжелой потери крови, *Standl с коллегами* (1996) сравнивал действие запасенных аутогенных эритроцитов, свежезаготовленной цельной крови и НВОС-раствора на гемодинамику и оксигенацию тканей скелетной мышцы собак. После изоволемической гемодилюции гематокрита до 20,15 и 10% проводилось введение каждого раствора для увеличения общего гемоглобина в дозе 1 г/дл до тех пор, пока оксигенация тканей не будет восстановлена до основного показателя. Парциальное давление кислорода (P_{O_2}) измерялось с помощью микроэлектродного гистографического метода Эппендорфа. Как и ожидалось, сердечный индекс увеличивался при гемодилюции и соответственно уменьшался во время повторного переливания крови во всех группах. Аналогичным образом во всех группах во время гемодилюции уменьшалась оксигенация тканей, но увеличивалась по-разному во всех группах во время повторного переливания крови ($P < 0,05$). Восстановление оксигенации тканей до основного уровня потребовало 2,5 и 2,0 г/дл заготовленного RBC гемоглобина и свежезаготовленного цельного гемоглобина соответственно. Оксигенация тканей увеличивалась выше основного уровня при введении приблизительно 0,7 г/дл общего гемоглобина в группе, получавшей НВОС-раствор. Полученные данные показывают, что НВОС-раствор обеспечивал более высокое парциальное давление кислорода в ткани на единицу гемоглобина по сравнению с заготовленными или свежезаготовленными RBC после заметной гемодилюции. Данное преимущество имеет клиническую важность при острой гипоксии тканей вследствие не только анемии, но также и других условий кровопотери.

Harringer с коллегами (1992) изучали эффективность НВОС раствора у собак после геморрагического шока (систолическое артериальное давление ≤ 50 мм рт.ст. в течение 60 минут). Для контроля использовались аллогенные PRBCs или 10% человеческий альбумин в сыворотке крови (HSA). Лечение, проводимое с помощью НВОС-раствора, восстанавливало стабильную гемодинамику и корректировало ацидоз наподобие лечения с помощью PRBCs. Перенос кислорода обеспечивался на более высоком уровне, чем у собак, принимавших лечение HSA. НВОС-раствор восстанавливал объем крови без возникновения сердечно-легочного коллапса, бронхоспазма, легочно-сосудистого спазма и других значительных сердечно-сосудистых нарушений.

Волтон (*Walton, 1996*) провел исследование действия НВОС-раствора, аутогенной цельной крови или 6%-ного гидроксипропилового крахмала (HES) на кошках при их лечении после геморрагического шока (в среднем артериальное давление 40 мм рт.ст. в течение 60 минут). НВОС-раствор и аутогенная кровь оказались равным образом эффективными при восстановлении перемен-

ных переноса кислорода, включая частоту сердечных сокращений, артериальное и венозное содержание кислорода, удаление кислорода и газов из крови. Сердечно-сосудистые параметры, такие как артериальное давление и легочное артериальное давление, возвращались к нормальным параметрам у кошек, которым вводили цельную кровь или HBOC-раствором. Периферическая перфузия также улучшалась одинаково в этих группах, о чем можно было судить по увеличению артериального рН и уменьшению уровня лактата в крови. Лечение при помощи HES приводило к восстановлению кровяного давления, но параметры переноса кислорода оставались пониженными. Данное исследование показало, что все три раствора восстанавливали кровяное давление, но лишь цельная кровь и HBOC-раствор успешно нормализовали перенос кислорода.

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ

В настоящее время проходит исследование расширенного клинического применения HBOC-раствора. Экспериментальные исследования дают обоснование для клинического применения. Однако необходимы дополнительные клинические данные для оценки пользы HBOC-раствора в различных клинических ситуациях. Его применение у собак обусловлено возможностью мгновенного переноса кислорода. Эта важная клиническая потребность обеспечивается за счет раствора, который хорошо хранится и доставляет кислород без необходимости проведения пробы на совместимость и определения группы крови.

Литература

- Callas DD, Clark TL, Moriera PL, et al: In vitro effects of a novel hemoglobin-based oxygen carrier on the routine chemistry, therapeutic drug, coagulation, hematology, and blood bank assays. Clin Chem 43:1744, 1997.
This study reports how the presence of an HBOC solution in serum interfered with a variety of clinical assays.

- Harringer W, Hodakowski GT, Svizzero, et al: Acute effects of massive transfusion of bovine hemoglobin blood substitute in a canine model of hemorrhagic shock. Eur J Cardiothorac Surg 6:649, 1992.
This study describes the effectiveness of an HBOC solution in resuscitation after major blood loss in dogs.
- Moreira PL, Lansden CC, Clark TL, et al: Effect of Hemopure® on the performance of Ektachem and Hitachi clinical analyzers. Clin Chem 43:1790, 1997.
This technical brief describes the effects of an HBOC solution on serum chemistry tests with two commonly used analyzers.
- Rentko VT, Wohl J, Murtaugh R, et al: A clinical trial of a hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC) fluid in the treatment of anemia in dogs. J Vet Intern Med 10:177, 1996.
This abstract reports the efficacy and safety of an HBOC solution in a clinical trial in anemic dogs.
- Standl T, Horn P, Wilhelm S, et al: Bovine hemoglobin is more potent than autologous red blood cells in restoring muscular tissue oxygenation after profound isovolaemic hemodilution in dogs. Can J Anaesth 43:714, 1996.
This report compares the effects of stored RBC, fresh blood, and an HBOC solution on hemodynamics and tissue oxygenation in dogs.
- Teicher BA, Holden SA, Menon K, et al: Effect of hemoglobin solution on the response to intracranial and subcutaneous 9L tumors to antitumor alkylating agents. Cancer Chemother Pharmacol 33:7, 1993a.
This report examined the effects of increasing the oxygenation of a solid tumor on the response of the tumor to alkylating agents.
- Teicher BA, Schwartz GN, Sotomayor EA, et al: Oxygenation of tumors by a hemoglobin solution. J Cancer Res Clin Oncol 120:85, 1993b.
This study evaluated the oxygen tensions of solid tumors in response to the administration of an HBOC solution while the subject was breathing various compositions of oxygen.
- Vlahakes GJ, Lee R, Jacobs EE, et al: Hemodynamic effects and oxygen transport properties of a new blood substitute in a model of massive blood replacement. Eur J Cardiothorac Surg 100:379, 1989.
This report describes an exchange transfusion with an HBOC solution in awake sheep to a hematocrit of 3%.
- Walton RS: Polymerized hemoglobin versus hydroxyethyl starch in an experimental model of feline hemorrhagic shock. Proceedings of the 5th IVECC Symposium, 1996.
This abstract reports the efficacy of an HBOC solution in resuscitation from hemorrhagic shock in cats.

Диагностика и лечение иммуноопосредованной гемолитической анемии

ЭЛЛЕН МИЛЛЕР

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия (ИМНА) является гематологическим заболеванием у собак и кошек, угрожающим их жизни. Эритроциты разрушаются при помощи гиперчувствительной реакции типа II, которая ведет к внесосудистому или внутрисосудистому гемолизу. Внесосудистый или внутрисосудистый гемолиз имеет место, когда эритроциты иммуноглобулина или покрытые комплементом эритро-

циты удаляются фагоцитными клетками из системы моноядерных фагоцитов. Если эритроциты покрыты достаточным количеством молекул иммуноглобулина G (IgG) или M (IgM) для фиксации комплемента, может произойти внутрисосудистый гемолиз. У 10–20% собак с ИМНА отмечается эта внутрисосудистая форма.

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия была систематизирована несколькими путями. Один

из методов классификации подтипов ИМНА основан на этиологии. Первичная ИМНА является аутоиммунной реакцией против эритроцитов. Считается, что большинство собак с ИМНА имеют эту форму заболевания, поскольку невозможно определить основную этиологию. При вторичной ИМНА эритроциты разрушаются как невинные свидетели иммунной реакции против какого-то чужеродного протеина, приросшего к поверхности эритроцитов. В этой форме не существует настоящих аутоантител. Обычно пусковой протектин является результатом вирусной или бактериальной инфекции, введения лекарственного препарата или неопластических процессов. Вторичная ИМНА является наиболее распространенной формой данного заболевания у кошек.

Второй метод классификации основан на типе антител, вызывающих гемолиз. Заболевание класса I возникает из антител, называемых внутрисолевыми специфическими агглютинидами, способными вызывать аутоагглютинацию эритроцитов. В клиническом отношении данный класс определяется положительной реакцией агглютинации на предметном стекле. ИМНА класса II возникает в результате антител, которые способны фиксировать комплемент и вызывать внутрисосудистый гемолиз. Эти антитела обычно бывают IgM класса, но могут быть и класса IgG. Классы I и II являются наиболее тяжелыми формами ИМНА. Класс III ИМНА является наиболее распространенной формой ИМНА у собак и возникает в результате появления антител, которые вызывают внесосудистый гемолиз. Данное антитело обнаруживается только с помощью прямого теста Кумбса. Классы с I по III вызываются антителами, реагирующими на тепло, которые оказывают действие на температуру тела. Эти антитела являются более распространенными, чем формы антител данного заболевания, реагирующие на холод. ИМНА класса IV вызывается агглютинирующими антителами, реагирующими на холод, в то время как заболевание класса V вызывается внутрисосудистыми гемолизинами, реагирующими на холод.

Исследование, проведенное *Barker с коллегами (1991)*, пролило свет на аутоантигены эритроцитов, которые могли отвечать за ИМНА у собак. С помощью метода иммунопреципитации с использованием антиэритроцитарных аутоантител, полученных от собак с ИМНА, было выделено семь отчетливых аутоантигенов эритроцитов. Предполагается, что эти аутоантигены могут быть гликофоридами (гликопротеины, которые являются носителями антигенов группы крови у людей) или могут быть эквивалентом резусного антигена у собак, гликопротеиновым комплексом, необходимым для поддержания жизнеспособности эритроцитов. Идентификация аутоантигенов и аутоантител является важным шагом по направлению к нашему пониманию ИМНА и в конечном итоге — получению терапевтического контроля над заболеванием.

Важно понять, что гемолитическая анемия вызывается не только иммунологическими механизмами. Другие заболевания, лекарственные препараты и токсины, вызывающие гемолитическую анемию, приведены в таблице 1. Диагностический подход к пациенту с гемолитической анемией должен быть адресован и другим возможным этиологиям.

Таблица 1. Причины гемолитической анемии у собак и кошек

Наследственные причины

Дефицит пируваткиназы
Дефицит фосфофруктокиназы
Хондродисплазия/анемия

Несфероцитическая гемолитическая анемия

Иммуно-опосредованные причины (первичные)

Первичная (идиопатическая) ИМНА
ИМНА, вызванная системной красной волчанкой
Неонатальный изосеритроцитоз
Несовместимые переливания крови

Метаболические причины

Гипофосфатемия
Неопластические причины
Микроангиопатическая анемия, вызванная гемангиосаркомой или лимфосаркомой

Инфекционные причины

Babesia canis
Babesia gibsoni
Haemobartonella canis
Haemobartonella felis
Dirofilaria immitis
Бактериальный эндокардит
Вирус лейкемии кошек
Лептоспироз
Cytauxzoon felis
Ehrlichia canis

Причины, связанные с действием токсинов или лекарственных препаратов

Интоксикация
- после потребления лука
- цинком
- метиленовым синим
- медью
- пропильтиоурацилом
- метимазолом
- сульфанильными препаратами
- пенициллинами и цефалоспоридами
- хинидином

ДИАГНОСТИКА ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У СОБАК

Клиническая презентация

Иммуноопосредованная гемолитическая анемия является заболеванием, которым болеют собаки пожилого возраста (средний возраст больных собак равен примерно 6,5 годам). Хотя могут заболеть собаки любой породы, кокер спаниель, английский спрингер спаниель, колли, пудель, староанглийская овчарка и ирландский сеттер болеют чаще всего. Больше всего ИМНА наблюдается у сук. Среди собак моложе 1 года наиболее часто в ряду заболевших представлены кобели.

Клинические признаки

В таблице 2 суммированы исторические и физические нарушения у собак с ИМНА. Клинические признаки, связанные с ИМНА, являются отражением воспалительной реакции и возникшей в результате нее анемии. Начало ИМНА может быть острым или она может развиваться постепенно. Наиболее распространенными признаками являются сонливость, угнетение и анорексия. Иногда бывают рвота и диарея. Внезапные коллапсы или обмороки менее распространены. Владелец может заметить изменение цвета мочи. Чаще всего причиной этого является содержание билирубина, но иногда моча бывает темно-красного цвета, что говорит о внутрисосудистой форме заболевания. У некоторых собак могут быть признаки нарушения дыхания. *Klag с коллегами (1993)* отмечали сезонный характер возникновения заболевания. Наиболее часто ИМНА воз-

Таблица 2. Часто встречающиеся клинические признаки у 42 собак с ИМНА

Клинические признаки	Процент больных собак
Анорексия	90
Сонливость	86
Анемия	76
Слабость	67
Иктеричность	50
Тахикардия	33
Гепатоспленомегалия	25

Приведено в сокращении из статьи Клэга А.Р., Джиджера Нью Шофера Ф.С.: Идиопатическая иммуно-опосредованная гемолитическая анемия у собак: 42 случая (1986–1990). Американский журнал ветеринарной медицинской ассоциации 202:783, 1993, с разрешения.

никает в весенние и летние месяцы, и примерно 40% пациентов болеют в мае и июне. В ходе дополнительного исследования было обнаружено, что 26% собакам была проведена вакцинация в течение месяца до постановки диагноза ИМНА, что говорит о возможной взаимосвязи между вакцинацией и развитием ИМНА.

Данные физической проверки включают истеричность, угнетение и слабость. Примерно в одной трети случаев у собак присутствует тахикардия. Периодически отмечаются сердечные шумы в результате тяжелой анемии или основного сердечного заболевания. При пальпации живота часто отмечается гепатоспленомегалия. Шерстный покров в области промежности или вокруг пениса может быть окрашен вследствие присутствия билирубина или гемоглобина в моче. Петехиальные кровоизлияния могут наблюдаться на слизистых оболочках и на кожном покрове у животных с сопутствующей тромбоцитопенией или васкулитом. Иногда отмечаются лимфаденопатия.

Результаты лабораторных анализов

Типичные результаты лабораторных тестов приведены в таблице 3. В клиническом анализе крови отражается анемия, которая может быть от умеренной до сильной. Гематокритное число (PCVs) может достигать до 6%. 50% собак с ИМНА имеют нерегенеративную анемию, основанную на индексе ретикулоцитов. Морфология эритроцитов имеет важное значение для диагностики ИМНА. Сфероцитоз является распространенным, но не специфическим явлением у собак с ИМНА. Сфероциты представляют собой небольшие плотные эритроциты с пониженной способностью к деформации. Они образуются, когда макрофаги удаляют часть оболочки эритроцита, покрытой антигеном и/или комплементом. Сфероцитоз представляет собой основной иммунный механизм, но не дает указания на то, является ли этиология первичной или вторичной. У некоторых пород собак сфероцитоз может быть наследственным. Полихромазия, анизоцитоз и эритроциты с ядрами присутствуют в мазках крови, взятых у собак с соответствующей регенеративной реакцией. Кроме того, у собак с тяжелой регенеративной анемией распространен макроцитоз. В мазках крови, взятых у некоторых собак с ИМНА, под микроскопом отмечается аутоагглютинация. Эритроциты скапливаются вследствие покрытия антигенами и имеют вид гроздей винограда.

Общая численность лейкоцитов может быть от низкой до очень высокой. В результате антигено-опосредованной нейтропении, сепсиса или уменьшения образования

Таблица 3. Лабораторные данные, полученные от 17 собак с ИМНА

Лабораторные данные	Средние данные	Диапазон
Гематокритное число (в %)	15,7 (6,3)	6–35
MCV (fl)	78,4 (11,9)	60–129
Число ретикулоцитов ($\times 10^3$ /мкл)	173,7 (188,6)	0–1,102,5
WBC ($\times 10^3$ /мкл)	31,0 (21,1)	5,4–109,5
Число тромбоцитов ($\times 10^3$ /мкл)	185 (170)	1–922
Число тромбоцитов ($\times 10^3$ /мкл)	185 (170)	1–922
Билирубин (мг/дл)	7,2 (13,2)	0,01–63,6
BUN (мг/дл)	31,5 (23,4)	8–85
Креатинин (мг/дл)	0,78 (0,36)	0,3–1,6
Глюкоза (мг/дл)	94,5 (26,2)	37–128
Кальций (мг/дл)	9,0 (0,6)	8,1–10,4
Фосфор (мг/дл)	5,0 (1,6)	3,2–9
ALP (ЕД/л)	792,2 (1,344,2)	21–5,570
ALT (ЕД/л)	132,2 (251,8)	20–1,072
Альбумины (г/дл)	3,03 (0,48)	2,3–3,8
Глобулины (г/дл)	2,99 (0,86)	2,1–6
ТСО ₂ (мЭкв/л)	14,7 (4,1)	7,2–21,8

ALP — щелочная фосфатаза; ALT — аланинаминотрансфераза; BUN — азот мочевины крови; MCV — средний объем эритроцитов; ТСО₂ — общее количество диоксида углерода; WBC — лейкоциты

костного мозга может возникнуть лейкопения. Очень высокая численность лейкоцитов (до 100000/мкл) бывает из-за воспалительной реакции, цитокинов, которые действуют как колониестимулирующие факторы для различных последовательностей клеток и общая активация костного мозга на фоне анемии.

Тромбоцитопения является сопутствующим заболеванием, которое наблюдается примерно у 70% собак с ИМНА. Тромбоцитопения может быть результатом иммуноопосредованного разрушения тромбоцитов или изнуряющих процессов, таких как сепсис или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (см. следующие статьи).

Аутоагглютинация считается отличительной чертой ИМНА класса I и отвергает необходимость в прямом тесте Кумбса. В ретроспективном исследовании, проведенном автором на 105 случаях ИМНА у собак, у 70 из 73 собак анализы крови на агглютинацию были положительными. Эритроциты, покрытые высокими титрами теплых антител и комплемента, могут агглютинировать спонтанно. Чтобы убедиться, что данная агглютинация является настоящей аутоагглютинацией, а не результатом образования неустойчивых агрегатов эритроцитов, одну каплю EDTA(этилендиаминтетрауксусная кислота)-антикоагулированной крови помещают вместе с одной или двумя каплями физиологического раствора на предметном стекле микроскопа. Стекло слегка наклоняют для смешивания крови с раствором, и при наличии агглютинации можно поставить предположительный диагноз ИМНА. Данный анализ дает информацию, аналогичную тесту Кумбса, и не является специфическим для ИМНА (см. ниже).

Не выявлено последовательных нарушений в биохимии сыворотки крови, которые помогли бы диагностике ИМНА. Биохимические параметры сыворотки крови обычно показывают наличие гемолиза, дегидратации и гипоксического разрушения органов. Более чем у двух третей собак с ИМНА наблюдается повышенное содержание билирубина. Обнаруживаются различные концентрации конъюгированного и неконъюгированного били-

рубина. У пациентов с тяжелым поражением может наблюдаться преренальная азотемия. Азотемия, возникающая вследствие острой почечной недостаточности, встречается редко, но может быть результатом почечной ишемии, коагулопатии потребления, сепсиса и гемоглобиновой (пигментной) нефропатии. Увеличение печеночной трансаминазы в сыворотке крови от слабого до умеренного является следствием гипоксии гепатоцитов. Количество щелочной фосфатазы в сыворотке крови может быть увеличено по причине холестаза из гиперплазии системы моноядерных фагоцитов или экстрамедуллярного гемопоэза внутри печени. Низкая общая концентрация углеродного диоксида (TCO_2) или бикарбоната в сыворотке крови могут быть отражением возможного молочного ацидоза, связанного с уменьшением доставки кислорода в ткани. Периодически наблюдается гиперглобулинемия, которая может говорить о наличии воспаления.

При анализе мочи наиболее характерной является билирубинурия. У собак с внутрисосудистым гемолизом гемоглобинурия проявляется в темно-красном окрашивании мочи, которое сохраняется после центрифугирования. Дополнительные нарушения включают протеинурию, гематурию и цилиндррию. Бактериурия и пиурия являются показателями сопутствующей инфекции мочевыводящих путей. Любые признаки инфекции мочевыводящих путей требуют дополнительного обследования, так как бактериальный эндокардит может привести к инфекции мочевыводящих путей и вторичной ИМНА. Моча обычно бывает концентрированной при дегидратации организма собаки. Однако удельный вес мочи может быть изостенурическим при наличии острой или хронической почечной недостаточности.

Прямой тест Кумбса

Прямой тест Кумбса определяет наличие антител и/или комплемента на поверхности эритроцитов. Этот тест должен проводиться при температуре 37°C и 4°C для определения антител, которые реагируют на тепло и на холод. Реагенты Кумбса представляют собой *видоспецифические* сыворотки против IgG и IgM у собак и составной части C3-комплемента. Лучше всего при данном анализе использовать отдельно взятые сыворотки; однако некоторые лаборатории используют комбинированные сыворотки, что дает положительный результат теста, если один из трех иммунных факторов (IgG, IgM или C3) присутствуют на поверхности эритроцитов. Большинство собак с ИМНА имеют IgG или IgG и C3 на поверхности эритроцитов. Можно ожидать, что внутрисосудистая ИМНА будет IgM-опосредованной из-за эффективности фиксации IgM-комплемента. Собаки с положительным результатом прямого теста Кумбса, основанного на C3, с наибольшей вероятностью будут иметь другие заболевания кроме ИМНА.

Результат теста Кумбса бывает положительным у 35–60% собак с ИМНА. Ложноотрицательные результаты могут быть следствием первичного лечения, использования слабых сывороток, слишком сильных сывороток (эффект проагглютинационной зоны), ремиссии заболевания и наличия малых количеств аутоантител эритроцитов, ниже порога обнаружения. Ложноотрицательные результаты теста могут быть вызваны состояниями сопутствующих заболеваний, такими как неоплазия, гемо-

бартонеллез, бабезиоз, бактериальными инфекциями; введением определенных лекарственных препаратов; предшествующим переливанием крови; неправильным приготовлением сывороток и неспецифической адсорбцией протеинов сыворотки крови на поврежденных эритроцитах. При интерпретации результатов теста необходимо иметь в виду конкретного пациента и понять, что положительный результат теста соответствует ИМНА, но не диагностирует ее.

Дополнительные диагностические тесты

Анализ газов в артериальной крови имеет важное значение для собак, страдающих одышкой. Глубокая гипоксемия, сопровождающаяся нормокапнией и нормальным кислотным равновесием, говорит о легочной тромбоэмболии. У этих собак заметно увеличен вычисленный альвеолярный артериальный кислородный градиент.

У собак с ИМНА может наблюдаться нарушение коагуляционных параметров. Увеличение активированного времени свертывания крови, однофазного протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и продуктов расщепления фибрина может быть показателем коагулопатии потребления (DIC). Время кровотечения из внутритротоковых слизистых оболочек должно быть нормальным, если у собаки нет тромбоцитопении или сопутствующего заболевания Виллебранда. В случаях с DIC уровень антитромбина III может быть понижен.

Может оказаться полезным исследование костного мозга, особенно в случаях слабой регенеративной реакции. Оценка материала, полученного путем аспирации костного мозга, у большинства собак с ИМНА свидетельствует об эритроидной или распространенной гиперплазии костного мозга. Периодически наблюдается эритрофагоцитоз, который может быть показателем иммуноопосредованного разрушения эритроцитов внутри костного мозга. Также может наблюдаться гипоплазия эритроцитов или эритроидное прекращение созревания эритроцитов. В исследовании нерегенеративной ИМНА, проведенном *Jonas с коллегами (1987)*, было произведено изучение костного мозга у шести собак. Прекращение созревания имело место на стадиях развития эритроцитов от ортохромного эритробласта до базофильного макроэритробласта у пяти из шести собак. Авторы пришли к выводу, что стадия прекращения созревания со всей вероятностью определялась целевым эритроцитным аутоантигеном. Обычная экспрессия антигенов на зрелых эритроцитах и предшественниках эритроцитов определяет, какие клетки являются разрушенными. Кроме того, авторы сделали предположение, что показатели сыворотки крови, имеющие у собак с ИМНА, оказывают подавляющее действие на эритропоэз.

Некоторым животным с ИМНА стоит сделать рентгеновские снимки грудной клетки и брюшной полости. Рентгеновские снимки грудной клетки помогают исключить основные заболевания, такие как неоплазия и инфекции, вызванные вторичной ИМНА. Регулярная рентгенография также позволит обнаружить данные легочной тромбоэмболии у собак, страдающих одышкой или гипоксемией. Наиболее часто отмечается явно выраженный промежуточный вариант, однако также могут наблюдаться фрагментарный альвеолярный вариант и пле-

вальный выпот (*Klein et al., 1989*). Гепатоспленомегалия может быть обнаружена при помощи рентгеновских снимков брюшной полости. Кроме того, рентгенологическое или ультразвуковое исследование позволяют получить данные о неоплазии органов брюшной полости, инородных телах в желудке и других заболеваниях органов брюшной полости.

У собак с ИМНА и предполагаемой легочной тромбоэмболией с помощью ядерной сцинтиграфии можно установить плевральный выпот. Этот метод обнаружения тромбоэмболии наиболее точный, хотя обычно недоступный. Неравномерное распределение альбумина, меченого радиоактивным изотопом, сочетается с сосудистой обструкцией тромбоэмболами.

ДИАГНОСТИКА ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У КОШЕК

Как уже отмечалось, первичная ИМНА у кошек встречается чрезвычайно редко. Частота возникновения сопутствующих заболеваний, в особенности вирусной лейкемии кошек и бартонелла-инфекции кошек, должны подсказать врачу поиск основной причины заболевания. При наличии истинной ИМНА у кошек возраст начала заболевания и клинические признаки аналогичны таковым у собак. Наиболее часто болеют кастрированные коты. Гемограммы нарушения у кошек с ИМНА различны, демонстрируя регенеративную или нерегенеративную анемию. При наличии ретикулоцитоза он бывает от слабого до умеренного. Сфероциты редко обнаруживаются из-за трудности выделения этих клеток из обычно небольших эритроцитов кошек. Число лейкоцитов, как правило, бывает в пределах нормы. У некоторых кошек может отмечаться тромбоцитопения. Может иметь место агглютинация эритроцитов, но она не свидетельствует о наличии ИМНА у кошек. По опыту автора, у большинства кошек с агглютинацией бывает положительный тест на вирус лейкемии кошек в периферической крови или костном мозге. Тест Кумбса, использующий кошачьи реагенты, может помочь при диагностике ИМНА у кошек; однако как и у собак, результаты должны интерпретироваться с осторожностью. Ложноположительные результаты могут иметь место при вирусе лейкемии кошек, гемобартонелла-инфекции кошек, вирусе инфекционного перитонита кошек, миелопролиферативных заболеваниях, других неопластических заболеваниях и хронических бактериальных инфекциях. В одном исследовании у 40% здоровых кошек результаты теста Кумбса были слабоположительными. Очень мало известно о первичной ИМНА у кошек, ее диагностике, лечении и прогнозе из-за малого количества сообщений о ней в ветеринарии.

ЛЕЧЕНИЕ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Лечение собак с ИМНА является как поддерживающим, так и специфическим для данного заболевания. Поддерживающее лечение необходимо для пациентов с тяжелой ИМНА, например, при внутрисосудистой или аутоагглютинирующей формах данного заболевания. Клинические исследования в поддержку применения конкретного лечения не проводились. Следовательно, подход к лечению зависит от лечащего врача.

Поддерживающий уход

Поддерживающий уход прежде всего состоит в обеспечении гидратации, кислотного равновесия и перфузии из органов. Кроме того, пациентам с внутрисосудистым гемолизом показан диурез для предотвращения нефроза гемоглобина. Хотя роль свободного гемоглобина в качестве нефротоксина противоречива, по опыту автора, значительное число собак с внутрисосудистой ИМНА имеют лабораторные данные, свидетельствующие об острой почечной недостаточности, и данные некропсии, указывающие на гемоглобинный (пигментный) нефроз. Полезно подкожное введение раствора; однако это противопоказано собакам с тяжелой тромбоцитопенией из-за риска подкожного кровоизлияния. Рекомендуется катетеризация периферической вены, но это фактор риска для развития легочной тромбоэмболии. Катетеризация яремной вены неблагоприятна из-за возможной коагулопатии, как геморрагического, так и гиперкоагулируемого состояний.

Крайне важно соблюдать асептические условия и использовать латексные перчатки при уходе за собаками с ИМНА. Иммуносупрессивное лечение увеличивает риск сепсиса у таких пациентов. Хотя нет необходимости в профилактическом лечении антибиотиками, обязательна регулярная проверка на наличие сепсиса. У собаки, которую лечили иммуносупрессивными дозами глюкокортикоидов, едва ли возможна лихорадка, поэтому температура тела не является точным средством диагностики сепсиса.

Собак нужно выводить на прогулку для совершения естественных нужд по возможности несколько раз в день, чтобы свести к минимуму задержку мочи и возможность инфекции мочевыводящих путей. В вольере должна быть мягкая подушка, чтобы не образовывались пролежни.

Особое лечение показано пациентам с рвотой вследствие ИМНА или иммуносупрессивной терапии. Язвы желудка и кишечника можно избежать, если начать заблаговременно принимать гистамин, H_2 -блокаторы или аналоги простагландина. Для устранения рвоты могут понадобиться противорвотные средства, такие как метоклопрамид.

Переливание крови

Переливание крови у собак с ИМНА связано с большим риском. Хотя противопоказаний для переливания крови не бывает, иногда риск переливания перевешивает пользу. Наличие у пациента аутоантител сокращает срок жизни перелитых эритроцитов, уменьшая пользу от переливания. В редких случаях переливание крови ухудшает гемолиз и приводит к ухудшению клинического состояния пациента. Переливание крови подавляет эритропоэтическую реакцию пациента, продлевая срок восстановления эритроцитов. Предполагается, что переливание крови увеличивает риск легочной тромбоэмболии у собак с ИМНА. Данный риск настолько значителен, что многие собаки с ИМНА, у которых развивается легочная тромболия, умирают.

Исследование, проводимое перед переливанием крови — например, перекрестная проба — с трудом поддается интерпретации из-за наличия аутоагглютинации. Как правило, аутоконтроль (плазмы пациента с промытыми

эритроцитами пациента) должен использоваться наряду с более или менее значительными перекрестными пробами. Если перекрестные пробы агглютинируют больше, чем позволяет аутоконтроль, пациент и донор имеют несовместимые группы крови. При наличии аутоагглютинации в одинаковой степени во всех трех пробах данный анализ не поддается интерпретации.

Важен правильный выбор пациента; не существует точного гематокритного числа (PCV), которое является показанием для переливания крови. Потребность пациента в переливании крови определяется клинической оценкой лабораторных параметров и клиническими признаками, характерными для анемии. Частая оценка PCV важна для определения направления (вверх или вниз) и темпов изменений. За пациентами, подвергавшимися тяжелому быстрому гемолизу, необходимо более пристальное наблюдение. При стабильности PCV переливание крови не оправдано. Клинические показатели, такие как отношение пациента, переносимость нагрузки, интенсивность дыхания и частота сердечных сокращений, могут служить показателями необходимости переливания крови. В общих случаях, если собака не подвержена нагрузкам, переливание крови не обязательно. Однако оно показано при сильной слабости или притуплении чувствительности, расстройстве дыхания вследствие анемии и сердечной аритмии.

Если переливание крови показано, при выборе наилучшего продукта крови необходимо принять во внимание клиническое состояние собаки. В общих случаях, если у пациента не определялась группа крови, надо использовать кровь доноров из DEA 1.1- и 1.2-. Если эритроциты являются единственной составной частью крови, необходимой для пациента, можно использовать свежую эритроцитную массу для уменьшения риска реакций переливания крови на протенины плазмы, присутствующие в цельной крови. Реципиенту гораздо полезнее свежезаготовленный компонент крови. Хранение продуктов крови ведет к старению эритроцитов, которые удаляются из кровообращения моноядерной фагоцитной системы реципиента и, следовательно, не доступны для пациента. Если у собаки присутствует коагулопатия, например, синдром ДВС в сочетании с анемией, может понадобиться свежезаготовленная цельная кровь или эритроцитная масса и свежезамороженная плазма. Введение продуктов крови должно производиться с осторожностью (0,5–1,0 мл/кг в час в течение первых 30 минут), и необходимо тщательное наблюдение за пациентом на наличие реакции на переливание крови. При отсутствии реакции скорость вливания можно увеличить, так, чтобы влить всю кровь в течение последующих 4 часов. В ситуациях, представляющих угрозу для жизни, кровь нужно вводить со скоростью 20–80 мл/кг в час. При ослаблении у животного сердечно-сосудистой функции скорость переливания крови не должна превышать 4 мл/кг в час. Для пациентов, которым требуется повышенное количество кислорода в ткани, можно также предложить недавно одобренные растворы гемоглобина (см. предыдущую статью).

Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды являются главным средством лечения большинства собак с иммуноопосредованной гемолити-

ческой анемией (ИМНА) и, возможно, единственными препаратами, применяемыми для лечения этого заболевания. Главное терапевтическое действие глюкокортикоидов при ИМНА заключается в уменьшении Fc рецептор-опосредованного разрушения эритроцитов внутри моноядерной системы фагоцитов. Глюкокортикоиды также подавляют активацию комплемента и снижают количество цитокинов в кровообращении, уменьшая таким образом амплификацию иммунной реакции. Несмотря на множество споров по поводу того, какие глюкокортикоиды надо использовать, не было клинических испытаний в пользу того или иного глюкокортикоида. Некоторые авторы предлагают применять вначале дексаметазон, особенно для собак с тяжелой анемией; однако в одном ретроспективном исследовании, проведенном на 105 собаках, принимавших лечение в Государственном университете Колорадо, не была документально установлена явная польза данного препарата. Преднизон или преднизолон ацетат рекомендуются в иммуносупрессивных дозах от 1 до 2 мг/кг два раза в день перорально или в виде инъекций соответственно. Эту дозу применяют до тех пор, пока у пациента не будет заметно клиническое улучшение (увеличение PCV) по крайней мере в течение 5–7 дней. После этого дозу следует сокращать на 25–50% через каждые 4 недели, если клинический анализ крови показывает достижение ремиссии. Если в какой-то момент появятся признаки рецидива, такие как возвращение аутоагглютинации или уменьшение PCV, дозу преднизона увеличивают до следующего уровня, а следующие дозы постепенно снижают. При тяжелых рецидивах может потребоваться вначале дать иммуносупрессивную дозу. Когда доза преднизона уменьшится до 0,5 мг/кг в день, после следующей ежемесячной проверки по достижении ремиссии можно начать давать препарат через день. Несмотря на то, что клинические испытания, оценивающие необходимость пожизненного лечения, еще неведены до конца, рецидивы ИМНА все же имеют место. У некоторых пациентов они с трудом поддаются контролю.

Цитотоксические препараты

В тяжелых случаях ИМНА (внутрисосудистой или аутоагглютинирующей) или в случаях, когда применение одних глюкокортикоидов не помогает, может понадобиться добавление цитотоксических препаратов. В таких ситуациях циклофосфамид и азатиоприн применялись отдельно или вместе друг с другом. Хотя механизм действия этих двух препаратов различен, конечный результат состоит в подавлении Т-клеток зависимых реакций В-клеток, уменьшая численность лимфоцитов для иммунных реакций и число образованных аутоантител. Циклофосфамид также подавляет функцию нейтрофилов и макрофагов. Исследования, проведенные на лабораторных животных и *in vitro*, говорят о наличии латентного периода между началом введения данных препаратов и их действием. Более того, время начала их действия на организм собаки неизвестно. Было доказано, что циклофосфамид является более эффективным против гуморальной иммунной реакции, особенно при IgM-опосредованном заболевании, а азатиоприн более эффективен при клеточных заболеваниях. Роль аутоантител в патогенезе ИМНА и роль IgM во внутрисосудистой форме заболевания поддерживают применение циклофосфамида в

лечении ИМНА. Однако в ходе недавно проведенного ретроспективного исследования не удалось доказать пользу лечения циклофосфамидом в сочетании с преднизолоном при лечении внесосудистой ИМНА.

Циклофосфамид (Цитоксан, *Bristol-Myers Squibb*) принимают в дозе 50 мг/м² в течение 4 дней подряд каждой недели лечения. Его следует давать по утрам, и собаке надо дать возможность помочиться несколько раз перед сном во избежание геморрагического цистита. Диурез, вызываемый преднизолоном, имеет защитную функцию и также понижает концентрацию токсичных метаболитов в моче. Циклофосфамид продолжают давать систематически, до тех пор пока дозу преднизона не начнут уменьшать и вводить его через день. В это время, если данные клинического анализа крови свидетельствуют о том, что заболевание находится в стадии ремиссии, можно прекратить вводить циклофосфамид. Побочные эффекты циклофосфамида включают расстройства желудочно-кишечного тракта, супрессию костного мозга, ухудшение роста шерсти и геморрагический цистит.

Доза азатиоприна (Имуран, *Glaxo Wellcome*) составляет 2 мг/кг, вводимых ежедневно или через день. Если азатиоприн применяется вместо циклофосфамида, его можно прекратить принимать аналогичным образом. Когда преднизон начинают вводить через день, азатиоприн можно давать в те дни, когда не дается преднизон. Если в течение 4 недель сохраняется ремиссия, можно прекратить вводить азатиоприн. Если у собаки повышенная чувствительность к побочным эффектам глюкокортикоидов, азатиоприн можно давать через день до достижения ремиссии. Побочные эффекты азатиоприна включают расстройства желудочно-кишечного тракта, супрессию костного мозга, ухудшение роста шерсти и панкреатит.

Даназол

Даназол (Данокрин, *Sanofi Winthrop Pharmaceuticals*), растворенный андроген, используемый при лечении ИМНА и иммуноопосредованной тромбоцитопении у людей, был рекомендован для лечения ИМНА у собак. Даназол уменьшает реакцию связывания аутоантител и комплемента с тромбоцитами и эритроцитами у людей (*Ahn et al., 1985*). Дозировка может составлять от 5 мг/кг перорально два раза в день ежедневно до 4 мг/кг перорально три раза в день. Автор недавно завершил двойное клиническое исследование слепым методом по применению даназола у собак с ИМНА. Восемнадцать собак с внесосудистой ИМНА были разделены на две группы — группу, в которой проводилось лечение (преднизон, азатиоприн и даназол), и контрольную группу (преднизон, азатиоприн и плацебо). Ни в одной из групп не было разницы в продолжительности жизни. Данное исследование показало, что даназол не давал никаких преимуществ по сравнению с обычным лечением; однако он может иметь значение для продолжительного ослабления ИМНА.

Циклоспорин А

Циклоспорин А является мощным иммуно-супрессивным препаратом, направленным на клеточно-опосредованные иммунные реакции. Циклоспорин А блокирует экспрессию интерлейкина-2 и генов интерферона гамма внутри Т-лимфоцитов, блокируя таким образом амплификацию иммунной реакции на решающей стадии при

Т-клеточной активации. Такое действие приводит к подавлению клеточно-опосредованного иммунитета и уменьшению выработки антител Т-клеточно-зависимыми В-клеточными механизмами. Циклоспорин А эффективно использовался один или в сочетании с другими иммуно-супрессивными методами лечения у собак с ИМНА, однако некоторые результаты препятствуют его широкому применению. Стоимость его относительно высока по сравнению с другими иммуно-супрессивными препаратами. Лечение собаки весом 10 кг обходится примерно в 11\$ в день. Из-за изменчивости желудочно-кишечной абсорбции трудно добиться требуемого уровня крови, необходимого для определения концентрации препарата в сыворотке крови для точной дозировки. Это исследование еще больше увеличивает стоимость введения препарата. Побочные действия могут быть тяжелыми. У собак наиболее распространенные побочные эффекты включают рвоту, диарею и анорексию. По этим причинам циклоспорин А предназначен для пациентов с тяжелой формой заболевания, которым не помогают другие виды лечения. По опыту автора, циклоспорин А в сочетании с циклофосфамидом и преднизолоном имеет важное значение при лечении собак с внутрисосудистой ИМНА. Лечение циклоспорином А (*Сандимун, Sandoz Pharmaceuticals*) начинают с 10 мг/кг перорально через каждые 12–24 часа. В идеальном случае врач должен наблюдать пациента с интервалами в 2–4 недели. Рекомендуется концентрация 100–300 нг/мл, измеряемая с помощью жидкостной хроматографии высокого разрешения (*Vaden et al., 1995*). Циклоспорин А можно перестать давать после по крайней мере 2 недель ремиссии.

Внутривенный гамма-глобулин

Введение внутривенного гамма-глобулина (IVGG) применялось для лечения некоторых иммуноопосредованных заболеваний у людей, особенно ИМНА, иммуноопосредованной тромбоцитопении и иммуноопосредованной нейтропении. Недавно появилось сообщение о введении IVGG собакам с ИМНА (*Scott Moncrieff et al., 1997*). Механизм, по которому IVGG подавляет иммунное разрушение эритроцитов, предположительно возникает из-за блокады Fc-рецепторов и, возможно, антиидиотипической даун-регуляции образования антител. При введении дозы 1,0 г/кг в/в в течение 6–12 часов имеет место сильный ретикулоцитоз, после чего происходит более медленное повышение PCV. Побочные эффекты незначительны, однако предварительные исследования говорят о частом возникновении легочной тромбоэмболии у собак с ИМНА, которых лечили данным препаратом. Необходимы дополнительные исследования внутривенного гамма-глобулина при ИМНА.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У СОБАК

Осложнения при ИМНА бывают тяжелыми и угрожают жизни животного. Они включают трудноизлечимую анемию, кровоизлияния, бактериальные и грибковые инфекции, острую почечную недостаточность и легочную тромбоэмболию. В литературе не приводится количественного соотношения собак, умерших от конкретных причин. В ретроспективном исследовании, проведенном автором в специализированном учреждении, 40% собак с ИМНА ре-

агировали на лечение и выздоравливали, 60% — погибли или были эвтаназированы вследствие неизлечимой анемии, рецидива анемии или других осложнений данного заболевания или его лечения. Причина смерти, определенная вследствие некропсии, была установлена у 25 собак. Три собаки с внутрисосудистым гемолизом имели явные данные острой почечной недостаточности вследствие гемоглобинного нефроза. Одна собака умерла от сепсиса. Легочная тромбоэмболия была обнаружена у 22 собак.

Трудноизлечимая анемия часто встречается у собак с ИМНА. Отсутствие реакции на иммуносупрессивные препараты часто приводит к мгновенной смерти, или владелец решает эвтаназировать животное. Это удручающее последствие ИМНА часто имеет место после огромных расходов, затраченных владельцем, так как многие такие собаки длительное время проводят в клинике, им делают многочисленные переливания крови и вводят много препаратов. Не вызывает сомнения, что необходимо продолжение исследований новых и эффективных методов лечения.

Осложнения ИМНА обычно включают кровоизлияния, которые могут возникать в результате самого заболевания или его лечения. Обычно наблюдается желудочно-кишечное кровотечение, которое может быть следствием совместного действия ишемии, тромбоцитопении, коагулопатии потребления (DIC) и изменений, вызванных лекарственными препаратами в эпителиальном клеточном обмене и образовании желудочного сока и слизи. Наличие одной лишь тромбоцитопении при отсутствии других факторов редко бывает достаточно тяжелым для того, чтобы вызвать значительное кровотечение.

Лечение ИМНА до сих пор не разработано и не специфично. К сожалению, иммуносупрессивные препараты подавляют не только патологические иммунные реакции, но также иммунные реакции, необходимые для защиты организма от инфекции. Распространение бактериальных, грибковых и протозойных инфекций способствовало смерти собак с ИМНА.

Легочная тромбоэмболия является распространенной причиной смерти собак с ИМНА. В исследовании, проведенном Klein с коллегами (1989), по данным некропсии, 32% из 31 собаки с ИМНА умерли от легочной тромбоэмболии. Авторы считают, что повышенная гиперкоагуляция, вероятнее всего, несет ответственность за образование тромбов. Однако о гиперкоагуляции имеется мало документальных данных. Возможными ее причинами могут быть неравновесие прокоагулянтных и естественных антикоагулянтных факторов, DIC, эндотелиальной клеточно-опосредованной коагуляции, вызванной антителами эритроцитов, и прокоагулянтными факторами поврежденных эритроцитов. Гипербилирубинемия, гипоальбуминемия, внутривенное размещение катетера и тяжелая тромбоцитопения ($< 50,000/\text{мкл}$) были определены как факторы риска для развития тромбоэмболии. Клинические признаки острой одышки, ортопноэ и сильной анорексии должны помочь дальнейшим исследованиям. Также имеет место внезапная смерть животного без предшествующих клинических признаков. Клиническая оценка газов артериальной крови и рентгеновские снимки грудной клетки были рассмотрены выше. Для диагностики помогает ядерная скintiграфия. Лечение

гепарином в сочетании со стрептокиназой часто не может изменить развития тромбоэмболического заболевания. Собакам с ИМНА рекомендуется профилактическое лечение, однако до сегодняшнего времени не было опубликовано эффективных данных по этому вопросу. По опыту автора, гепарин в дозах от 50 до 75 ЕД/кг при подкожном введении ежедневно три раза в день не препятствовал последовательному развитию тромбоэмболии. Может быть полезно добавление аспирина в дозе от 1 до 5 мг/кг 1 раз в день. До выяснения механизмов, лежащих в основе образования тромбов, маловероятна разработка эффективных методов лечения.

Литература

- Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, et al: Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 102:298, 1985. A retrospective study of the use of danazol in humans with IMHA.
- Barker RN, Gruffydd-Jones TJ, Stokes CR, et al: Identification of autoantigens in canine autoimmune hemolytic anaemia. *Clin Exp Immunol* 85:33, 1991. Describes methods of determining canine erythrocyte autoantigens important in the pathophysiology of IMHA.
- Carr AP, Panciera DL: Immune-mediated hemolytic anemia in dogs: A retrospective study with emphasis on hemostatic parameters. *Proceedings of the Fourteenth American College of Veterinary Internal Medicine Forum*. Denver: ACVIM, 1996, p 754. A retrospective study of risk factors associated with IMHA in dogs.
- Dunn JK, Searcy GP, Hirsch VM: The diagnostic significance of a positive direct antiglobulin test in anemic cats. *Can J Comp Med* 48:349, 1984. A retrospective study of the results of Coombs' tests in normal and anemic cats.
- Duval D, Giger U: Vaccine-associated immune-mediated hemolytic anemia in the dog. *Proceedings of the Fourteenth American College of Veterinary Internal Medicine Forum*. Denver: ACVIM, 1996, p 754. A retrospective study correlating the onset of IMHA with recent vaccination.
- Jonas LD, Thrall MA, Weiser MG: Nonregenerative form of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 23:201, 1987. A retrospective study of bone marrow evaluation in dogs with nonregenerative IMHA.
- Klag AR, Giger U, Shofer FS: Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 42 cases (1986-1990). *J Am Vet Med Assoc* 202:783, 1993. A retrospective study of 42 cases of IMHA in dogs.
- Klein MK, Dow SW, Rosychuk RAW: Pulmonary thromboembolism associated with immune-mediated hemolytic anemia in dogs: Ten cases (1982-1987). *J Am Vet Med Assoc* 195:246, 1989. A retrospective study of dogs with IMHA and pulmonary thromboembolism, with particular emphasis on risk factors.
- Mason NJ, Duval D, Giger U: Evaluation of combined cyclophosphamide and prednisone versus prednisone alone in the treatment of canine immune-mediated hemolytic anemia. *Proceedings of the Fifteenth American College of Veterinary Internal Medicine Forum*. Denver: ACVIM, 1997, p 677.
- Scott-Moncrieff JC, Reagan WJ, Snyder PW, et al: Treatment of canine immune-mediated hemolytic anemia with human intravenous immuno-globulin. *J Am Vet Med Assoc* 210:1623, 1997. A study of the use of human gamma globulin for the treatment of IMHA in dogs.
- Slappendale RJ: The diagnostic significance of the direct antiglobulin test (DAT) in anemic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 1:49, 1979. A retrospective study of the results of Coombs' tests in dogs with anemia due to a variety of causes.
- Vaden SL, Breitschwerdt EB, Armstrong PJ, et al: Effects of cyclosporine versus standard care in naturally occurring glomerulonephritis in dogs. *J Vet Intern Med* 9:259, 1995. A study of the use of cyclosporin A in the treatment of glomerulonephritis in dogs.

Болезнь Виллебранда и другие наследственные коагулопатии

Энтони П. Карп
Дэвид Л. Пансьера

У собак было установлено большое количество наследственных нарушений, связанных с кровотечениями. Для некоторых из наиболее известных нарушений известны наследственные факторы, в то время как для других влияние наследственности остается неясным. Чтобы уменьшить частоту заболеваний, данную информацию необходимо иметь, прежде чем давать рекомендации к разведению животных.

КОАГУЛОПАТИЯ ВИЛЛЕБРАНДА

Болезнь Виллебранда (vWD) является наиболее распространенным наследственным заболеванием крови у собак. Причиной его является недостаток фактора Виллебранда (vWF). Фактор Виллебранда является связующим гликопротеином, который образуется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. В отличие от тромбоцитов у других видов животных, тромбоциты у собак не содержат большого количества vWF в своих альфа-гранулах. Внеклеточный vWF содержится в субэндотелиальном слое и плазме крови в многомерной форме. Мультимеры варьируются в размерах от 0,5 до 20 миллионов D (дальтоны), при этом мультимеры больших размеров являются гемостатически более активными. Мультимеры состоят из идентичных подгрупп 270,000 D, соединенных дисульфидными связями.

Основная функция vWF состоит в том, чтобы способствовать адгезии тромбоцитов к незащищенному субэндотелию, особенно на участках передвижения высокой нагрузки. vWF может поступать из плазмы крови, эндотелиальных клеток или из субэндотелия. Фактор Виллебранда также имеет значение в соединении друг с другом тромбоцитов в сочетании с рецепторами тромбоцитов и фибриногеном. При активации тромбоцитов они производят экспрессию рецептора, который может осуществлять связь нескольких связующих молекул, включая vWF. Эта связь затем позволяет другим тромбоцитам соединяться с vWF-молекулой, образуя совокупность молекул. Другой важной функцией vWF является формирование крепко связанного комплекса с фактором VIII, продлевая, таким образом, период полураспада фактора VIII.

У собак встречаются три основные формы vWD. В vWD типа I присутствуют все мультимеры, но в достаточно сокращенных количествах. Данная форма vWD является наиболее распространенной. Она была установлена более чем у 50 пород собак. vWD типа I и тенденция к кровотечениям характерны для добермана, пуделя, шетландской и немецкой овчарки. Склонность к кровотечениям часто проявляется как усиленное кровотечение во время операции или после травмы. Периодически может наблюдаться самопроизвольное слизистое кровотечение (носовое, мочеполовое). Другие стресс-факторы, которые подавляют гемостаз, могут останавливать кро-

вотечение — например, временная тромбоцитопения, которая отмечается после вакцинации с использованием модифицированной живой вакцины или введения нестероидных противовоспалительных препаратов, которые подавляют активность тромбоцитов. У тяжелобольных животных спонтанное кровотечение может быть затяжным. У некоторых пород было документально установлено понижение vWF, но тенденция к кровотечению отсутствовала. vWD типа I, вероятно, представляет собой гетерогенную группу заболеваний с заметными различиями у разных пород. У vWD типа II более эффективные мультимеры больших размеров отсутствуют, и кровотечение может быть очень сильным. Такая форма заболевания установлена у немецкой жесткошерстной и немецкой гладкошерстной легавой. Наиболее тяжелой формой vWD является тип III, при котором все мультимеры отсутствуют. Данная форма заболевания вызывает кровотечением, которое может угрожать жизни. Согласно имеющимся данным, она встречается у шотландского терьера, чесапик бей ретривера и шетландской овчарки.

Принцип наследования vWD во многом неизвестен. Должен иметь место аутосомальный способ наследования, так как самцы и самки болеют одинаково часто. Было высказано предположение об аутосомальном доминантном способе наследования с неполной проницаемостью. Другой автор предполагает, что у добермана данное заболевание может возникнуть в результате дефекта одного гена, при этом каждый аллель отвечает за 50% уровня vWF, который имеется у собаки. Дефектный аллель приводит к образованию менее 15% нормального vWF. У немецких жесткошерстных пойнтеров vWD типа II, вероятно, наследуется как аутосомальный рецессивный признак. Существуют колебания и перекрытия в уровнях vWF; поэтому иногда бывает трудно точно установить генотип на основании измерения vWF. Поскольку проявление заболевания является гетерогенным, существует вероятность, что меняется генетическая основа данного заболевания.

Диагностическое тестирование

В настоящее время диагностика vWD в основном проводится путем определения уровней vWF и нужно отметить прогресс в определении генетических нарушений, лежащих в основе vWD. Сейчас для некоторых пород собак доступен ДНК-анализ, обоснованные данные которого на момент издания книги анализа еще не были опубликованы. При анализе у пациента VWF он берется как процент от контрольного кровяного депо собаки. Кровяное депо принимается за 100% и часто выражается как 100 единиц. Кровь на анализ должна быть антикоагулирована 3,2%-ной солью лимонной кислоты в соотношении 9/1 крови к анти-

коагулянту или 15%-ной EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислотой) в соотношении 1/100. Не следует использовать гемолизированные образцы, так как гемолиз вызывает значительное понижение уровня vWF. Кровь мгновенно центрифугируется, а затем перед анализом замораживается для хранения. Образец должен перевозиться в замороженном виде на сухом льду во избежание оттаивания. В процессе оттаивания может произойти протеолиз. Такое разрушение протеинов приведет к искусственному увеличению vWF при использовании антигенного анализа, поскольку распадание больших мултимеров на малые делает уязвимыми более антигенные участки.

Измерение vWF обычно производится либо путем электроиммуноанализа, либо с помощью ELISA с концентрацией, выраженной в виде vWF:Ag (антиген). Используя твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA), сотрудники Сравнительной лаборатории Корнелльского университета установили следующие диапазоны: нормальный диапазон — от 70 до 180% vWF:Ag; пограничный диапазон — от 50 до 69% vWF:Ag; аномальный диапазон — от 0 до 49% vWF:Ag. В данном анализе не определяется биологическая активность или многомерное распределение. При использовании данной системы собаки в нормальном диапазоне считаются свободными от vWD и едва ли могут быть переносчиками данного заболевания. Собаки в аномальном диапазоне диагностируются как носители vWD и могут передавать этот признак потомству. Собаки в пограничном диапазоне не подходят под определенную классификацию. Ежедневные колебания в vWF:Ag концентрации бывают высокими, поэтому могут понадобиться многочисленные измерения, чтобы установить у собаки vWD.

Многомерное распределение может быть установлено с помощью электрофореза, хотя обычно он имеется в наличии лишь для исследований. Данный способ имеет ценность в больших мултимерах, которые считаются гемостатически более активными. Также можно измерять способность некоторых веществ образовывать совокупность тромбоцитов, которые при некоторых обстоятельствах зависят от присутствия vWF. Анализ кофактора ботроцетина (змеиный яд) (BCF) оценивает способность vWF вызывать агглютинацию тромбоцитов с большими мултимерами, имеющими более высокую активность. Обычно величина BCF точно соответствует величинам vWF:Ag. Исключение составляет vWD типа II, при котором BCF ниже, чем ожидалось по сравнению с vWF:Ag, возможно, из-за того, что эти собаки испытывают дефицит в более активных мултимерах больших размеров. В продажу поступил комплект агглютинированных тромбоцитов, основанный на BCF, но его клиническое применение ограничено из-за методологических трудностей.

Для определения наличия нарушений в первичном гемостазе можно измерить у пациентов время кровотечения. При vWD как время кровотечения из кутикулы (CBT; продолжительность кровотечения из ногтя пальца на нижней конечности, который подрезается достаточно коротко для того, чтобы началось кровотечение), так и время кровотечения из слизистых оболочек полости рта бывают продолжительными. Предпочтительнее анализ ВМБТ, так как CBT также более продолжителен при наличии коагулопатий, таких как гемофилия типов А и В. ВМБТ измеряется путем определения длитель-

ности кровотечения из небольших стандартных надрезов на верхней губе. Врач отгибает верхнюю губу пациента с помощью марли, обвязанной вокруг верхней челюсти. Благодаря этому открывается внутренняя поверхность верхней губы и происходит слабое переполнение сосудов кровью. С помощью устройства, снабженного пружиной (Simplat II, *American Diagnostics*), делаются два небольших стандартных разреза в слизистой оболочке. При выборе участка для разреза следует избегать видимых кровеносных сосудов. При появлении крови ее промокают фильтровальной бумагой через каждые 5 секунд ниже мест надрезов, чтобы предотвратить образование сгустка фибрина над раной. Такое впитывание не должно задевать раны, в противном случае будет нарушено образование макромолекулярного комплекса ферментов, образующего поры в клеточных мембранах тромбоцитов. Анализ заканчивается при прекращении кровотечения из надрезов. Берется усредненное значение данных, полученных из двух надрезов. У здоровых собак ВМБТ проходит менее четырех минут. При оценке результатов ВМБТ важно помнить, что ВМБТ является общим анализом первичного гемостаза. Не только vWD, но и тромбоцитопения, нарушения функции тромбоцитов и васкулит приводят к увеличению длительности ВМБТ.

Физиологические факторы, влияющие на vWF:Ag

Известны разнообразные факторы, оказывающие влияние на измерение уровня vWF:Ag. С течением времени они могут значительно меняться у различных особей, и из-за этого становится очень сложным отделить пораженных животных (переносчиков заболевания) от здоровых, основываясь на одном примере. Когда кровь берут из головной вены, уровень vWF:Ag выше, чем когда ее берут из яремной вены. vWF повышается из-за усиленной нагрузки, эпинефрина и беременности. Влияние щитовидной железы вызывает споры, однако недавние исследования показали отсутствие взаимосвязей между гипотиреозом и приобретенным vWD.

Лечение

Метод лечения, применяемый для vWD, зависит от сложившейся ситуации. Врачу многократно приходится учитывать возможность затянувшегося кровотечения во время хирургической операции у пациента с vWD. Реже у пациента возникает самопроизвольное кровотечение, которое трудно остановить. В любом случае бесспорной формой лечения являются продукты крови. При нетяжелой анемии рекомендуется использование свежезаготовленной плазмы, свежезамороженной плазмы или криопреципитата (CP). Криопреципитат является особенно ценным, поскольку врач может давать большие количества vWF, не заботясь об объеме перегрузки, что возможно с продуктами крови. У доберманов с vWD типа I введение CP значительно повышало уровень vWF в течение 30 минут после введения, и действие его оставалось очевидным по крайней мере в течение четырех часов. ВМБТ аналогичным образом быстро улучшалось, но по прошествии четырех часов оно возвращалось на тот же уровень, что и до лечения. У животных, которым давали свежезаготовленную плазму, уровень vWF увеличивался аналогично тому, как у пациентов, которым давали CP, но

улучшение ВМБТ отсутствовало. Значение данного наблюдения неясно, так как, основываясь на клинических экспериментах, свежезаготовленная плазма эффективна при лечении vWD.

DDAVP (десмопрессина ацетат) также может использоваться при лечении vWD, особенно в случаях, когда лечение начинают, чтобы предупредить или остановить кровотечение в связи с операцией. DDAVP широко используется у людей с vWD и оказывает разнообразное действие на развитие гемостаза, включая выделение запасаемого vWF из эндотелиальных клеток. Среди людей у многих пациентов с vWD имеет место значительное увеличение vWF. У собак это увеличение гораздо менее явно выражено, особенно у страдающих vWD. Несмотря на незначительное увеличение vWF у собак с vWD типа I, при заданном DDAVP ВМБТ уменьшается. Такое понижение, возможно, является результатом преимущественного увеличения больших, гемостатически более активных мультимеров, которое происходит после введения DDAVP. Препарат начинает действовать через 30 минут, и продолжительность его действия составляет около двух часов. DDAVP приводит к выделению запаса vWF; следовательно, повторное введение DDAVP оказывает значительно меньшее действие, чем первоначальное. При использовании DDAVP перед операцией авторы рекомендуют вновь проверить ВМБТ за 20–30 минут до нее, чтобы убедиться, что препарат начал действовать. В случае несрочных операций авторы обычно вводят DDAVP за один-два дня до процедуры и измеряли ВМБТ. В случае отсутствия реакции животного должны иметься в наличии другие средства лечения во время операции. DDAVP можно давать собакам-донорам, чтобы увеличить до предела величину vWF перед флеботомией. Несмотря на наличие внутривенного продукта, из-за его высокой стоимости успешно применяется внутривенный препарат, который вводится подкожно 1–4 мг/кг.

ГЕМОФИЛИЯ ТИПА А

Гемофилия типа А является рецессивным наследственным заболеванием, связанным с X-хромосомой, и вызывается дефицитом фактора VIII. Обычно носителем заболевания являются самки, а у самцов выражаются лишь признаки заболевания. Однако спаривание между самкой, которая является носителем заболевания, и больным самцом приведет к заражению самки. Данное заболевание установлено у многих пород собак, а также у собак-метисов. Чаще всего оно встречается у немецкой овчарки. Клинические проявления различны, в зависимости от степени дефицита. Как и при многих коагулопатиях, наиболее часто возникают кровотечения из разных полостей тела (из брюшной, грудной полости и из суставов), а также распространены гематомы. У тяжелобольных детей после рождения может наступить смерть в результате кровотечения из пуповины. У других детей первые клинические проявления могут наблюдаться при прорезывании зубов. Поскольку фактор VIII участвует в путях обмена внутренней коагуляции, наблюдаются удлинение активированного времени свертывания крови (АСТ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АРТТ). Диагностика проводится путем специфического анализа фактора. Активность фактора VIII меняется у пораженных животных от 0 до 25%. Результаты ВМБТ

обычно бывают нормальными, в то время как СБТ бывает более продолжительным. У животных с vWD может наблюдаться слабое понижение активности фактора VIII. Это понижение имеет место, поскольку фактор VIII циркулирует в пределах vWF, который удлиняет свой период полураспада. У собак с гемофилией типа А обычно бывает повышен уровень vWF.

Лечение при гемофилии типа А состоит в введении продуктов крови. При необходимости эритроцитов вследствие анемии можно вводить цельную кровь. Свежезамороженная плазма или криопреципитат предпочтительнее при отсутствии анемии. У людей было предложено лечение анаболическими стероидными препаратами для увеличения фактора VIII. К сожалению, анаболические стероидные препараты также увеличивают фибринолизис, приводя к более быстрому растворению тромба. В результате люди, больные гемофилией, которых лечили анаболическими стероидными препаратами, обычно имеют повышенную активность фактора VIII, но нуждаются в дополнительных переливаниях крови, по-видимому, из-за ускорения растворения тромбов.

ГЕМОФИЛИЯ ТИПА В

Гемофилия типа В (болезнь Кристмаса) вытекает из дефицита фактора IX. Данное заболевание имеет X-хромосомный рецессивный способ наследования и установлено у 15 пород собак. Фактор IX представляет собой витамин К-зависимый протеин, вырабатываемый в печени. Клинические признаки гемофилии типа В похожи на те, которые встречаются при гемофилии типа А. Клинические проявления различаются по тяжести от слабого до смертельного кровотечения. В отличие от собак с гемофилией типа А у собак с дефицитом фактора IX неизменно определяется менее 1% нормальной активности фактора. Как АСТ, так и АРТТ продолжительны у собак с данным заболеванием, поскольку фактор IX является частью внутреннего обменного пути коагуляции. Конечный диагноз зависит от конкретного анализа данного фактора.

Лечение при дефиците фактора IX состоит во введении продуктов крови. При отсутствии анемии показаны свежезамороженная плазма или холодная надосадочная жидкость. Фактор IX содержится и в сыворотке крови, поэтому ее также можно вводить.

ДРУГИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ

У собак были установлены и другие разнообразные коагулопатии (Fogh J.M., Fogh I.T., 1998). У некоторых животных единственным клиническим проявлением является изменение обычных гемостатических анализов при отсутствии связанной с этим тенденции к кровотечениям. Точная диагностика требует проведения анализов в справочных лабораториях, участвующих в изучении коагуляционных нарушений у животных. Гипофибриногенемия (дефицит фактора I) была установлена у собак породы сенбернар. У тяжелобольных животных это заболевание связано с увеличением продолжительности одноступенчатого протромбинового времени (OSPT; внешний путь обмена коагуляции) и заметным диатезом с кровотечениями. Дефицит аутосомального рецессивного фактора II протромбин установлен у собак породы боксер с продлением OSPT. Кровотечение бывает силь-

ным у некоторых щенков, но, как правило, слабым — у взрослых животных. Дефицит фактора VII установлен как аутосомальное доминантное заболевание у собак породы бигль. У них редко бывают кровотечения, несмотря на увеличение OSPT. У кокер спаниелей повышен фактор X в качестве аутосомального доминантного признака с различным проявлением тенденции к кровотечениям. При данном заболевании увеличены как АРТТ, так и о OSPT. Тяжелобольные собаки обычно не выживают. Дефицит фактора XI наблюдался у керри блю терьеров, большой пиринейской собаки и у английского спрингера спаниеля как аутосомальный рецессивный признак. Данное заболевание проявляется в удлинении АРТТ и переменной тенденции к кровотечениям. Дефицит фактора XII (фактор Хейджмана) установлен у карликового пуделя, но чаще всего он встречается у кошек. Данный дефицит вызывает удлинение АРТТ, но это не связано с тенденцией к кровотечениям. Дефицит прекалликреина (фактор Флетчера) наблюдается у разных пород. Он вызывает удлинение АРТТ, очевидно, без тенденции к кровотечениям.

ГЕМОТЕРАПИЯ

Цельная кровь

В случае, когда анемия является серьезной проблемой, альтернативным методом лечения является введение цельной свежезаготовленной крови (менее чем через 6 часов после ее взятия). При хранении крови факторы VIII vWF и фактор V становятся неактивными, но витамин К-зависимые факторы (факторы II, VII, IX и X) сохраняют свою активность. Доноры должны быть отрицательными для антигенов эритроцитов собаки DEA 1.1, 1.2 и 7. Объем перелитой крови зависит от тяжести анемии, но в основном он составляет от 12 до 24 мл/кг, что позволяет увеличить гематокритное число (PCV) на 5–10%. Главным недостатком при лечении коагулопатии продуктами крови является превышение объема, что может произойти, несмотря на невысокое число факторов коагуляции. Продукты крови, содержащие эритроциты, нужно переливать животным с сильной анемией, так как переливание крови может привести к активизации антигенов эритроцитов. Такая активизация может препятствовать безопасному введению эритроцитов в более поздние сроки, когда в них может возникнуть жизненная потребность.

Свежезаготовленная и свежемороженная плазма

Плазма, собранная из цельной крови в течение шести часов после ее взятия, называется *свежезаготовленной плазмой*. Если эта плазма переливается в течение шести часов, вся жизненно важная коагуляционная активность протеинов сохраняется. Быстрое выделение из цельной крови сохраняет активность факторов V, VIII и vWF. Свежезаготовленная плазма также содержит альбумин, протеины комплемента, антитромбин III и иммуноглобулины. Плазма, замороженная в течение шести часов после взятия крови, называется *свежемороженной плазмой*, может храниться в замороженном виде (желательно при -70°C) и сохраняет свою коагуляционную активность в течение одного года. Обычно переливается от 6 до 10 мл/кг, и это количество вводится через каждые

8 часов по мере необходимости. При введении плазмы проблемой является превышение объема, особенно если животное страдает тяжелым vWD и нуждается в многочисленных переливаниях.

Заготовленная или замороженная плазма

Заготовленная плазма — это плазма, которая отделена от эритроцитов по прошествии более чем 6 часов после взятия крови. При замерзании эта плазма называется *замороженной плазмой*. В ней отмечается дефицит факторов V и VIII и vWF, но присутствуют остальные факторы коагуляции (включая фактор IX). Такая плазма обычно не применяется при лечении различных коагулопатий.

Криопреципитат

Во время медленного оттаивания свежемороженой плазмы (при 4°C) образуется преципитат, который называется криопреципитатом (CP). Большая часть фактора VIII, фибриногена и vWF плазмы содержится в CP. Обычно он занимает лишь одну десятую объема первоначальной плазмы. Оставшаяся часть плазмы называется *плазмой без заморозки*, или *холодной надосадочной жидкостью*. Холодная надосадочная жидкость продолжает содержать большую часть других активных факторов коагуляции и протеинов плазмы. Криопреципитат и плазма без заморозки могут быть снова заморожены и хранятся в течение года. По имеющимся данным, концентрация vWF в CP колеблется примерно от четырех раз в первоначальной плазме до двадцати раз в оригинале. В основном осаждаются мультимеры больших размеров. Как медленное (при 4°C), так и быстрое размораживание (при 37°C) замороженного CP приводило к одинаковому уменьшению активности факторов VIII и vWF. Интересно, что снижения активности не наблюдалось при оттаивании криопреципитата после хранения в течение 24 часов при комнатной температуре (Stokol, Parry, 1995). Эти данные явно противоречат человеческому CP, при котором понижение происходит на 54%. Нет данных о лечебной активности CP при хранении его при комнатной температуре, и вызывает некоторое беспокойство, что CP, возможно, неэффективен *in vivo*. Высокий уровень определенного vWF может быть отражением протеолиза, вызванного условиями, влиявшими на CP. Протеолиз расщепляет большие мультимеры на малые фрагменты, способствуя быстрому их обнаружению при использовании антигенного анализа. Хотя они отмечены в анализе *in vitro*, неизвестно, каким образом их эффективность *in vivo* влияет на остановку кровотечения. Рекомендуется вводить 1 Е криопреципитата (криопреципитат, образованный из 150 мл плазмы) на 10 кг веса тела. Криопреципитат можно получить из имеющихся в продаже банков крови для животных.

Литература

- Brooks M: Management of canine von Willebrand's disease. Probl Vet Med 4:636, 1992. *Good review of vWD, including basic science, genetics, and treatment options.*
- Brooks M, Raymond S, Catalfamo J: Severe, recessive von Willebrand's disease in German Wirehaired Pointers. J Am Vet Med Assoc 209:926, 1996. *Case series characterizes autosomal recessive type II vWD in this breed.*

- Ching YN, Meyers KM, Brassard JA, et al: Effect of cryoprecipitate and plasma on plasma von Willebrand factor multimers and bleeding time in Doberman Pinschers with type-I von Willebrand's disease. *Am J Vet Res* 55:102, 1994. *Study shows that plasma and cryoprecipitate increase vWF:Ag when given to dogs with vWD and that cryoprecipitate administration decreased BMBT.*
- Fogh JM, Fogh IT: Inherited coagulation disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18:231, 1988. *Extensive listing of all coagulopathies identified in small animal species at the time the article appeared.*
- Johnson GS, Turrentine MA, Kraus KH: Canine von Willebrand's disease: A heterogeneous group of bleeding disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18:195, 1988. *Good review with information on laboratory evaluation, basic science of vWF, and specific aspects of vWD in certain dog breeds.*
- Kraus KH, Turrentine MA, Jergens AE, et al: Effect of desmopressin acetate on bleeding times and plasma von Willebrand factor in Doberman Pinscher dogs with von Willebrand's disease. *Vet Surg* 18:103, 1989. *Study of the effect of DDAVP on vWF:Ag, BCF, and BMBT in 12 Doberman pinschers.*
- Moser J, Meyers KM, Meinkoth JH, et al: Temporal variation and factors affecting measurement of canine von Willebrand factor. *Am J Vet Res* 57:1288, 1996a. *Study looks at vWF:Ag as it varied over time in the same individual animal and how it was influenced by hemolysis, hyperlipidemia, blood collection site, anticoagulant, duration of vascular occlusion, centrifugation speed, storage time, and freeze-thawing.*
- Moser J, Meyers KM, Russon RH: Inheritance of von Willebrand factor deficiency in Doberman Pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 209:1103, 1996b. *Prospective study of Doberman pinschers and mixed-breed dogs suggesting that a single gene defect is responsible for the inheritance of vWD in this breed.*
- Pancieria DL, Johnson GS: Plasma von Willebrand factor antigen concentration and buccal mucosal bleeding time in dogs with experimental hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 10:60, 1996. *Experimental study shows that induction of hypothyroidism does not lead to a defect in primary hemostasis or reductions in vWF:Ag.*
- Stokol T, Parry BW: Stability of von Willebrand factor and factor Vm in canine cryoprecipitate under various conditions of storage. *Res Vet Sci* 59:152, 1995. *Study looks at the concentration of vWF:Ag in cryoprecipitate and the effect of repeated freeze-thaw cycles, freezer temperature, and storage at room temperature on this concentration.*

Инфекционная и иммуноопосредованная тромбоцитопения

Кэрол Б. Гриндем

Тромбоцитопения является наиболее распространенным нарушением, наблюдаемым у собак и кошек. Преобладание тромбоцитопении (менее 200 000 тромбоцитов/мл), по данным, полученным в колледже ветеринарной медицины при Государственном университете Северной Каролины, составляет примерно 5% у собак и 2% (по неопубликованным данным с 1990 по 1996 гг.) у кошек. В проведенном исследовании этиологическая классификация тромбоцитопении собак выявила 5% случаев идеопатического иммуноопосредованного заболевания, 13% – неоплазии, 23% – инфекционных и воспалительных заболеваний и 59% смешанных причин. Аналогичным образом этиологическая классификация тромбоцитопении кошек выявила 2% случаев идеопатического иммуноопосредованного заболевания, 20% – неоплазии, 29% – инфекционных заболеваний, 7% сердечно-сосудистой патологии, 22% – заболевания с многочисленными этиологическими признаками и 20% – заболеваний по неизвестным причинам.

В центре внимания данной статьи находится тромбоцитопения, вызываемая воспалительными нарушениями, в том числе инфекционными и идеопатическими иммуноопосредованными заболеваниями. Первичная иммуноопосредованная тромбоцитопения, также называемая идеопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), считается вторичным проявлением неопознанных причин. Поэтому необходимо тщательно искать инфекционные причины и исключить их перед постановкой диагноза ИТП.

МЕХАНИЗМ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопения может быть вызвана уменьшением образования или уменьшением количества имеющихся тромбоцитов вследствие увеличения их использования, разрушения или изоляции. Хотя механизмы тромбоцитопении могут быть многофакторными и меняются в ходе заболевания, обычно господствует какой-либо один механизм. Знание этого механизма, особенно в обстановке инфекционных заболеваний, облегчает контроль за состоянием пациента и выбор диагностических анализов. Уменьшение образования тромбоцитов имеет место при подавлении или разрушении мегакариоцитов, миелофтизных заболеваний и идеопатических или вторичных иммуноопосредованных нарушений. Уменьшение количества тромбоцитов происходит в результате увеличения их использования (диссеминированная внутрисосудистая коагуляция [DIC] или потеря крови), их усиленного разрушения (иммуноопосредованные механизмы, эндотоксины, вирусы) или увеличения их изоляции (селезенка, печень и легкие). Изоляция тромбоцитов обычно бывает временной.

В большинстве случаев иммуноопосредованная тромбоцитопения собак и кошек возникает вследствие инфекционных факторов, неоплазии, переливаний крови и лекарственной терапии. Следует иметь в виду, что ИТП встречается редко и может быть диагностирована только после того, как остальные причины тромбоцитопении будут исключены.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

Для непосредственного контроля за пациентом необходимы тщательное физикальное обследование и полная история болезни, в том числе правильный выбор диагностических анализов и режимов лечения. Тромбоцитопения не всегда вызывается кровотечением. У большинства пациентов с тромбоцитопенией не бывает открытых кровотечений. Для них скорее характерны сонливость, слабость, лихорадка или клинические признаки, относящиеся к основной причине тромбоцитопении. Заболевания часто впервые определяются по обычному клиническому анализу крови (СВС).

Наиболее распространенными данными, обнаруживаемыми при физическом обследовании и специфическими для тромбоцитопенической коагулопатии, являются петехиальные или экхимозные кровотечения на слизистых оболочках или на коже. Другие клинические признаки включают носовое кровотечение, гематурию, диарею с кровью, геморрагическую рвоту и кишечное кровотечение. Возможность клинических кровотечений увеличивается, поскольку численность тромбоцитов падает ниже 50,000/мл. Спонтанные кровотечения встречаются редко, пока численность тромбоцитов не падает ниже 30,000 /мл. Возникновение кровотечений также зависит от скорости уменьшения численности тромбоцитов, целостности сосудов и возникновения травм.

Спленомегалия и гепатомегалия являются характерными чертами изоляции тромбоцитов (гипотония, шок, гипотермия и наличие в крови эндотоксинов) или фагоцитоза тромбоцитов (иммуноопосредованные нарушения). Чаще всего ИТР встречается у чистопородных сук среднего возраста. Имеются сообщения о преобладании ИТР у кокер спаниелей, немецких овчарок, пуделей и староанглийских овчарок. Однако поступают сообщения о случаях ИТР у кобелей в возрасте от 8 до 15 лет и собак смешанных пород.

Подобно анемии, тромбоцитопения является не специфическим заболеванием, нарушением, обнаруживающимся лабораторными анализами, поэтому важно произвести тщательный опрос владельца относительно приема лекарств, воздействия токсинов и предшествующих заболеваний. Без этих данных тромбоцитопения, вызванная лекарственными препаратами, токсинами и предыдущими инфекциями, может быть по ошибке отнесена к ИТР.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИНФЕКЦИОННОЙ ИЛИ ИММУНООПОСРЕДОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Перед лечением необходимо собрать и сохранить пробу крови, антикоагулированную с помощью EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) и пробу сыворотки крови. Затем придайте пациенту устойчивое положение и продолжайте диагностическое исследование. Пробы, полученные до лечения, имеют важное значение для разработки основ терапевтического контроля, для обеспечения наилучшей диагностики и для обнаружения инфекционных факторов (в том числе паразитов крови, бактерий в культурах, проведения тестов на серологическую или полимеразную цепную реакцию [ПЦР]) и для обнаружения антитромбоцитарных антител. Подтверждение диагноза тромбоцитопении производится с помощью

клинического анализа крови, который включает автоматический подсчет тромбоцитов и исследование тромбоцитов по мазку крови. Электронный подсчет тромбоцитов невозможен, когда они представляют собой слипшуюся массу (активированные тромбоциты, тромбоциты кошек, плохая венопункция), когда размеры тромбоцитов перекрываются размерами эритроцитов и когда численность тромбоцитов выходит за пределы линейной шкалы прибора (очень низкие или очень высокие показатели). Поэтому нужно всегда производить анализ мазка крови, чтобы подтвердить автоматическую численность тромбоцитов и произвести оценку их морфологии. Для оценки численности тромбоцитов по мазку крови используйте среднее число тромбоцитов, взятых с 5–10 участков (100 x oil на однослойной поверхности мазка) на 15 000/мкл. При скоплении тромбоцитов по краю мазка оценка тромбоцитов будет неточной, но скопление обычно показывает, что численность тромбоцитов является нормальной для предупреждения кровотечения. Если у пациентов с петехиальными или экхимозными кровотечениями наблюдается нормальная или повышенная численность тромбоцитов, лечащий врач должен искать нарушения функций тромбоцитов или сосудистые нарушения, а не тромбоцитопению (см. следующую статью).

Затем произведите оценку размера тромбоцитов. Появление больших тромбоцитов часто связано с их повышенным образованием и реакцией костного мозга, выраженной в увеличении числа мегакариоцитов. Тромбоциты нормальных или малых размеров часто связаны с острыми нарушениями, до наступления реакции костного мозга или нарушениями при отсутствии реакции, такими, как апластическая анемия или некоторые формы ИТР.

Лейкограмма и эритрограмма помогают различить проблемы, связанные с образованием лейкоцитов и эритроцитов, от нарушений, связанных с их образованием или разрушением. Инфекционные заболевания, вызывающие уменьшение образования тромбоцитов (например, вирус лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек, вирус панлейкопении кошек, эрлихиоз собак), часто вызывают пониженное образование лейкоцитов и эритроцитов, что характерно для периферической лейкопении, без смещения ядра влево, и, возможно, нерегенеративной анемии. Анемия возникает лишь в связи с заболеваниями, которые вызывают длительное понижение образования эритроцитов (например, ВЛК, но не панлейкопения кошек), поскольку продолжительность жизни эритроцитов достаточно долгая (110 дней у собак, 68 дней у кошек). Противовоспалительная лейкограмма, характеризующаяся нейтрофилией или нейтропенией со сдвигом влево или токсическими изменениями, показывает воспаление с усилением использования или разрушения тромбоцитов. Хронические воспалительные заболевания (бактериальные абсцессы, системная красная волчанка) вызывают нерегенеративную железодефицитную анемию, в то время как иммуноопосредованные заболевания, кровепаразиты (*Haemobartonella felis*, *H. canis*, *Babesia canis*, *B. gibsoni*, *Cytauxzoon felis*) и другие инфекционные факторы могут вызывать гемолитическую анемию. Кроме того, морфология эритроцитов может подсказать механизм тромбоцитопении (например, шизоциты показывают наличие диссеминированной внутрисосудистой коагуляции или васкулита).

Для определения причин тромбоцитопении, которые не становятся ясными в ходе обычного клинического обследования, необходимо произвести аспирацию костного мозга (цитологическое исследование) или глубокую биопсию (гистопатологическое исследование). Тромбоцитопения не является противопоказанием для биопсии костного мозга. Фактически последняя может стать единственным способом постановки диагноза или прогноза. У пациентов с тромбоцитопенией редко бывают гемостатические осложнения, вызываемые биопсией костного мозга. Однако необходимо правильно выбирать участок для биопсии, например, проксимальный участок плечевой кости, где легко можно остановить кровотечение с помощью тугой повязки и где отсутствует мышечная масса. При наличии у пациента кровотечения, перед тем как делать биопсию костного мозга, рассмотрите возможность переливания крови. Увеличение численности и незрелости мегакариоцитов является показателем регенеративной реакции, в то время как уменьшение числа мегакариоцитов показывает реакцию невосприимчивости костного мозга на уменьшение количества тромбоцитов (реакция костного мозга должна наблюдаться спустя 3–5 дней после случая острой тромбоцитопении).

Обязательно нужно изучить историю болезни, данные физикального осмотра и основные лабораторные анализы для выбора следующего логического шага по диагностике заболевания. Культивирование крови должно производиться у животных, которые являются тяжело больными или подверженными риску иммунной системы. Увеличение органов (лимфатические узлы, печень, селезенка), образование экссудата или выпота должны навести на мысль о цитологическом или гистопатологическом анализе. При подозрении на наличие вирусных или риккетсиозных заболеваний на серологические исследования следует представить парные пробы сыворотки крови.

У каждого пациента с тромбоцитопенией нужно получить совокупность параметров коагуляции — протромбин (PT), активированное частичное тромбопластиновое время (APTT) и продукты расщепления фибрина (FDPs), чтобы узнать, имеются ли, кроме тромбоцитопении, другие гемостатические нарушения, такие как изнурительная коагулопатия, которая часто имеет место при генерализованном сепсисе, васкулите и остром гемолизе. Заметное увеличение FDPs и удлинение PT и APTT помогают отличить тромбоцитопению, вызываемую диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией, от тромбоцитопении (обычно в слабой форме), вызываемой кровотечением (фактор дефицита или токсичность, вызванная зоокумарином). Параметры коагуляции также играют важную роль при контроле за лечением гепарином при диссеминированной внутрисосудистой коагуляции. Дополнительные анализы, на которые оказывает влияние тромбоцитопения, включают время кровотечения из слизистых оболочек (продолжительное), ретракцию сгустка (слабая) и, возможно, активированное время свертывания крови (ACT, время увеличено).

Анализы, используемые для подтверждения иммуноопосредованного компонента (идеопатического или вторичного), включают тесты на антитромбоцитные антитела, тесты на антимегакариоцитные антитела, анализ фактора 3 тромбоцитов, тест на антиядерные антитела и тест Кумбса (Feldman et al., 1988). Диагностика ИТР является

сложной проблемой, поскольку ни один из тестов или клинических данных не является специфическим. Диагностическими критериями, помимо основных признаков, являются тяжелая тромбоцитопения (менее 50 000 тромбоцитов/мкл), микротромбоцитоз, увеличение численности мегакариоцитов в костном мозге, обнаружение антитромбоцитных антител и реакция на иммуносупрессивную глюкокортикоидную терапию. Конечный диагноз, однако, ставится путем исключения всех остальных этиологий для развития тромбоцитопении.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЭТИОЛОГИИ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ТРОМБОЦИТОПЕНИЮ

Инфекционные заболевания, которые могут вызывать тромбоцитопению, перечислены в таблице 1. Механизмы, по которым эти вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные возбудители вызывают тромбоцитопению, часто бывают многофакторными, и их роль до конца не ясна. Многие инфекционные заболевания способны вызывать диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию; особенно следует отметить грамтрицательный сепсис, инфекционный гепатит собак, лептоспироз, сальмонеллез и бабезиоз. Повреждение сосудистых эндотелиальных клеток вызывает тромбоцитопению при наличии в крови эндотоксинов, септицемии, при гельминтозах, инфекционном перитоните кошек, инфекционном гепатите собак, герпесвирусной инфекции собак, пятнистой лихорадке Скалистых гор (ПЛСГ), возвратном лихорадочном боррелиозе и бартонеллезе. Миелосупрессия имеет место при ВЛК, ИПК, парвовирусных инфекциях кошек и собак и эрлихиозе. Тромбоциты изолируются в селезенке, печени и легких при гемолитических кризах (бабезиоз, гемобартонеллез, цитозооноз) и шоке (септицемия, наличие эндотоксинов в крови).

В добавление к клиническим признакам и истории болезни отличительные признаки инфекционных заболеваний, вызываемых тромбоцитопенией, зависят от географического положения и тяжести тромбоцитопении. Так, в США бабезиоз, эрлихиоз, лихорадка Скалистых гор наиболее распространены в южных штатах, в то время как гистоплазмоз в основном встречается в долинах главных рек. Тяжелая тромбоцитопения наблюдается чаще всего в сопровождении ИТР и генерализованного сепсиса. Тромбоцитопения при эрлихиозе бывает более тяжелой, чем при ПЛСГ, и обычно опускается до 1 000 тромбоцитов/мкл. *Ehrlichia platys*, единственный тромбоцит-специфический возбудитель, вызывает тяжелую циклическую тромбоцитопению собак, но в Соединенных Штатах это обычно не связано с заболеванием. Таким образом, заболевание *Ehrlichia platys* свидетельствует о наличии других возбудителей, таких как *Ehrlichia canis*, *E. equi* или *Babesia canis*.

Серология или ПЦР-амплификация ДНК бактерий при их наличии могут быть единственной возможностью подтверждения конкретного диагноза, поскольку эти возбудители редко наблюдаются в мазках крови (*E. canis*, *E. equi*, *E. platys*) и их трудно культивировать. Цитозооноз, который можно спутать с кольцевой формой гемобартонеллеза, обычно бывает фатальным у домашних кошек, но подтверждение его можно получить при помощи гистопатологии. Диагноз бабезиоза также можно получить при помощи гистопатологии. К сожалению, для

Таблица 1. Инфекционные причины тромбоцитопении собак и кошек

Категории заболеваний ¹	Вид	Механизм	Диагностические тесты ²	Лечение ²
Вирусные				
Чума собак ³	C	U	Серология, изоляция вируса	Поддерживающее
Герпесвирусная инфекция собак	C	V	Серология, изоляция вируса	Поддерживающее
Парвовирусная инфекция собак	C	P	Серология, изоляция вируса, фекальная EM	Поддерживающее
Инфекционный гепатит собак	C	U, V	Серология, изоляция вируса	Поддерживающее
Вирус иммунодефицита кошек	F	P	Серология	Поддерживающее
Инфекционный перитонит кошек (коронавирус)	F	U, V	Серология, гистопатология	Поддерживающее
Вирус лейкемии кошек	F	P	Серология, изоляция вируса	Поддерживающее
Панлейкопения кошек (парвовирус)	F	P	Серология, изоляция вируса	Поддерживающее
Риккетсиозные				
Эрлихиоз	C	D, P, S	Серология, исследование мазка крови	Тетрациклин (22 мг/кг перорально через каждые 8 часов в течение 14 дней) или доксициклин (5–10 мг/кг перорально через каждые 12–24 часа в течение 10 дней)
Гемобартонеллез	C, F	D, S	Исследование мазка крови	Тетрациклин (для собак — 40 мг/кг перорально через каждые 8 часов в течение 2 недель; для кошек — 22 мг/кг перорально через каждые 8 часов в течение 2–3 недель) ± переливание крови ± глюкокортикоиды
Пятнистая лихорадка Скалистых гор	C	V	Серология	Тетрациклин (22 мг/кг перорально через каждые 8 часов в течение 14 дней) или доксициклин (10–20 мг/кг перорально через каждые 12 часов в течение 14 дней)
Бактериальные				
Бактериемия или септицемия	C, F	D, U, V	Культивирование крови, мочи или органов	Поддерживающее лечение и соответствующие антибактериальные препараты
Лептоспироз	C, F	D, U, V	Микроскопия мочи в темном поле, культура, серология	Пенициллин G (25 000–40 000 ед. в/м или в/в через каждые 12 часов в течение 2 недель), а затем стрептомицин (15 мг/кг в/м через каждые 12 часов в течение 2 недель)
Сальмонеллез	C, F	D, U, V	Жидкая и тканевая культура	Хлорамфеникол (для собак 25–50 мг/кг в/в, в/м, п/к или п/о через каждые 6–8 часов; для кошек 50 мг/кг в/в, в/м, п/к или п/о через каждые 12 часов или триметоприм-сульфонамиды (15–30 мг/кг п/о, п/к или в/в через каждые 12 часов или амоксициллин (20–25 мг/кг в/в, в/м, п/к или п/о через каждые 8 часов)
Протозойные				
Бабезиоз	C ⁴	U, S	Серология, исследование мазка крови, гистопатология	^{5,6} Диминазена ацетурат (3,5 мг/кг [10%-ный раствор] в/м одна инъекция) или фенамидина изетионат (15 мг/кг [5% раствор] п/к через каждые 12 часов в течение 2 дней) или имидокарб дипропионат (2–6 мг/кг в/м или п/к одна инъекция)
Бартонеллез	C	D	Серология, культивир. крови	Неясно установлена
Цитозооноз	F	U, S	Мазок крови, гистопатология	Поддерживающее; почти всегда исход фатальный. Парвакон (10–30 мг/кг в/м или п/к через каждые 24 часа в течение 2–3 дней) или тиацетарсамид (0,1 мг/кг в/в через каждые 12 часов в течение 2 дней)
Лейшманиаз	C	U	Цитология, гистопатология	⁶ Меплюмина антимононат (100 мг/кг в/в или п/к через каждые 24 часа в течение 3–4 недель) или натрия стибглюконат (30–50 мг/кг в/в или п/к через каждые 24 часа в течение 3–4 недель)
Возвратный боррелиоз	C	D	Мазок крови, серология, культивирование	Доксициклин (5 мг/кг через каждые 12 часов в течение 14 дней)
Токсоплазмоз	C, F	U	Цитология, гистопатология, серология	Клиндамицин (для собак — (10–20 мг/кг п/о или в/м через каждые 12 часов в течение 2 недель; для кошек — 12,5–25 мг/кг п/о или в/м через каждые 12 часов в течение 2 недель)
Нематодозы				
Дирофиляриоз <i>Dirofilaria immitis</i>	C	D, U, V	Тест Нотта, тест на фильтрацию, серология, рентгенология	Тиацетарсамид (2,2 мг/кг в/в через каждые 12 часов в течение 2 дней) или меларзомин (2,5 мг/кг в/м через каждые 24 часа в течение 2 дней), а затем ивермектин 4 недели (0,05 мг/кг п/о однократно)
Грибковые				
Диссеминированный кандидоз	C, F	U	Культивирование, гистопатология	Кетоконазол (для собак — 5–11 мг/кг п/о через каждые 12 часов в течение 4 недель; для кошек — 50–100–25 мг [всего] п/о через каждые 12–24 часа в течение 4 недель)
Гистоплазмоз	C, F	U	Цитология, гистопатология	Кетоконазол (для собак или кошек — 10–15 мг/кг п/о через каждые 12 часов в течение 4–6 месяцев; для кошек 50 мг [всего] п/о через каждые 24 часа в течение 4–6 месяцев) или амфотерицин В (0,25–0,5 мг/кг в/в через каждые 48 часов в течение 4 недель; кумулятивная доза для собак — 5–10 мг/кг и для кошек 4–8 мг/кг)

¹ Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция и лекарственная терапия может вызвать тромбоцитопению у животных с другими инфекционными заболеваниями.

² Имеет отношение к работам Грина СЕ Инфекционные заболевания у собак и кошек и Брейтшвердта ЭБ Инфекционная тромбоцитопения собак. Compend Cont Educ 10:1177, 1988 для получения более подробных данных по диагностическим тестам и лечению; см. также раздел 4 данного издания.

³ Инфекция или после вакцинации модифицированной живой вирус-вакциной.

⁴ Бабезиоз не встречается у кошек в Соединенных Штатах.

⁵ Ни один препарат не бывает полностью эффективным при B. Gibsons; B. Salis может реагировать на поддерживающее лечение.

⁶ Свяжитесь с Центрами по контролю за заболеваниями и их предупреждению (CDC), Атланта, Джорджия.

C — canis (собак), F — felis (кошек), EM (электронная микроскопия), D — destruction (разрушение), P — уменьшение выработки, S — sequestration (изоляция), U — увеличение использования, V — vascular damage (повреждения сосудов).

H. felis и *H. canis* не имеется серологии, и в гистопатологии отсутствуют патогномичные поражения. Поэтому подтверждение на гемабартонеллез следует тщательно исследовать по мазкам крови. Роль других хронических патогенов в крови, таких как *Bartonella henselae* и *Rochalimaea felis*, в качестве причины инфекционной тромбоцитопении у кошек ждут своего выяснения.

Модифицированные живые вирус-вакцины (например, вакцина чумы собак) способны вызывать слабой или тяжелой степени тромбоцитопению по прошествии 1–21 дня после вакцинации. Элективная хирургия, в том числе подрезание ушей, удаление матки и одного или обоих яичников и кастрация не рекомендуются во время данного периода после вакцинации.

Инфекционные заболевания могут обладать иммунологическим компонентом; поэтому их можно спутать с иммуноопосредованными заболеваниями. Имеются сообщения об образовании антиэритроцитарных антител (реакция Кумбса) при гемобартонеллезе, эрлихиозе, бабезиозе и бактериальном эндокардите. Поэтому необходимо провести полное обследование, прежде чем исключить инфекцию в качестве причины тромбоцитопении.

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения состоит в остановке любого кровотечения, прекращении разрушения тромбоцитов и лечении основного заболевания. Терапия может состоять в сочетании следующих методов: переливание свежезаготовленной цельной крови или крови, богатой тромбоцитами, для мгновенной остановки кровотечения; винкристин (Онковин, *Lilly*), одна доза, равная 0,010–0,025 мг/кг в/в, для увеличения численности тромбоцитов; антикоагулянтная терапия для управления диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией; желудочно-кишечные защитные средства для остановки или предупреждения кишечного кровотечения; глюкокортикоидная терапия для предупреждения разрушения тромбоцитов; поддерживающее лечение при шоке и лекарственная терапия от конкретного возбудителя для борьбы с основным заболеванием (см. таблицу 1). По возможности избегайте препаратов, вызывающих супрессию костного мозга и связанных с иммуноопосредованным разрушением тромбоцитов. Переливания крови также не поощряются (длятся в течение нескольких часов), поскольку они не могут замедлить ускоренное разрушение тромбоцитов, переливается неправильное число тромбоцитов, а также возникают аллоантитела. Винкристин показан, только если другие виды лечения не помогли и если в костном мозге присутствует достаточное число мегакариоцитов. Лечение при диссеминированной внутрисосудистой коагуляции было рассмотрено на странице 190.

Общий подход к пациенту с ИТР состоит вначале из приема иммуносупрессивных доз глюкокортикоидов: преднизона или преднизолона (1–3 мг/кг перорально через каждые 12 часов) или дексаметазона (0,1–0,6 мг/кг перорально или в/в через каждые 24 часа). Если числен-

ность тромбоцитов нормализуется менее чем за неделю, уменьшайте дозу глюкокортикоидов в течение 1–3 месяцев до 0,5–1 мг/кг через каждые 48 часов. Если численность тромбоцитов остается низкой, необходимо добавить азатиоприн (Имуран, *Glaxo-Wellcome*) в дозе 2 мг/кг перорально через каждые 24 часа, циклофосфамид (Цитоксан, *Bristol-Myers Squibb Oncology*), 1,5–2,5 мг/кг перорально или в/в через каждые 24 часа в течение 4 дней каждую неделю, или винкристин, 0,02 мг/кг в/в 1 раз в неделю согласно режиму лечения. При нормализации численности тромбоцитов в течение 1–2 недель необходимо отменить винкристин или циклофосфамид, но продолжить уменьшать дозу глюкокортикоидов или азатиоприна еще в течение 1–2 месяцев. Важное значение имеет частая проверка численности тромбоцитов, чтобы правильно выбрать препараты, их дозировку для осуществления контроля над тромбоцитопенией и в то же время во избежание неблагоприятных побочных эффектов от деятельности препаратов. Длительное поддерживающее лечение азатиоприном через день может рассматриваться в качестве альтернативного средства к лечению глюкокортикоидами во избежание тяжелых побочных эффектов от передозировки последними. Лечение даназолом (Данокрин, *Sanofi Winthrop*), 5–10 мг/кг перорально через каждые 12 часов, оказалось успешным в сочетании с иммуносупрессивными дозами преднизона. В упорных случаях тромбоцитопении следует подумать о спленэктомии.

Литература

- Breitschwerdt EB: Infectious thrombocytopenia in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet 10:1177, 1988. *A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of infectious causes of canine thrombocytopenia.*
- Breitschwerdt EB, Nicholson WL, Kiehl AB, et al: Natural infections with *Borrelia spirochetes* in two dogs from Florida. J Clin Microbiol 32:353, 1994. *A report of a Borrelia species (not the Lyme disease agent) that causes thrombocytopenia and disease.*
- Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, et al: Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. J Clin Microbiol 33:154, 1995. *A report of a newly recognized canine pathogen that caused endocarditis and thrombocytopenia.*
- Feldman BF, Thomason KJ, Jain NC: Quantitative platelet disorders. Vet Clin North Am Small Anim Pract 18:35, 1988. *An overview of the various causes of quantitative platelet disorders, including specific diagnostic tests and therapeutic recommendations.*
- Greene CE: Infectious Diseases of the Dog and Cat. Philadelphia: WB Saunders, 1990. *A textbook providing in-depth information on the diagnosis, treatment, and prevention of specific infectious agents.*
- Grindem CB, Breitschwerdt EB, Corbett WT, et al: Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs: A report on 987 cases. Vet Clin Pathol 20:38, 1991. *A study on the prevalence and causes of thrombocytopenia in dogs.*
- Jordan HL, Grindem CB, Breitschwerdt EB: Thrombocytopenia in cats: A retrospective study of 41 cases. J Vet Intern Med 7:261, 1993. *A study on the prevalence and causes of thrombocytopenia in cats.*
- Lewis DC, Meyers KM: Canine idiopathic thrombocytopenic purpura. J Vet Intern Med 10:207, 1996. *A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of immune-mediated thrombocytopenia.*

Нарушение функции тромбоцитов

МАРДЖЕРИ БРУКС
ДЖЕЙМС Л. КАТАЛЬФАМО

Тромбоциты представляют собой небольшие безъядерные клетки, играющие важную роль для начала и регуляции гемостаза. В данной статье рассмотрено клиническое лечение геморрагического диатеза, вызванного тромбопатией, или дисфункцией тромбоцитов.

НОРМАЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Тромбоциты циркулируют в сосудистом компартменте как дискретные, неадгезивные гладкие диски. При повреждении кровеносного сосуда тромбоциты быстро превращаются в адгезивные шиповидные клетки, которые притягиваются к разрушенной субэндотелиальной поверхности и друг к другу. Слипшиеся тромбоциты выделяют многочисленные вещества из накопленных оргanelл тромбоцитов. Эти вещества накапливаются на отдельных участках и поставляют дополнительные тромбоциты на поврежденный участок. По мере увеличения численности тромбоцитов получают скопления тромбоцитов, которые перекрывают область поврежденного сосуда, образуя гемостатическую пробку (макромолекулярный комплекс ферментов, формирующий поры в клеточной мембране). Этот комплекс стабилизируется путем образования сетчатой структуры тромбин-опосредованного тромбоцитарного фибрина, который ловит тромбоциты и эритроциты. Растущий сгусток в дальнейшем укрепляется за счет сжимающего действия протеинов тромбоцитов, которые осуществляют сжатие данного сгустка.

Способность тромбоцитов реагировать на раздражители, вызванных повреждением, играет важную роль в поддержании целостности сосудов (рис. 1). Эти раздражители начинают активацию тромбоцитов, вызывая изменение в концентрации внутриклеточных вторичных мессенджеров, таких как ионизированный кальций, инозитол трифосфат, диацилглицерол и продукты распада арахидоновой кислоты. Простаглицлин (PGI_2), простагландин E_2 (PGE_2) и PGD_2 являются эндопероксидами, синтезированными эндотелиальными клетками и выпущенными в сосудистое пространство. Простаглицлин подавляет реактивность тромбоцитов, увеличивая внутритромбоцитарный циклический аденозин монофосфат (цАМФ) и уменьшая образование свободного ионизированного кальция и инозитола фосфата. Образованная эндотелием окись азота также может понизить реакцию тромбоцитов, увеличивая количество внутриклеточного циклического гуанозина монофосфата (цГМФ).

Быстрый переход от спокойного состояния клеток к адгезивному с появлением шиповидных клеток требует, чтобы тромбоциты узнавали молекулы притяжения клеток в плазме и субэндотелиальной матрице. Адгезия (матричное взаимодействие между тромбоцитами и субэндотелием) и агрегация (связь между тромбоцитами) зависят от интегрин и других тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов. Рецепторы интег-

рина состоят из альфа- и бета-частиц. $GP_{IIb-IIIa}$ ($\alpha_{IIb}\beta_3$) комплекс представляет собой имеющийся в наибольшем количестве тромбоцитарный интегрин, который функционирует как активационно-зависимый рецептор для фибриногена, фибронектина и фактора Виллебранда (vWF). Связь фибриногена с этим рецептором имеет важное значение для нормальной агрегации тромбоцитов. Адгезия и агрегация тромбоцитов с высокой скоростью сдвига зависят от связи vWF с $GP_{IIb-IIIa}$ ($\alpha_{IIb}\beta_3$). Адгезия тромбоцитов с коллагеном поддерживается его связью с интегриновым рецептором GP_{Ia-IIa} ($\alpha_2\beta_1$). Данный рецептор также участвует в передаче сигнала в системе активации тромбоцитов, вызванной коллагеном.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИСФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Характерные признаки дисфункции тромбоцитов включают образование кожных экхимоз, кровотечения из слизистых оболочек, десен, носовой полости, кишечника, гематурия и продолжительное или чрезмерное выделение крови на участках операций и травм. Точечные или петехиальные кровоизлияния наиболее часто наблюдаются у пациентов с тромбоцитопенией, при отсутствии патогномичных признаков, по которым можно отличить дисфункции тромбоцитов от других первичных гемостатических нарушений. Системные заболевания, которые вызывают приобретенные дисфункции тромбоцитов, часто ведут к дефициту или подавлению каскада коагуляции. В этих случаях геморрагический диатез бывает более тяжелым, чем вследствие одной лишь дисфункции тромбоцитов, и может состоять в образовании гематом или спонтанном кровотечении в центральную нервную систему, полость легких или брюшную полость.

При первоначальном обследовании наиболее явным признаком является острая или хроническая анемия с потерей крови, поэтому при определении основного нарушения функции тромбоцитов возникает некоторое подозрение на наличие геморрагического диатеза, и необходимо составить диагностический план для оценки гемостатических путей обмена.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Первоначальный анализ кровотечения у собак и кошек должен быть направлен на дифференциацию потери крови, вызванной повреждением группы местных или фокальных сосудов, от системного геморрагического диатеза. Подробных данных истории болезни и физического обследования, в некоторых случаях включающего вспомогательную диагностику (рентгенографию, ультразвуковое исследование, эндоскопию), обычно бывает достаточно для обнаружения источника и основной причины кровотечения из больших сосудов. Повторные случаи кровотечения, кровоточивости на многочисленных участках тела и наличие сопутствующего заболевания, оказывающего воздействие на гемостаз,

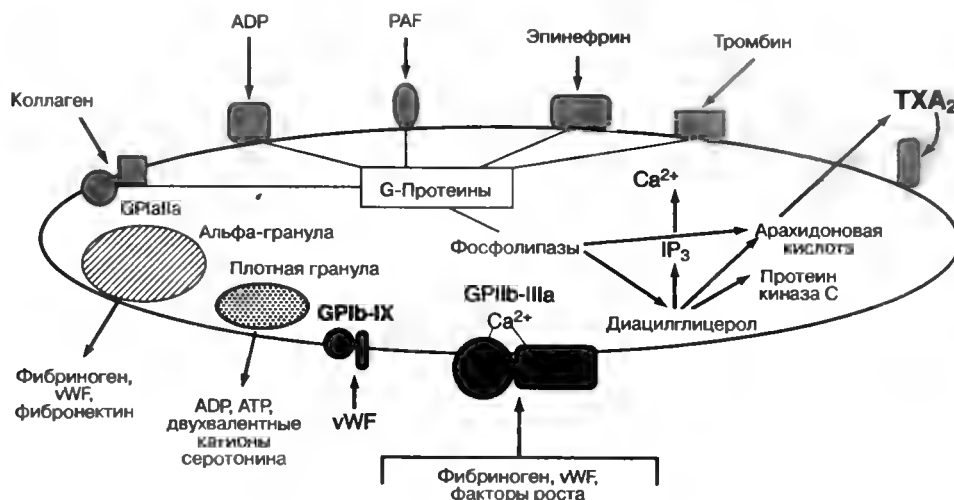


Рис. 1. Рецепторы и вторичные мессенджеры, принимающие участие в активации тромбоцитов. Раздражители тромбоцитов связываются с рецепторами поверхности специфических клеток, активируя фосфолипазу C посредством соединенных G-протеинов, включая интегринальный рецептор для коллагена, GPIIb/IIIa. Активированная фосфолипаза C гидролизует фосфоинозитиды, образуя инозитол 1, 4, 5-трифосфат (IP₃) и диацилглицерол (DAG) и приводя в движение ионизированный кальций из участков хранения тромбоцитов. Ca²⁺ также активизирует фосфолипазу A₂, выделяя арахидоновую кислоту, которая превращается в тромбоксан A₂ (TXA₂). При выделении тромбоксана он активирует другие тромбоциты посредством своего поверхностного рецептора. DAG стимулирует протеинкиназу C, чтобы фосфорилировать внутритромбоцитарные протеины, имеющие важное значение для функции тромбоцитов, в том числе выделение плотных и альфа-гранул. Фактор Виллебранда связывается с GPIb-IX или GPIIb-IIIa для поддержания адгезии тромбоцитов с поврежденным субэндотелием. Агрегация тромбоцитов происходит посредством фибриногена, осуществляющего связь GPIIb-IIIa-рецепторов с соседними тромбоцитами. Выделение составных частей плотной гранулы усиливает реактивность тромбоцитов. Альфа-гранулы выделяют гемостатические протеины и другие факторы для поддержания адгезии тромбоцитов и заживления раны. Увеличение внутритромбоцитарного cAMP блокирует мобилизацию ионизированного кальция и гидролиз фосфоинозитидов. PAF — фактор активизации тромбоцитов.

свидетельствуют о наличии системного геморрагического диатеза. В этом случае необходимо произвести системное исследование предварительных скрининг-тестов, чтобы исключить наиболее распространенные нарушения кровотечения, перед тем как браться за подробное изучение функции тромбоцитов. В таблице 1 приведены скрининг-тесты гемостаза и тесты для определения дисфункции тромбоцитов.

Предварительная оценка

Тромбоцитопения и дефицит факторов коагуляции являются наиболее распространенными причинами геморрагического диатеза у собак и кошек. Поэтому в качестве первого шага при оценке предполагаемого у пациента нарушения крови производят анализ тромбоцитов по мазку крови и/или по численности тромбоцитов и делают коагуляционные скрининг-тесты. Определение концентрации vWF в плазме крови позволяет быстро провести скрининг-тест при болезни Виллебранда (vWD). Данное нарушение первичного гемостаза клинически неотличимо от дисфункции тромбоцитов, и необходимо его исключить у собак и кошек, прежде чем браться за исследование функции тромбоцитов. Прежде всего нужно узнать, какие препараты давались пациенту, и параметры его метаболизма, чтобы определить развитие заболевания, которое могло нарушить функцию тромбоцитов, и назначить лечение. Нарушение функции тромбоцитов обычно сопровождается диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию (DIC). Тесты для определения или для характеристики DIC завершают первоначальный лабораторный скрининг. Оценка *in vitro* первич-

ного гемостаза производится путем измерения времени кровотечения из слизистых оболочек полости рта. Данные об увеличении времени кровотечения, нормальной численности тромбоцитов и нормальной концентрации vWF соответствуют либо приобретенной, либо унаследованной дисфункции тромбоцитов. Однако клиническая тяжесть кровотечения, вызванного дисфункцией тромбоцитов, не всегда соответствует увеличению времени кровотечения.

Таблица 1. Диагностика дисфункции тромбоцитов

Первоначальные скрининг-тесты	Специфические исследования тромбоцитов
1. Численность тромбоцитов	1. Ретракция растворенного сгустка цельной крови
2. Исследование коагуляции: АРТТ, PT, TCT и фибриногена	2. Исследование агрегации тромбоцитов: ADP, коллаген, арахидонат и эпинефрин
3. Антиген фактора Виллебранда	3. Исследование выделения тромбоцитов: серотонин, АТР, ADP
4. Анализы времени кровотечения: из слизистых оболочек полости рта и из кутикулы	4. Гликопротеиновый состав оболочки тромбоцитов: GPIb, GPIIb, GPIIIa
5. Титр продукта деградации фибрина	5. Ультроструктура тромбоцитов (исследование с помощью электронного микроскопа)
6. Антитромбин III	

АРТТ — время частичной активации тромбопластина;
 PT — протромбиновое время;
 TCT — время свертывания тромбина;
 ADP — аденозиндифосфат;
 АТР — аденозинтрифосфат;
 GP — гликопротеин

Специфический анализ функции тромбоцитов

Реакции и специфические нарушения тромбоцитов выявляются с помощью серии анализов *in vitro* для оценки структуры и функции тромбоцитов (см. таблицу 1). Процедуры анализов должны быть адаптированы и обоснованы для применения у собак и кошек и приспособлены к их видоспецифическим различиям. Для точного измерения функции тромбоцитов в агрегации и изучения их секреции нужно провести анализ проб в течение трех часов после взятия крови, чтобы тромбоциты пациента сохраняли свою жизнеспособность. Поэтому для проведения анализов следует направить пациента в клинику или ветеринарный центр. Агрегация тромбоцитов при реакции на различные агонистические составные части измеряется путем обнаружения изменений в легкой трансмиссии проб насыщенной протеинами плазмы или изменений электрического сопротивления проб цельной крови. В исследованиях агрегаций цельной крови используются малые объемы проб, и их не сложно выполнять, что помогает обнаруживать дисфункции у пациентов с приобретенными нарушениями, возникшими в результате заболеваний или введения лекарственных препаратов. Исследования агрегаций с использованием насыщенной тромбоцитами плазмы выполнить сложнее, но они дают более подробную информацию для характеристики реакции тромбоцитов у пациентов с наследственными нарушениями функции тромбоцитов. В лаборатории авторов и других ветеринарных учебных клиниках (в том числе в университетах в Обурне и Пенсильвании) проводятся специфические анализы функций тромбоцитов.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Приобретенные дисфункции тромбоцитов

Дисфункции тромбоцитов имеют место в связи со многими распространенными заболеваниями или в результате введения лекарственных препаратов. Нарушение функции тромбоцитов оказывает различное действие на пациентов. Лечащий врач должен быть готов к тщательному наблюдению и при необходимости, лечению пациентов с геморрагическими осложнениями. И наоборот, если предполагается, что кровотечение вызвано дисфункцией тромбоцитов, необходим тщательный анализ для определения основного нарушения или введения лекарственных препаратов.

Дисфункции тромбоцитов вследствие заболеваний

Нарушения, наиболее часто связанные с дисфункцией тромбоцитов, приведены в таблице 2. При исследовании функции тромбоцитов у таких пациентов часто наблюдаются сложные и переменные виды нарушений; механизмы же, лежащие в основе дисфункции тромбоцитов, вероятнее всего, бывают многофакторными. Могут доминировать внешние факторы воздействия на тромбоциты, такие как нарушение адгезии тромбоцитов вследствие изменения вязкости крови у пациентов в связи с анемией или наличием парапротеинемии. Уремия вызывает нарушения внутренних функций тромбоцитов путем изменения метаболизма простагландина, в добавление к внешним нарушениям, связанным с увеличением в плазме диализуемых метаболитов.

Таблица 2. Заболевания, связанные с приобретенной дисфункцией тромбоцитов

Анемия
Хроническая регенеративная или нерегенеративная
Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция
Заболевания печени
Холестаз и приобретенные или наследственные сбросы крови
Парапротеинемия
Лимфоцитарная лейкемия, множественная миелома, доброкачественная макроглобулинемия, поликлональные гаммопатии
Уремия

Дисфункции тромбоцитов вследствие введения лекарственных препаратов

Многие препараты демонстрируют ингибиторное действие тромбоцитов *in vitro*; однако для сравнительно небольшого числа тромбоцитов характерны клинически значительные нарушения гемостаза. Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) наиболее часто применяются в случае дисфункции тромбоцитов у собак и кошек, вызванной лекарственными препаратами. Эти препараты блокируют образование тромбоксана, мощного антагониста тромбоцитов, путем инактивации циклооксигеназы тромбоцитов. Действие аспирина на функцию тромбоцитов является необратимым и продолжается 7 дней, в то время как подавление, вызываемое НПВП, является временным и длится всего несколько часов (Grauer et al., 1992). У препаратов, перечисленных в таблице 3, доказана или предположительно имеется функция подавления тромбоцитов, и поэтому ими надо пользоваться с осторожностью для пациентов, подвергшихся операции или с признаками нарушения гемостаза.

Наследственные дисфункции тромбоцитов

Наследственные нарушения функции тромбоцитов в широком смысле подразделяются на нарушения гликопротеинов мембраны тромбоцитов, нарушения, связанные с хранением гранул тромбоцитов, и нарушения внутриклеточной передачи сигнала (Boudreaux et al., 1996). Наследственные дисфункции встречаются редко и, как правило, являются специфическими для конкретной породы животных (табл. 4). В некоторых случаях больные домашние животные выживают при условии надлежащего ухода и периодических переливаний крови.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Эффективное лечение дисфункции тромбоцитов включает остановку кровотечения или потери крови на участках активных кровотечений, стабилизацию пациента для уменьшения признаков гиповолемии или потери крови; коррекцию основного заболевания, которое является причиной или может усугубить гемостатическое нарушение. Приобретенные дисфункции тромбоцитов в настоящее время являются более распространенными, чем наследственные структурные нарушения тромбоцитов, и длительное лечение собак и кошек с приобретенными нарушениями диктуется развитием конкретного основного заболевания (таблица 2). Первоначальное лечение как при приобретенных, так и при наследственных

Таблица 3. Дисфункции тромбоцитов, вызванные лекарственными препаратами

Группа	Препараты	Способ действия
Антибиотики	Карбенициллин	Неизвестен
	Цефалотин	Мембранный ¹
	Моксалактам	Мембранный
	Сульфонамиды	Мембранный
Противовоспалительные препараты	Аспирин	Подавление простагландина ²
	Ибупрофен	Подавление простагландина ³
	Напроксен	Подавление простагландина ³
	Фенилбутазон	Подавление простагландина ³
Препараты для лечения сердечно-сосудистой и дыхательной систем	Аминофиллин	Фосфодиэстераза ⁴
	Изопроterenол	Мембранный
	Пропранолол	Мембранный
	Теofilлин	Фосфодиэстераза
	Верапамил	Подавление простагландина ³
Смешанные	Барбитураты	Трансдукция сигнала ⁵
	Декстран	Мембранный
	Гепарин	Неизвестен
	Гидроксиэтиловый крахмал	Мембранный

¹ Взаимодействует или препятствует связи с рецепторами мембран тромбоцитов.

² Необратимое ацетилирование циклооксигеназы тромбоцитов.

³ Обратимое ингибирование метаболитов простагландина.

⁴ Ингибитор фосфодиэстеразы, вызывающий увеличение внутритромбоцитарного cAMP.

⁵ Препятствует увеличению уровня внутритромбоцитарного кальция.

нарушениях можно разделить на лечение с переливанием крови и без него.

Лечение с помощью переливания крови

В отличие от лечения пациентов с тромбоцитопенией, переливание крови часто является эффективной поддерживающей терапией для остановки кровотечения, вызванного дисфункцией тромбоцитов.

Наличие в крови и остаточные функции тромбоцитов с тромбопатологией позволяют им принимать участие в формировании гемостатических макромолекулярных комплексов ферментов, образованных здоровыми тромбоцитами, полученными в результате переливания крови.

Взятие крови и ее обработка для переливания тромбоцитов

Продукты крови, служащие источником активных тромбоцитов, включают свежезаготовленную цельную кровь (FWB), насыщенную тромбоцитами плазму крови (PRP) и концентраты тромбоцитов (PC). Необходим специальный сбор и методы обработки для поддержания максимальной жизнеспособности тромбоцитов и предупреждения образования агрегатов тромбоцитов. Для этого наиболее важными факторами являются: (1) поддержание продуктов крови при комнатной температуре на протяжении всего времени сбора, обработки и хранения крови; (2) применение пластиковых пакетов, шприцов и антикоагулянтов на основе цитрата вместо стеклянной посуды и гепаринового антикоагулянта; (3) переливание осуществляется в течение 24 часов после сбора крови (FWB) или в течение трех дней (PRP, PC). Нужно тщательно следить за соблюдением асептических условий в ходе сбора крови, так как переливание тромбоцитов производится при комнатной температуре. Лучше всего производить введение как можно быстрее после взятия крови.

Насыщенная тромбоцитами плазма готовится путем центрифугирования FWB за меньшее время и со скоростью меньше обычного (при слабом вращении), для отделения свежезаготовленной плазмы. Тромбоциты остаются во взвешенном состоянии в отстоявшейся плазме, и обычно их выход в цельной крови составляет 80%. Концентраты тромбоцитов готовятся путем центрифугирования PRP с большой скоростью (при сильном вращении) для образования осадка тромбоцитов в пробирке, после чего этот осадок во взвешенном состоянии помещают в небольшой объем плазмы (от 50 до 75 мл). PRP и PC, полученные таким образом, наблюдается поступление донорских эритроцитов и лейкоцитов, хотя и в гораздо меньшей концентрации, чем от цельной крови, из которой они были приготовлены. Оборудование и запасы для производства PRP и PC подготовлены для собак, но короткий срок хранения этих препаратов ограничивает их применение лабораторными центрами, где их готовят. Переливание тромбоцитов кошкам находится скорее в стадии исследования, чем клинических испытаний.

Таблица 4. Наследственные дисфункции тромбоцитов

Тип нарушения	Порода	Характеристики*
Тромбастения Гланцмана (GP-мембрана)	Оттерхунд, большая пиренейская собака	Нарушение адгезии тромбоцитов; отсутствие или небольшая агрегация тромбоцитов в ответ на большинство раздражителей; нарушение ретракции сгустков; отсутствие или уменьшение GPIIb-IIIa-комплекса
Депонирование крови	Персидская кошка	Вызывается синдромом Чедиака-Хигаси; сокращение количества плотных гранул; неспособность выделять ADP и серотонин; нарушение агрегации тромбоцитов; нормальная ретракция кровяных сгустков
	Американский коккер спаниель	Нормальное количество плотных гранул; нарушение хранения и выделения ADP; нарушение агрегации тромбоцитов в ответ на ADP и коллаген; нормальная ретракция кровяных сгустков.
Сигнальная трансдукция	Бассет хаунд	Нарушение адгезии тромбоцитов; отсутствие или малая агрегация тромбоцитов в ответ на большинство раздражителей; нормальная ретракция кровяных сгустков, нормальный уровень GPIIb-IIIa-комплекса; нарушение cAMP-метаболизма
	Шпиц	Нарушение адгезии тромбоцитов; отсутствие или малая агрегация тромбоцитов в ответ на большинство раздражителей; нормальная ретракция кровяных сгустков, нормальный уровень GPIIb-IIIa-комплекса; нарушение пути прохождения сигнала
Сигнальная трансдукция и депо крови	Колли	Вызывается циклической нейтропенией и первичными нарушениями стволовых клеток; нормальная агрегация тромбоцитов в ответ на ADP и частично ее нарушение в ответ на другие раздражители; нарушение усвоения и хранения серотонина; нарушение фосфорилирования протеинов тромбоцитов

* Наследственные нарушения тромбоцитов, связанные с различными клиническими признаками, включая тенденцию к кровотечению от слабого до сильного.

Основные указания для переливания тромбоцитов

Выбор доноров. Доноры должны иметь ту же группу крови, что и реципиент, поскольку все продукты замены тромбоцитов (FWB, PRP, PC) содержат эритроциты. У кошек-доноров и реципиентов кровь должна соответствовать группам крови А или В, а собаки, не имеющие группы DEA 1.1 и DEA 1.2, могут использоваться в качестве универсальных доноров тромбоцитов. Грейхаунды не рекомендуются в качестве доноров для производства PRP из-за сложности получения большого количества тромбоцитов с помощью обычного метода центрифугирования. Реципиенты, которым через большой промежуток времени (несколько месяцев) может понадобиться повторное переливание крови, имеют риск образования аллоантител на чужеродные антигены тромбоцитов. Последовательные введения от одного донора, а не из кровяного депо тромбоцитов, тормозят процесс иммунизации.

Введение тромбоцитов. У пациентов с тромбопатией внутривенные катетеры должны быть расположены в периферических венах, так как катетеризация яремной вены вызывает периваскулярное кровотечение и нарушает дыхание. При невозможности внутривенной установки катетера приемлемым вариантом для замены тромбоцитов является внутрикостный путь. Внутривенное переливание и сохранение крови во время операции не является эффективным средством для снабжения активными тромбоцитами. При переливаниях FWB и составных частей тромбоцитов должны использоваться линейные фильтры крови. Необходимая скорость введения для собак — 6 мл/мин, а время завершения переливания крови для собак и кошек должно составлять 1–2 часа. Обычное предварительное лечение кортикостероидными или антигистаминными препаратами не требуется.

Клинические показания. Переливание тромбоцитов всегда показано для быстрого прекращения кровотечения на важных функциональных участках, таких как центральная нервная система или дыхательные пути. Одного переливания часто бывает достаточно для прекращения носового кровотечения и других кровотечений из слизистых оболочек, в то время как для пациентов, перенесших операцию, введения должны быть более интенсивными. Первое переливание тромбоцитов производится перед операцией, за 1–2 часа до нее. Второе введение делается после операции или при наличии избыточного кровотечения. Внимательное наблюдение за прооперированным участком и последующее определение гематокритного числа нужно осуществить в течение первых 24 часов после операции, и при необходимости следует произвести дополнительное переливание тромбоцитов. При нормальном гемостазе повторные кровотечения случаются редко и имеют место в течение 24 часов после операции. Время кровотечения из слизистых оболочек полости рта (ВМВТ) не является точным предсказателем возникновения кровотечения после операции.

Свежезаготовленная цельная кровь является оптимальным продуктом для лечения тромбопатии собак и кошек с признаками острой анемии с потерей крови и активным кровотечением. Составные части тромбоцитов (PRP, PC) лучше всего подходят для дооперационной профилактики и для пациентов с тромбопатией, которым

требуются повторные введения в течение 24 часов. Концентраты тромбоцитов обеспечивают большую часть активных тромбоцитов менее чем в половинном объеме PRP, из которого они приготовлены. Тем не менее, переливания PRP обычно бывает достаточно для обеспечения эффективной численности тромбоцитов без превышения объема, а лишнее время и расходы на приготовление для PC редко принимаются во внимание при лечении приобретенной или наследственной дисфункции тромбоцитов. В таблице 5 даны общие указания по дозировке при замене тромбоцитов. Наиболее успешный метод терапии заключается в первоначальном лечении большими дозами продуктов крови, чтобы обеспечить большого достаточным количеством активных тромбоцитов для образования гемостатического макромолекулярного комплекса ферментов, образующего поры в клеточной мембране.

Реакции на переливание крови

Переливание продуктов тромбоцитов может осложняться острыми, хроническими, иммунными или неиммунными реакциями, вызванными переливанием цельной крови. При появлении острой реакции прекращают переливание и проводят симптоматическое или поддерживающее лечение. Наиболее частыми осложнениями являются лихорадочные реакции. В основном они носят ограниченный характер и могут вызываться лейкоцитами, содержащимися в продуктах тромбоцитов. В ходе удаления примеси лейкоцитов (с использованием специального метода центрифугирования или лейкоцитарных фильтров) также сокращается общий выход тромбоцитов. Реже встречаются такие острые иммунные осложнения на переливание крови, как крапивница и анафилаксия. Крапивница может быть реакцией на протеины плазмы и устраняется с помощью антигистаминных препаратов и кортикостероидов короткого действия. Анафилаксия может возникать из-за переливания несовместимых по группе крови эритроцитов или переливания больших скоплений активированных тромбоцитов. Эти осложнения можно предупредить, если брать тромбоциты от совместимых по перекрестным пробам доноров, аккуратно проводить забор проб и осуществлять переливание через гематологические фильтры. Собаки с наследственными нарушениями функции тромбоцитов, которым в течение жизни делали повторные переливания крови, имеют наибольший риск аллоиммунизации, что сокращает срок жизни тромбоцитов.

Лечение без переливания крови и поддерживающий уход

Ни один лекарственный препарат или гормональная терапия не могут заменить структурную и метаболическую роль тромбоцитов в осуществлении первичного гемостаза. При лечении людей используется десмопрессин ацетат [DDAVP; 1-деамино (8-D-аргинин) вазопрессин] в качестве стимулирующего средства для пациентов со слабыми или неспецифическими признаками нарушения первичного гемостаза. Данный препарат может применяться также для лечения собак и кошек, но не было проведено надлежащих исследований, доказывающих его эффективность в клинической практике.

При вторичных нарушениях функции тромбоцитов или нарушениях, вызванных лекарственными препаратами

Таблица 5. Основные указания для переливания тромбоцитов

Продукт	Дозв	Частота
Свежезаготовленная цельная кровь	12–20 мл/кг	Через каждые 24 часа (опасность превышения объема сокращает интервал)
Насыщенная протеинами плазма	5–10 мл/кг	Через каждые 6–12 часов
Концентрат тромбоцитов	1 ед./15 кг	Через каждые 6–12 часов

* Одна единица определяется как количество концентрата тромбоцитов, получаемое из 450 мл свежезаготовленной цельной крови.

ми, лечения основного заболевания или прекращения введения предполагаемого препарата бывает достаточно для предупреждения или прекращения кровотечения и устранения необходимости переливания крови. В этих случаях инвазивных процедур следует избегать или отложить их на время ожидания реакции на конкретное лечение.

Местное лечение ран, образованных в процессе операции или травмы, снимает или уменьшает необходимость переливания крови пациентам с тромбопатией. Для улучшения местного гемостаза производится электрокаутеризация, лигирование малых кровеносных сосудов, многослойное закрытие разрезов и наложение тугих повязок. Для остановки кровотечения из небольших ран очень помогает местное наложение клейких связующих веществ на кожную или слизистую поверхность, при условии, если вначале остановить кровотечение непосредственным давлением на рану и высушить окружающие ткани. Оральные ткани богаты фибринолизинами и могут кровоточить. Для уменьшения кровотечения из десен и после удаления зубов эти ткани можно обложить абсорбирующими губками и зашить.

Литература

- Abrams-Ogg ACG, Kruth SA, Carter RF, et al: Preparation and transfusion of canine platelet concentrates. *Am J Vet Res* 54:635, 1993. *A descriptive study detailing the preparation, efficacy, and safety of platelet concentrates used to treat severe thrombocytopenia induced by bone marrow irradiation in five dogs.*
- Boudreaux MK, Kvam K, Dillon AR, et al: Type I Glanzmann's thrombasthenia in a Great Pyrenees dog. *Vet Pathol* 33:503, 1996. *A description of a newly identified congenital canine thrombopathia, including a comprehensive battery of tests used to characterize platelet dysfunction and a complete reference list of inherited thrombopathias in animals.*
- Colman RW, Marder VJ, Salzman EW, et al: Overview of hemostasis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, eds: *Hemostasis and Thrombosis*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994, p 3. *A concise presentation of the role of platelets and fluid-phase coagulation factors in the process of hemostasis.*
- Forsythe LT, Willis SE: Evaluating oral mucosa bleeding times in healthy dogs using a spring-loaded device. *Can Vet J* 30:344, 1989. *A standardized technique for measuring bleeding time of dogs and cats.*
- Grauer GF, Rose BJ, Toolan LA, et al: Effects of low-dose aspirin and specific thromboxane synthetase inhibition on whole blood platelet aggregation and adenosine triphosphate secretion in healthy dogs. *Am J Vet Res* 53:1631, 1992. *A description of the antiplatelet effects of aspirin and the use of whole-blood aggregometry in a controlled study utilizing 20 laboratory Beagles.*
- Mooney SA: Preparation of blood components. In: Hohenhaus AE, ed: *Problems in Veterinary Medicine, Transfusion Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1992, p 594. *A comprehensive description of the procedures, equipment, supplies, and sources for the production of canine blood components.*
- Slichter SJ, O'Donnell MR, Weiden PL, et al: Canine platelet alloimmunization: the role of donor selection. *Br J Haematol* 63:713, 1986. *A prospective study comparing platelet recovery and survival in recipient dogs transfused with one of five different transfusion programs in order to identify the most effective method of providing long-term platelet support.*

Обзор дисфункций нейтрофилов собак и кошек

КЕННЕТ С. ЛАТИМЕР

Нейтрофилы являются главными фагоцитами, которые защищают организм от бактериальной инфекции. Успешное уничтожение бактериальной инфекции требует сложных, тщательно согласованных взаимодействий между плазменными и тканевыми протеинами, эндотелиальными клетками и нейтрофилами. Эти совместные взаимодействия биологически активных протеинов, кровеносных сосудов и лейкоцитов составляют воспалительную реакцию.

ВОСПАЛЕНИЕ И ФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ

Воспалительный процесс имеет три основных компонента. Во-первых, бактериальная инвазия и пертурбация тка-

ней вызывают временное сужение микроциркуляторной или капиллярной части сосудистого русла. Циркуляция крови в пораженных тканях усиливается, вызывая лихорадку и покраснение тканей. Во-вторых, проницаемость микроциркуляторной части сосудистого русла обычно увеличивается в результате сжатия эндотелиальных клеток, цитокинных изменений в эндотелиальных клеточных соединениях, эндотелиального некроза и отслаивания клеток или вызываемых лейкоцитами повреждений эндотелиальных клеток. В конечном итоге увеличение проницаемости сосудов обеспечивает доступ межсосудистой, насыщенной протеином жидкости в ткани, наряду с замедлением потока крови через пораженные ткани.

В клиническом отношении жидкий экссудат или эдема проявляются в виде отека тканей. В-третьих, замедление потока крови позволяет лейкоцитам, в особенности нейтрофилам, скапливаться во внутренней поверхности капилляров и эмигрировать из капилляров в ткани в целях избавления от бактериальной инфекции.

По мере замедления потока крови в процессе воспаления лейкоциты выпадают из основного потока крови и скапливаются по направлению к эндотелиальной поверхности. После маргинации (феномен скопления лейкоцитов по краю участка воспаления) нейтрофилы вначале плавно движутся, а затем притягиваются или прилипают к эндотелиальной клеточной поверхности. Причиной этого служит экспрессия молекул селектина и интегрина на плазматические мембраны клеток нейтрофилов и эндотелиальных клеток. Движению нейтрофилов способствует экспрессия молекул селектина (L-селектина на нейтрофилы и P-и E-селектина на эндотелиальные клетки), в то время как адгезия нейтрофилов происходит в результате более тесной связи между молекулами интегрина — CD-11-CD-18 комплекса и VLA-4 на нейтрофилы и внутриклеточных адгезионных молекул (ICAM-1 ICAM-2) и адгезионных молекул клеток сосудов (VCAM-1) на эндотелиальные клетки.

Впоследствии нейтрофилы расширяют псевдоподии между эндотелиальными клетками, переваривают небольшое количество мембраны основания и эмигрируют с микрососудистой части русла в интерстициальные ткани. Хотя нейтрофилы сохраняют жизнеспособность в здоровых тканях в течение 24–48 часов, срок их жизни значительно сокращается в период заболевания. Старейшие нейтрофилы последовательно фагоцитируются или заглатываются моноцитами-макрофагами или пропадают с поверхности слизистой или раны после миграции.

Внутри тканей нейтрофилы следуют за хемотаксическим градиентом на один или несколько участков инфекции. Хемотаксические факторы, на которые реагируют нейтрофилы, бывают различными и включают составные части комплемента, метаболиты арахидоновой кислоты, производные кинина и продукты расщепления фибрина. Все эти вещества образуются после повреждения тканей, воспаления или попадания инфекции.

Когда нейтрофилы встречаются с бактериями, они распознают эти патогены, если они подверглись «опсоническому» воздействию иммунной сыворотки или были подготовлены нейтрофилами для фагоцитоза. В число опсонов входят как иммуноглобулин G (IgG), так и фрагменты третьей составной части комплемента (C3). Специфические клеточные рецепторы, отвечающие за распознавание нейтрофилами опсонизированных бактерий, включают FcR рецептор, который обнаруживает Fc часть IgG, и рецепторы комплемента 1, 2, 3 (CR 1, 2, 3), которые обнаруживают и C3b и C3bi (стабильная форма C3b).

После распознавания опсонизированные бактерии фагоцитируются, в то время как нейтрофилы одновременно выделяют кислородный импульс (*Bender and Chickering, 1983*). При фагоцитозе происходит адгезия бактерий на плазматическую мембрану нейтрофила, расширение псевдоподии вокруг бактерии и слияние мембраны нейтрофила. После фагоцитоза интернализованная бактерия заключается в перевернутый мешочек плазматической мембраны, называемый фагосомой. Впоследствии фагосома сра-

стается с первичными (азурофильными) и вторичными (специфическими) гранулами нейтрофилов, образуя фаголизосому.

Уничтожение бактерий происходит в основном за счет кислородозависимых механизмов, включающих взаимодействие атомарного кислорода, ферментов и галогенидных ионов. Кислородный импульс вызывает образование различных токсичных кислородных радикалов, которые используются при уничтожении бактерий. Кислород и сокращенная форма никотинамида аденина динуклеотида фосфата (NADPH) в присутствии NADPH-оксидазы образуют супероксидный анион. Это высокореактивный кислородный радикал, который самопроизвольно разлагается, образуя пероксид водорода. Пероксид водорода в присутствии ионов хлорида превращается в хлорноватистую кислоту благодаря миелопероксидазе, ферменту, получаемому из первичных гранул нейтрофилов. Хлорноватистая кислота представляет собой сильноразбавленный отбеливатель (например, хлоркс), который очень токсичен по отношению к бактериям. Уничтожение бактерий при помощи кислородозависимых механизмов производится путем ковалентной связи ионов хлорида или других галогенидов с внутриклеточными протеинами или посредством липидного перокисления мембраны и окислительного структурирования протеинов мембраны токсичными кислородными радикалами.

Хотя большинство бактерий уничтожается при помощи пероксидной миелопероксидазной-галогенидной системы водорода, нейтрофилы также способны убивать бактерии при помощи кислородозависимых механизмов. В эти механизмы входят ферменты, такие как лизоцимные или катионные протеины (например, протеины с увеличенной бактерицидной проницаемостью) и дефенсины. Лизоцим, присутствующий как в первичных, так и во вторичных гранулах, гидролизует N-ацетилглюкозаминные связи муравьей кислоты в бактериальной гликопротеиновой оболочке. Дефенсины, присутствующие в первичной грануле, обладают высокой цитотоксичностью и представляют собой катионные протеины, насыщенные аргинином. Дефенсины образуют потенциал-воротные ионные каналы в бактериальной клеточной мембране, что приводит к увеличению проницаемости.

После уничтожения бактерий кислотные гидролазы из первичных гранул нейтрофилов переваривают эти бактерии. Перевариванию гидролазы способствует понижение pH (до 4–5) внутри фаголизомы.

ДИСФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ

Основная проблема исследования дисфункции нейтрофилов собак и кошек заключается в недостаточности данных об этом заболевании и лабораторных приборов для анализа всех видов функций нейтрофилов. Полный лабораторный анализ пациентов с предполагаемой дисфункцией нейтрофилов должен включать наряду с данными о сыворотке крови и клеточные параметры. Исследование всех этих параметров возможно только в некоторых научных лабораториях, однако можно приобрести коммерческие комплекты для подсчета иммуноглобулинов, некоторых компонентов комплемента и ослабления окраски тетразолиевого голубого (NBT).

Дисфункции нейтрофилов бывают наследственными или приобретенными. Подобные нарушения могут вклю-

чать нарушения опсонической активности или генерации хемотаксического фактора в сыворотке крови и нарушения адгезии нейтрофилов, хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидной активности. Врожденная дисфункция нейтрофилов предполагается у новорожденных или бывает врожденной в семьях собак и кошек, у которых случаются повторные, иногда тяжелые и угрожающие жизни бактериальные инфекции при наличии нормальной или заметно увеличенной численности нейтрофилов. Клинические признаки включают периодонтит или гингивит, недостаточное заживание ран и лимфоаденопатию. В цитологических сборах из предполагаемых участков инфекции может не хватать нейтрофилов, особенно при нарушении адгезии нейтрофилов или хемотаксиса. Приобретенная дисфункция нейтрофилов может иметь место как у молодых, так и у взрослых животных, у которых наблюдаются повторные бактериальные инфекции при наличии дерматологического или метаболического заболевания, вирусной инфекции или токсикоза.

Многочисленные примеры врожденной и приобретенной дисфункции нейтрофилов были рассмотрены и изучены на людях. В отличие от этого сообщения о дисфункции нейтрофилов у собак и кошек встречаются редко (таблица 1). По мере увеличения интереса к функции нейтрофилов в ветеринарной медицине будет появляться все больше примеров дисфункции нейтрофилов. Далее автором суммированы опубликованные данные на тему дисфункции нейтрофилов у собак и кошек.

Врожденные или наследственные дисфункции нейтрофилов

Дефицит CD-11-CD-18 адгезионного протеина у собак. Дефицит CD-11-CD-18 адгезионного протеина у собак (дефицит адгезионных молекул лейкоцитов, синдром гранулоцитопатии собак) впервые был отмечен у щенка ирландского сеттера наряду с сопутствующими инфекциями и нарушением бактерицидной активности нейтрофилов. Однако молекулярная основа заболевания не была ясна до 1986 года, когда было доказано отсутствие адгезионных протеинов CD-11-CD-18. CD-11-CD-18 представляют собой интегрин, который позволяет нейтрофилам прилипать к эндотелию и другим матричным протеинам. Следовательно, дефицит данной молекулы влияет на адгезию нейтрофилов, хемотаксис и фагоцитоз.

Изредка в Соединенных Штатах и Швеции появлялись сообщения о CD-11-CD-18 дефиците адгезионного протеина у ирландского сеттера и щенков помесей ирландского сеттера. Это нарушение передавалось по наследству как аутосомальный рецессивный признак. Данные о наличии возвратной бактериальной инфекции имеются до 12-недельного возраста. Клинические признаки включают гингивит, поверхностную пиодермию, глубокую кожную раневую инфекцию, пододерматит, омфалофлебит, лимфаденопатию, пневмонию и хромоту. Может иметь место значительный нейтрофильный лейкоцитоз ($\leq 208\,000$ лейкоцитов/мкл). Кажется парадоксальным, что в цитологических сборах с пораженных участков определяется мало нейтрофилов. Недостаток адгезионных молекул CD-11-CD-18 внутриплазменной мембраны нейтрофилов связывается с сильным уменьшением адгезии, агрегации и хемотаксиса нейтрофилов. Несмотря на нормальную окислитель-

Таблица 1. Врожденные и приобретенные дисфункции нейтрофилов у собак и кошек

Дисфункция	Вид
Генерация хемотаксического фактора	
<i>Врожденные</i>	
С3-дефицит (британский спаниель)	Собака
Адгезия	
<i>Врожденные</i>	
CD-11-CD-18-дефицит адгезионного протеина (ирландский сеттер)	Собака
<i>Приобретенные</i>	
Сахарный диабет (плохо поддающийся лечению)	Собака
Хемотаксис	
<i>Врожденные</i>	
С3-дефицит (британский спаниель)	Собака
CD-11-CD-18-дефицит адгезионного протеина (ирландский сеттер)	Собака
Синдром Чедиака-Хигаши (персидская)	Кошка
Аномалия Пельгера-Хюэа (фоксхаунд)	Собака*
Первичная дискинезия ресниччатого тела (пойнтер)	Собака
Возвратные инфекции (веймаранер)	
<i>Приобретенные</i>	
Бактериальная пиодермия	Собака
Демодекоз	Кошка
Вирус лейкемии кошек	Кошка
Инфекционный перитонит кошек	Собака
Гипофосфатемия на фоне алиментарных нарушений	Собака
Прототектоз	
Фагоцитоз	
<i>Врожденные</i>	
С3 дефицит (британский спаниель)	Собака
CD-11-CD-18 дефицит адгезионного протеина (ирландский сеттер)	Собака
Возвратные и устойчивые инфекции (веймаранер)	
<i>Приобретенные</i>	
Непрерывное центрифугирование потока крови и нейтрофилы, собранные путем фильтрации лейкофереза	Собака
Гипофосфатемия на фоне алиментарных нарушений	
Уничтожение бактерий	
<i>Врожденные</i>	
CD-11-CD-18-дефицит адгезионного протеина (ирландский сеттер)	Собака
Циклическая нейтропения (мраморные колли)	Собака
Возвратные и устойчивые инфекции (веймаранер)	Собака
Синдром ринита и пневмонии (доберман)	
<i>Приобретенные</i>	
Вирус лейкемии кошек	Кошка
Гипофосфатемия на фоне алиментарных нарушений	Собака
Отравление свинцом	Собака
Воспаление, вызванное туrpентином	Собака

* Определение хемотаксиса нейтрофилов прошло лишь у одного из четырех англо-американских фоксхаундов с аномалией Пельгера-Хюэа; у других собак, в том числе фоксхаундов с данной аномалией, не было найдено нарушения хемотаксиса.

ную функцию нейтрофилов, у клеток нарушается фагоцитоз опсонизированных частиц, в том числе бактерий. При дефиците у живого животного CD-11-CD-18 адгезионных протеинов не удастся избавиться от бактериальной инфекции из-за того, что нейтрофилы не способны достигнуть одного или нескольких участков инфекции или не могут эффективно осуществлять фагоцитоз бактерий.

С3-дефицит у британских спаниелей. Третьим компонентом комплемента (С3) служит вырабатываемый в печени плазменный белок, который принимает учас-

тие как в классических, так и в альтернативных путях обмена комплементного каскада. С3 имеет первостепенное значение для обоих путей обмена и отвечает за опсоническое влияние иммунной сыворотки на бактерии (С3b, С3bi), генерацию мощного хемоаттрактанта для нейтрофилов (С5a) и образование атакующего мембранного комплекса (С5b6789), которые могут расщеплять некоторые микроорганизмы. Поэтому тяжелый врожденный дефицит С3 предрасполагает к развитию тяжелой инфекции.

Дефицит С3 был описан у британских спаниелей и передавался как аутосомальный рецессивный признак. У собак, являющихся гомозиготными по отношению к С3-дефициту, может развиваться бактериальная инфекция, представляющая угрозу для жизни, например, пневмония, сепсис, пиометра (скопление гноя в полости матки). Отдельные бактериальные инфекции часто включают *Clostridium sp.*, *Escherichia coli* и *Klebsiella sp.* Лабораторное обследование собак с клиническими признаками данного заболевания показывает сильное уменьшение или отсутствие С3 в сыворотке крови, неспособность генерировать хемотаксические факторы (С5a) для нейтрофилов и неспособность опсонизировать бактерии. Следовательно, хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов могут рассматриваться как нарушение.

Возвратные инфекции у веймаранеров. Возвратные и устойчивые бактериальные инфекции были описаны у веймаранеров из Австралии, Соединенных Штатах и Бельгии. Австралийские собаки с наследственным нарушением функции нейтрофилов часто оказываются в родственных связях друг с другом. Хотя не имеется полных характеристик данного заболевания, нарушения нейтрофилов включают понижение хемилюминесценции нейтрофилов, которое сопровождается уменьшением образования кислородных радикалов для уничтожения бактерий. Кроме того, у двух собак было обнаружено нарушение фагоцитоза нейтрофилов и неспособность уничтожать *Staphylococcus Aureus*.

Хронический ринит и пневмония у доберманов. Имеется сообщение о восьми доберманах, состоящих в близком родстве друг с другом, с хроническими заболеваниями дыхательных органов, в том числе ринитом и пневмонией. Немногочисленные лабораторные анализы показали, что нейтрофилы осуществляют нормальный фагоцитоз бактерий, но у них наблюдается нарушение бактерицидной активности. Нарушение и уничтожение *Staphylococcus epidermidis* связано с неспособностью нейтрофилов генерировать токсичные кислородные радикалы после соответствующей клеточной стимуляции. Пораженные нейтрофилы также не способны вызвать ослабление окраски тетразолиевого голубого или образовывать супероксид. Нарушение опсонизации патогенов не несет ответственности за нарушение фагоцитоза, поскольку концентрация иммуноглобулина и комплемента находится в пределах заданного диапазона или увеличена. Данное заболевание несколько напоминает хронический гранулематоз или рецепторный дефицит комплемента у людей; однако для определения молекулярной основы данного заболевания у больных собак понадобятся более углубленные исследования.

Синдром Чедиака-Хигаши у кошек. Синдром Чедиака-Хигаши (аномалия Чедиака-Штейнбринк-Хигаши, врожденный гигантизм пероксидазных гранул) отмечался у персидских кошек с неотчетливой дымчато-голубоватой окраской шерсти и желто-зеленой радужной оболочкой глаз. Данное заболевание, передаваемое как аутосомальный рецессивный признак, характеризуется увеличением цитоплазмических гранул лейкоцитов и меланоцитов в кровообращении. Увеличение гранул лейкоцитов происходит в результате слияния раннее существовавших липосом более нормальных размеров и, судя по мазкам крови, окрашенным по методу Романовского, имеющих вид розовых или красных цитоплазмических включений диаметром 2 мкм. Несмотря на наличие нарушений в хемотаксисе нейтрофилов, больные кошки не настолько предрасположены к инфекции, как люди. Экспериментальные исследования документально подтвердили наличие слабой нейтропении, но она не распознается в обычных клинических условиях.

Циклический гемопоэз у серых мраморных колли. Циклический гемопоэз является наследственным заболеванием стволовых клеток у мраморных колли, которое передается как аутосомальный рецессивный признак. У больных собак шерсть бывает обесцвеченной (серебристо-серой, бежевой или цвета древесного угля). Несмотря на то, что численность лейкоцитов, тромбоцитов и ретикулоцитов подчиняется регулярным циклам, глубокая нейтропения вызывает самые тяжелые клинические последствия. Повторная тяжелая нейтропения является причиной бактериальной инфекции, которая может представлять угрозу для жизни. Кроме того, повторные инфекции приводят к вторичному системному амилоидозу. Больные колли обычно погибают в течение первого года жизни. Продление жизни возможно лишь благодаря трансплантации костного мозга. Хотя нейтрофилы у мраморных колли должным образом осуществляют фагоцитоз бактерий, уничтожение бактерий сильно усложнено в результате дефицита миелопероксидазы.

Аномалия Пельгера-Хюэста у собак и кошек. Аномалия Пельгера-Хюэста является врожденным нарушением развития лейкоцитов, которое характеризуется в первую очередь ядерной гипосегментацией гранулоцитов в присутствии зрелого ядерного хроматина. Ядерная гипосегментация имеет вид дегенеративного сдвига влево у окрашенного мазка крови. Данная аномалия наблюдается у собак различных пород и домашних короткошерстных кошек. Эта аномалия предположительно передается в качестве аутосомального доминантного признака у собак и кошек. Однако в соответствии с последними данными, полученными автором при исследовании австралийских собак, передача данной аномалии является не полностью доминантной и управляется двумя или более генами.

Имеются данные о нарушении миграции нейтрофилов на участках повреждения кожи у одного англо-американского фоксхаунда. Однако исследования данной аномалии у пяти собак показывают, что у пораженных нейтрофилов наблюдаются нормальная адгезия, случайные движения, хемотаксис, фагоцитоз и бактерицидная активность. У собак и кошек с данной аномалией обычно не имеется клинических данных, подтверждающих дис-

функцию нейтрофилов. В обширном исследовании, проведенном на людях с аномалией Пельгера-Хюэста, также не выявлено нарушение функции нейтрофилов.

Приобретенные дисфункции нейтрофилов

Многочисленные примеры приобретенной дисфункции нейтрофилов встречаются у людей, больных сепсисом, вирусными инфекциями, сахарным диабетом, страдающих недоеданием, принимающих лекарственные препараты, больных красной волчанкой и ревматоидным артритом. О приобретенной дисфункции нейтрофилов у собак и кошек было опубликовано лишь несколько сообщений (таблица 1).

Заболевания, при которых отмечается приобретенная дисфункция нейтрофилов, включают слабо поддающийся лечению сахарный диабет, бактериальную пиодермию, демодекоз, отравление свинцом, гипофосфатемию, вызванную переизбытком, воспаления и протектозы. Уменьшение адгезии нейтрофилов в некоторой степени может быть причиной увеличения количества инфекционных заболеваний у больных диабетом, плохо поддающимся лечению. О предполагаемых ингибиторах хемотаксиса нейтрофилов сообщалось как при демодекозе, так и при протектозе. Бактериальная пиодермия, особенно при заражении *Staphylococcus sp.*, вызывается нарушением хемотаксиса нейтрофилов. Отравление свинцом провоцирует понижение бактерицидной активности нейтрофилов в результате приобретенного дефицита миелопероксидазы. При воспалениях также наблюдается временное уменьшение бактерицидной активности нейтрофилов. Многочисленные нарушения функции нейтрофилов, как, например, при гипофосфатемии, вызванной переизбытком, можно распознать, если подвергнуть одновременной оценке все главные параметры функции нейтрофилов.

До настоящего времени имелись сообщения о дисфункции нейтрофилов у кошек с вирусными инфекциями. Уменьшение хемотаксиса нейтрофилов было отмечено у клинически больных кошек, зараженных вирусом лейкемии. И напротив, уменьшение хемотаксиса нейтрофилов не наблюдалось у кошек с субклинической ВЛК-инфекцией и у больных кошек без ВЛК-инфекции. В предыдущих исследованиях также высказывалось предположение, что уничтожение бактерий может уменьшиться за счет неспособности должным образом генерировать кислородные радикалы. Нарушение хемотаксиса нейтрофилов также было доказано у некоторых кошек с инфекционным перитонитом. Молекулярная основа клеточных дисфункций при этих вирусных инфекциях не была выяснена.

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ

Получение документальных данных о дисфункции нейтрофилов с помощью лабораторных анализов является дорогой, сложной и трудоемкой процедурой и требует специальной подготовки нейтрофилов. К сожалению, для многих биологических анализов функции нейтрофилов характерны непостоянство или наследственные ограничения. Из-за этого бывает трудно обнаружить слабые нарушения функции нейтрофилов. В дальнейшем на функцию нейтрофилов оказывают влияние воспаления,

инфекции и лекарственные препараты. Чтобы уменьшить действие последних, желательно провести исследование функции нейтрофилов в период ремиссии заболевания и отмены препаратов. При подозрении на наличие дисфункции нейтрофилов следует сделать анализы для оценки опсонизационной активности и генерации хемотаксических факторов из сыворотки крови, а также адгезии нейтрофилов, хемотаксиса, фагоцитоза и уничтожения бактерий.

Опсонизация оценивается по концентрации иммуноглобулина (особенно IgG) и комплемента (C3) в сыворотке крови у пациента и по анализу способности сыворотки поддерживать фагоцитоз бактерий. При концентрации IgG менее обычного желательнее установить образование антигенов к Т-лимфоцит-зависимым (тетанус токсин) и Т-лимфоцит-независимым (*Brucella abortus* антиген, эритроциты, взятые у овцы) антигенам. Кроме того, предусмотрительный врач должен измерить количество иммунных комплексов в системе кровообращения для оценки катаболизма антител.

Генерацию хемотаксических факторов можно оценить путем подсчета хемотаксиса контрольных нейтрофилов в сыворотке крови у пациентов, которые были «активированы» благодаря предыдущему воздействию дрожжевой инфекции (зимозана) или очищенного эндотоксина.

Адгезия измеряется путем процента нейтрофилов у пациента, которые прилипают к столбикам из нейлоновых волокон. При наличии нарушения адгезии для оценки CD-11-CD-18-экспрессии интегрина на плазматической мембране нейтрофила можно использовать метод проточной цитометрии и флуоресцентных изотопианатных (FITC)-конъюгированных моноклональных антител.

Хемотаксис можно измерять *in vitro* по миграции нейтрофилов при агарозе или с помощью миграции мембраны поликарбоната в слепой ячейке (модифицированной камере Бойдена) при реакции на хемотаксическую составляющую. Анализ хемотаксиса *in vivo* можно произвести путем учета миграции нейтрофилов в «кожные окна» или камеры на участках незначительных повреждений кожи. Хемоаттрактант обычно является эндотоксин- или зимозан-активированной смешанной сывороткой доноров. В отличие от некоторых видов животных, включая человека, нейтрофилы у собак и кошек не реагируют на N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (f-MLP) синтетический хемотаксический трипептид.

Фагоцитоз нейтрофилов можно подсчитать при помощи световой микроскопии или проточной цитометрии. Нейтрофилы питаются опсонизированными флуоресцентными латексными гранулами, импрегнированными латексными гранулами тетразолиевого голубого и бактериями. Проточная цитометрия позволяет подсчитать процент фагоцитных нейтрофилов и точно установить до пяти флуоресцентных латексных гранул в клетке. Эти параметры также можно подсчитать при помощи светового микроскопа, но это более трудоемкий метод. Однако он позволяет отличить прикрепление бактерий к клеточной мембране от их действительного поглощения или фагоцитоза. Важная роль ослабления окраски тетразолиевого голубого будет объяснена далее.

Бактерицидную активность нейтрофилов можно подсчитать прямым или косвенным путем. Косвенный ана-

лиз предположительной бактерицидной способности производится путем измерения иодирования (^{125}I) протеина по пероксидной-миелопероксидазной-галогенидной реакции водорода, ослаблению окраски тетразолиевого голубого (желтого) на формазан (синюю) под действием кислородных радикалов, хемолюминесценции с люминолом, по мере того как супероксид выделяет цвет при переходе из возбужденного состояния в состояние покоя и происходит изменение цитохимической окраски или химического анализа из-за активности миелопероксидазы. Прямой анализ бактерицидной активности осуществляется путем кормления нейтрофилов опсонизированными патогенными бактериями в лог-фазе. Число убитых бактерий обычно подсчитывается путем проверки лизатов нейтрофилов на наличие жизнеспособных бактерий при помощи высевания культуры на агаре.

ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИИ НЕЙТРОФИЛОВ

При врожденных нарушениях функции нейтрофилов редко возможно специфическое лечение. Однако диагностика функциональных нарушений нейтрофилов позволяет врачу предположить наличие бактериальных инфекций и заранее планировать медикаментозное лечение этих осложнений. При некоторых врожденных нарушениях, таких как синдром мраморных колли, помогает трансплантация костного мозга, но она производилась только во время научных исследований. В клинических условиях пересадка костного мозга непрактична, так как требуются значительная гистосовместимость и соответствие группы крови, пациентов нужно готовить к трансплантации путем облучения всего организма и химиотерапии, и трудно бывает бороться с бактериальной инфекцией во время приживания трансплантата. Из-за указанных соображений пересадка костного мозга считается сложной и дорогой.

Врачу лучше всего удастся справиться с приобретенной дисфункцией нейтрофилов путем устранения или борьбы с основным заболеванием. Данный метод состоит в лечении соответствующими антибиотиками при бактериальной пиодермии путем четкого контроля введения инсулина при диабете и регулировании фосфора алиментарных нарушениях у животных.

Литература

- Bender HS, Chickering WR: Superoxide, superoxide dismutase and the respiratory burst. *Vet Clin Pathol* 12:7, 1983. *A review of toxic oxygen products in bacterial killing.*
- Breider MA: Endothelium and inflammation. *J Am Vet Med Assoc* 203:300, 1993. *An overview of the importance of the endothelium in inflammation.*
- Breitschwerdt EB, Brown TT, DeBuyscher EV, et al: Rhinitis, pneumonia, and defective neutrophil function in the Doberman pinscher. *Am J Vet Res* 48:1054, 1987. *Neutrophil dysfunction in Doberman pinschers.*
- Brickman TJ, Kier AB, Collier LL: In vitro demonstration of defective neutrophil chemotaxis in Chediak-Higashi affected cats. *Fed Proc* 43:390, 1984. *Abnormal chemotaxis in cats with Chediak-Higashi syndrome.*
- Chusid MJ, Bujak JS, Dale DC: Defective polymorphonuclear leukocyte metabolism and function in canine cyclic neutropenia. *Blood* 46:921, 1975. *Neutrophil dysfunction in grey collies.*
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, eds: Robbins Pathologic Basis of Disease, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p 51. *An overview of inflammation and repair.*
- Evans EW, Harmon BG: A review of antimicrobial peptides: Defensins and related cationic peptides. *Vet Clin Pathol* 24:109, 1995. *An overview of cytotoxic proteins and peptides.*
- Hansen P, Clercx C, Henroteaux M, et al: Neutrophil phagocyte dysfunction in a Weimaraner with recurrent infections. *J Small Animal Pract* 36:128, 1995. *Neutrophil dysfunction in a Weimaraner.*
- Kiehl AR, Fettman MJ, Quackenbush SL, et al: Effects of feline leukemia virus infection on neutrophil chemotaxis in vitro. *Am J Vet Res* 48:76, 1987.
- Latimer KS: Leukocytes in health and disease. In: Ettinger SE, Feldman EC, eds: Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1892. *An overview of leukocyte responses in dogs and cats.*
- Latimer KS, Robertson SL: Inherited leukocyte disorders. In: August JR, ed: Consultations in Feline Internal Medicine 2. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p 503. *Hereditary leukocyte disorders in cats.*
- Latimer KS, Kircher IM, Lindl PA, et al: Leukocyte function in Pelger-Huet anomaly of dogs. *J Leukoc Biol* 45:301, 1989. *Neutrophil function in canine Pelger-Huet anomaly.*
- Trowald-Wigh G, Hakansson L, Johannisson A, et al: Leucocyte adhesion protein deficiency in Irish setter dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 32:261, 1992. *Canine CD11-CD18 adhesion protein deficiency.*
- Tsuji M, Goitsuka R, Hirota Y, et al: Chemotactic responses of neutrophils in cats with spontaneous feline infectious peritonitis. *Jpn J Vet Sci* 51:917, 1989. *Defective chemotaxis in cats with viral infections.*
- Weiss DJ: White cells. *Adv Vet Sci* 36:57, 1991. *An overview of granulocyte production and function.*
- Winkelstein JA, Johnson JP, Swift AJ, et al: Genetically determined deficiency of the third component of complement in the dog: In vitro studies on the complement system and complement-mediated serum activities. *J Immunol* 129:2598, 1982. *C3 deficiency in Brittany spaniels.*

Современные методы диагностики рака: основные указания для взятия проб

Брюс Р. Мейдвелл

Стивен М. Гриффи

Диагностика рака основывается на интерпретации часто субъективных морфологических признаков опухоли по окрашенным гемоксилином и эозином тканевым фрагментам. Для некоторых типов опухолей, таких как опухоль молочной железы, точная гистологическая диагностика и клиническая стадия позволяют наиболее надежно установить прогноз; однако в настоящее время большое значение в клинической практике приобретает анализ состояния гормональных рецепторов, цитоскелетной структуры, плоидности ДНК, показателя клеточной пролиферации, экспрессии онкогена (например, *C-erb B2*), экспрессии *p*-гликопротеина и плотности капилляров внутри опухоли.

Эти новые методы быстро находят распространение в диагностических ветеринарных лабораториях для описания уникальных свойств опухолей, что помогает при диагностике и лечении пациентов. Иммуногистологический анализ стал повседневным методом диагностической патологии, и молекулярная патология в настоящее время также играет большую роль в диагностических лабораториях. Часто на основе небольших клинических проб, полученных в ходе минимальных инвазивных процедур, проводят эти и другие новые лабораторные анализы, которые используются как специфические и чувствительные маркеры. В свое время эти анализы не только помогут поставить оптимальный клинический диагноз и установить стадию заболевания, но также позволят распознать пораженных пациентов и/или тех, кто подвержен риску данного заболевания, покажут тяжесть развития опухоли, явятся индикаторами прогноза, предскажут возрастной характер опухоли и послужат вспомогательным средством для выбора эффективных методов лечения.

Несмотря на то, что новые технологии увеличили число диагностических методов, применяемых лечащими врачами и патологами, это также повысило ответственность лиц, занимающихся сбором и обработкой проб и анализов. Практикующий ветеринарный врач уже не помещает все пробы, предназначенные для патологической лаборатории, в нейтральный буферный раствор, содержащий формалин. Связь между ветеринарным врачом и патологом-диагностом обеспечивает более правильную методику сбора и подготовки проб, особенно это касается новообразований, представляющих сложность для диагностики. Цель данной статьи состоит в разработке основных указаний для взятия и подготовки клинических проб для диагностической лаборатории таким образом, чтобы лечащий врач мог в полной мере воспользоваться преимуществами диагностических методов, применяемых в патологической лаборатории. Данные рекомендации по поводу взятия и подготовки проб касаются не только проб, применяемых при диагностике

рака, но и тех, при анализе которых используются многие методы молекулярной диагностики, применяемые в генетике, гемопатологии, вирусологии, микробиологии и при коагуляционных и митохондриальных нарушениях ДНК. Поскольку подготовка проб представляет огромную важность для ультраструктурных исследований, в данной статье также приведены некоторые комментарии по поводу сбора и фиксации тканей для электронной микроскопии.

ОБЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПО ВЗЯТИЮ И ПОДГОТОВКЕ ПРОБ ДЛЯ ОБЫЧНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Основные указания по биопсии при обычной обработке проб

Следующие процедуры рекомендованы для обычной обработки собранных проб в диагностической лаборатории. Эти процедуры (рис. 1) могут несколько меняться в разных лабораториях в зависимости от личных пристрастий персонала, но общие рекомендации заключаются в следующем.

- При взятии пробы захватите часть соседних тканей, чтобы можно было проследить взаимосвязь места поражения с соседними тканями. Исключение из этого общего правила составляют случаи, когда взятие проб осуществляется из костного поражения и есть подозрение, что данное поражение представляет собой первичную опухоль кости. В этом случае пробы, взятые из центральной части поражения, с наибольшей вероятностью покажут наличие новообразования и едва ли будут отражать реакцию кости.
- Осторожно смойте кровь и остатки органических веществ с поверхности ткани физиологическим раствором для улучшения фиксации.
- Если тканевая проба имеет более 1,0 см в диаметре, а транзитное время составляет более 24 часов, разделите пробу на составные части острым скальпелем или лезвием бритвы для улучшения фиксации пробы. Для ориентации полезно иметь письменные описания или диаграммы, особенно если пробы ткани взяты из участков тела со сложным анатомическим строением, например, из области головы или шеи. Краниокаудальная и медиолатеральная проекции имеют особенно важное значение для больших тканевых проб, например, взятых из молочной железы. Если из гистологического анализа видно, что хирургического иссечения опухоли недостаточно, хирург обязан знать местонахождение остаточной опухоли, чтобы спланировать дополнительное лечение.
- В емкости с фиксатором должно находиться 10:1 фиксирующего препарата по отношению к объему ткани. Не пользуйтесь емкостями с узким горлом и

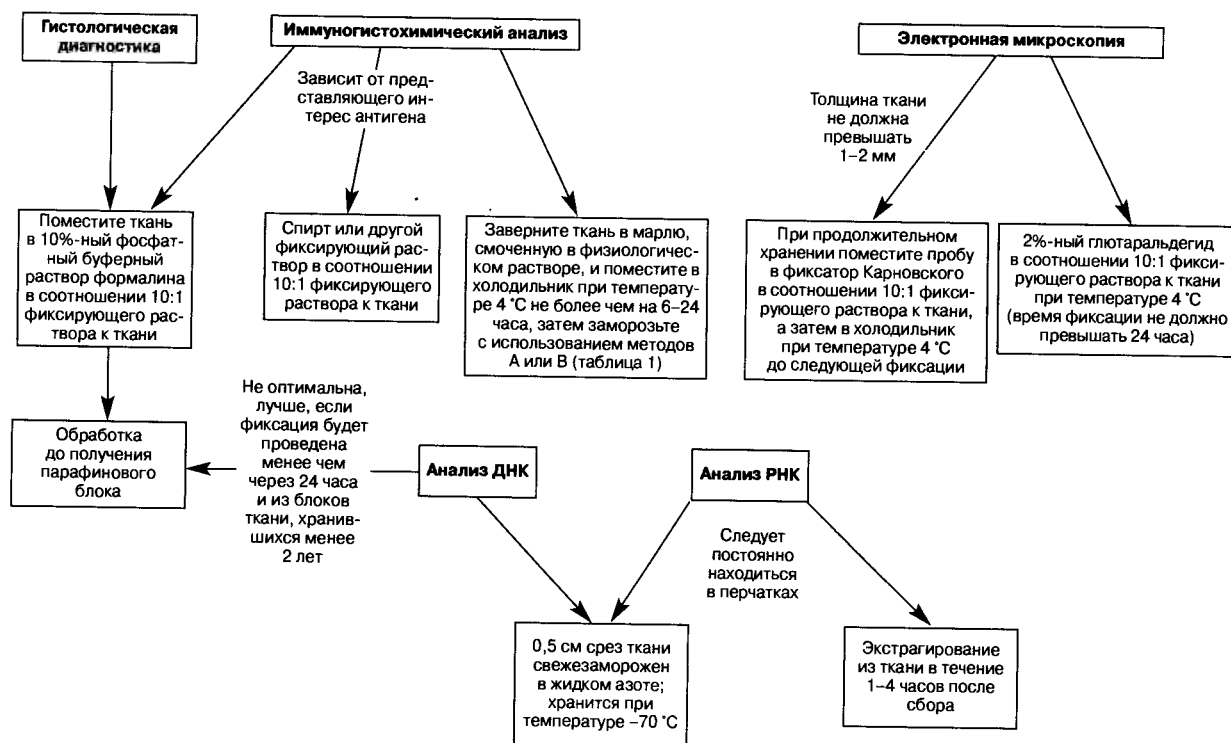


Рис. 1. Правильная подготовка тканей для различных диагностических процедур

не применяйте силу, помещая ткань в емкость со слишком узким отверстием. Небольшие тканевые пробы распухнут и станут более твердыми после воздействия фиксатора, в результате чего будет очень трудно или невозможно вынуть ткань из емкости с узким горлом, не разбив контейнер. Обычно ткани не должны находиться в формалине более 24–48 часов без дополнительной обработки.

- Для обычного гистологического анализа заморозьте ткань до наступления фиксации; ни в коем случае не замораживайте пробу до помещения ее в фиксирующий раствор. Если ткань заморожена, поместите ее в фиксатор для оттаивания.
- При маркировке наклейте этикетку как на саму емкость, так и на крышку. Если пометить только крышку, пробы можно нечаянно перепутать во время исследования и обработки патологом.
- Если вы имеете дело с многочисленными опухолями, которые имеют аналогичные характеристики (размеры, форму и консистенцию), их следует поместить в отдельные емкости, чтобы помочь патологу отличить одну от другой во время исследования. Или можно поместить дополнительные пробы в отдельные кассеты, подписанные соответствующим образом, и погрузить в ту же емкость с раствором формалина при соблюдении условия соотношения 10:1 фиксирующего раствора к ткани.
- Необходимо установить хорошую связь с диагностической лабораторией для правильной подготовки тканей и получения наибольшей пользы от лабораторного исследования.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Иммуногистохимический анализ применяется для исследования слабо различимых новообразований. Это важный метод типирования опухоли, и его применение позволило лучше понять дифференциацию клеток. Иммуногистохимический анализ также позволяет точно установить гистогенез новообразования, которое не поддается дифференциации на базе морфологического исследования. Чаще всего в диагностической патологии пробу фиксируют в формалиновом растворе, обрабатывают парафиновым воском, делают срезы и устанавливают на предметном стекле. Несомненно, данная система продолжает наиболее часто применяться для клинических проб из-за необходимости быстрой постановки диагноза, основываясь на гистоморфологических критериях. Однако при иммуногистохимическом анализе важная проблема заключается в том, что процедуры, необходимые для получения парафинового блока и обработки фрагментов тканей на предметном стекле, часто оказывают вредное воздействие на интересующие врача компоненты ткани. В результате отрицательной иммуногистохимической реакции может произойти потеря, диффузия, уменьшение, химическое изменение и маскировка антигена.

Другим фактором, способным оказывать влияние на результаты иммуногистохимического окрашивания в лаборатории, является хранение неокрашенной пробы на предметном стекле. В исследовании, проведенном при раке груди у людей, пробы держали в формалине, заливали парафином, а затем производили иммуноокрашивание на выявление *p53*-антигена; при этом интенсивность окраски заметно уменьшалась, если неокрашенное пред-

метное стекло хранили при комнатной температуре. Через две недели интенсивность окраски уменьшалась на 31% по сравнению с началом исследования, через 4 недели она составляла лишь 18% от первоначальной нормы, а по прошествии 12 недель некоторые случаи, которые первоначально считались положительными, были отнесены к отрицательным. Хранение неокрашенных тканей на предметном стекле при 4 °C не предотвращало потерю антигена, хотя уменьшение иммунореактивности не происходило с такой же быстротой, как у проб, которые хранились при комнатной температуре. Потеря интенсивности окраски также отмечалась для антигена фактора VIII, эстрогенного рецептора и *bcl-2*-протеина на предметных стеклах, которые хранились при комнатной температуре. У проб, хранившихся в формалиновом фиксирующем растворе, залитых парафином, при комнатной температуре не наблюдалось потери антигенности. Несмотря на то, что потеря антигена, связанная с хранением проб, обычно не является проблемой для клинических проб, с которыми лабораторные исследования проводятся в течение нескольких дней после сбора, полученные результаты показывают, что предметные стекла, предназначенные для иммуногистохимического исследования, не должны предварительно разрезаться и храниться, а следует готовить заново из первоначальных парафиновых блоков для любых процедур, которые производятся позже, чем через несколько дней.

Обработка тканей. Ткани для иммуногистохимических процедур нужно готовить быстро путем замораживания или других методов фиксации для сохранения антигенов тканей без аутолизиса тканей. Ткани могут оставаться без фиксации в течение 6–24 часов с небольшим ухудшением, если их подготовить соответствующим образом после иссечения. Для кратковременного хранения свежие ткани нужно завернуть в марлю, смоченную в физиологическом растворе, и заморозить при 4 °C (не замораживая в лед) до перевозки в лабораторию. Нужно всегда использовать физиологический раствор для сохранения изотонии раствора. При использовании водопроводной воды может иметь место клеточный артефакт. Для замораживания следует отрезать характерный участок ткани, а для фиксации и обычного морфологического исследования нужно отрезать тканевую пробу. В таблице 1 представлены методы быстрого замораживания тканевых проб для иммуногистохимических исследований, применяемых в больнице, где работают авторы данной статьи.

Срезы криостата замороженных тканей дают наилучшую возможность демонстрации широкого спектра антигенов. Замороженные срезы нужны для всестороннего анализа гемопозитических опухолей, поскольку многие антигены дифференциации поверхности лейкоцитов часто бывают денатурированы даже после кратковременного контакта с формальдегидом. В дальнейшем многие маркеры клеточного типа, такие как десмин, кератины и виментин, также наблюдаются больше в опухолевых клетках в замороженных срезах, чем в тканях, фиксированных формальдегидом. Для проведения многих вновь созданных иммуногистохимических методов для факторов роста или их рецепторов и для онкоген-закодированных белков часто требуются замороженные срезы. С другой стороны, в продаже появляются все больше и больше антител для тканей, фиксированных в формали-

Таблица 1. Методы быстрого замораживания тканевых проб для иммуногистохимических исследований

Метод А

1. Пластмассовые кассеты (*Tissue Tek, Baxter Diagnostics, Inc., McGaw Park, IL*) маркируются с помощью фломастеров
2. Ткани, помещаемые в кассеты, должны занимать не более двух третей емкости используемой кассеты. При помещении в кассету ткань разрезается на отдельные доли и помещается разрезом вниз
3. Затем ткань при оптимальной температуре полностью покрывают заливкой (ОСТ-среда) (*Tissue Tek, Baxter Diagnostics, Inc., McGaw Park, IL*), которая хорошо заполняет кассету, препятствуя образованию пузырей
4. Кассету кладут в лабораторный стакан с изопентаном (2-метилбутан), который охлаждают в жидком азоте. Изопентан считается по-настоящему холодным, когда начинает замораживаться на внутренней поверхности лабораторного стакана и напоминает пенопласт. Данный блок тканей нужно оставить в изопентане на 45 секунд
5. После заморозки данные блоки укладываются в двойные пакеты, замораживаются во избежание высыхания и хранятся в жидком азоте или в морозильной камере при –70 °C
6. При необходимости разрезания блоков их вынимают из хранения и помещают в криостат. Температура тканей в момент разрезания не должна превышать –20 °C. Когда температура достигнет –20 °C, тканевая проба в окружающей среде может быть вытолкнута из кассеты на держатель блока с дополнительной ОСТ-средой для разрезания
7. После отрезания проб блок ткани и окружающую среду снова кладут в двойные пакеты и возвращают в морозильную камеру

Метод В

1. Напишите фломастером этикетку на полиэтиленовых 2,5 мл флаконах для проб и заполните пузырьки на треть–половину ОСТ-средой, стараясь не допускать образования пузырей
2. Тканевые пробы должны иметь размеры не более 10х10х5 мм, быть полностью погружены в ОСТ-среду и правильно ориентированы, чтобы не потребовалось оттаивать ткани для разрезания
3. Следует плотно закрыть крышкой флакон перед его погружением в жидкий азот по крайней мере на 30–45 секунд
4. После заморозки флаконы укладывают в двойные пакеты, замораживают во избежание высыхания и хранят в жидком азоте или в морозильной камере при –70 °C
5. При необходимости разрезания проб тканей, содержащихся во флаконах, их вынимают из хранения и помещают в криостат. Температура тканей в момент разрезания не должна превышать –20 °C. Когда температура достигнет –20 °C, тканевая проба в окружающей среде может быть вытолкнута из кассеты на держатель блока с дополнительной ОСТ-средой для разрезания
6. После приготовления срезов остатки тканей и окружающую среду помещают обратно во флакон, покрывают ОСТ-средой и возвращают в морозильную камеру

не. Более того, некоторые маркеры требуют фиксации формальдегидом, и их нельзя продемонстрировать на замороженных срезах, фиксированных ацетоном или спиртом, потому что они растворимы в этих фиксирующих растворах и вымываются ими. Среди них такие антигены, как S-100 протеин, нейрон-специфическая энолаза и альфа₁-антитрипсин. Длительность фиксации в формальдегиде также может повлиять на результаты иммуногистохимического анализа; например, продолжительная фиксация пробы в формальдегиде будет препятствовать иммуногистохимическому окрашиванию пролиферирующего антигена ядерных клеток (PCNA). Иногда для сохранения некоторых антигенов фиксация в спиртовом растворе может быть лучше, чем в формальдегиде; например, антигенность промежуточных волокон сохраняется при фиксации этанолом и метанолом, в том числе их модификациями (фиксатор Карноя). Преимуществом данного метода над замороженными срезами являются его удобство и лучшая морфологическая сохранность.

Несмотря на то, что антигенность многих эпитопов пропадает или уменьшается после фиксации в формалине, некоторые антигены лишь прячутся за структурирующей природой фиксации формальдегидом и могут выделяться при микроволновой или протеолитической ферментной обработке пищи; наиболее часто используются такие ферменты, как трипсин, проназа и пепсин. Из-за различий в фиксации различных частей пробы оптимальное иммуноокрашивание часто достигается лишь в части пробы, придавая ей пестрый, неоднородный рисунок иммунного окрашивания. При рассмотрении результатов иммуногистохимического анализа методы восстановления антигенов дают дополнительную информацию к размышлению. Восстановление антигенов приводит к увеличению реактивности целевого антигена в результате понижения порога обнаружения для иммунной реактивности. Это может сыграть важную роль при исследовании онкогена или генных протеинов, подавляющих опухоль, таких как *c-erbB2* или *p53*, при наблюдении закрашенного предметного стекла полукольцевидным методом в качестве показателя генной экспрессии.

Цитологическое окрашивание при помощи иммунной метки. Хотя окрашивание цитологических смывов при помощи иммунных клеток нечасто применяется в ветеринарной медицине, оно оказывает помощь при диагностике. При достаточном количестве клинического материала пробу можно закрепить в B5 фиксирующем растворе и подготовить в виде клеточного блока. Клеточные блоки готовят из материала, который смывается из шприца фосфатно-буферным физиологическим раствором. Для образцов, у которых клетки слишком разбросаны для приготовления клеточных блоков, можно приготовить цитоспинные сборы.

ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОСКОПИЯ

Исследования с помощью электронного микроскопа позволяют точно поставить диагноз при наличии специфических субмикроскопических дифференцированных характеристик. Например, ультраструктурные исследования помогают диагностировать злокачественную меланому при малом количестве меланина, вырабатываемого клетками опухоли, и его нельзя легко различить при помощи обычной электронной микроскопии. Меланоцитическая природа злокачественной меланомы подтверждается в этих случаях путем обнаружения меланосом или премеланосом.

Фиксация пробы является наиболее важной процедурой в процессах, связанных с биологической электронной микроскопией. Имеющийся в продаже формальдегид, применявшийся обычно в гистологических сборах, служит слабым фиксирующим средством для ультраструктуры, поскольку содержащийся в нем метанол действует в качестве коагулятивного фиксирующего раствора и способствует денатурированию протеина. При идеальной фиксации сохраняются все детали клеточной ультраструктуры, какой она была в момент сбора пробы. Фиксация должна производиться быстро и уверенно, оптимальная фиксация происходит в течение нескольких секунд после сбора проб. Ткань аккуратно разрезается на небольшие кубики толщиной не более 1–2 мм, с помощью острой бритвы или лезвия скальпеля, и эти кубики

мгновенно помещают в соответствующий фиксирующий раствор. Как правило, используют двухступенчатую фиксацию глютаральдегидным буферным раствором с фосфатом какодилатом, после чего добавляют тетроксид осмия. При добавлении 2%-ного глютаральдегида (10 частей фиксатора на одну часть ткани) в 0,05–0,01 М-фосфатный буферный раствор с pH 7,2 получается замечательный фиксирующий раствор для ультраструктур, но он медленно проникает в ткань, из-за чего может произойти аутолизис центральной части плотной пробы. Оптимальным средством фиксации является глютаральдегидный фиксирующий раствор, который хранится при 4 °C или готовится свежим, с отрегулированным pH, и перед погружением в него ткани этот раствор можно мгновенно разогреть до комнатной температуры. После выдерживания в течение 1–2 часов при комнатной температуре пробу ткани, помещенную в фиксирующий раствор, вновь охлаждают до 4 °C, при этом общее время первичной фиксации составляет 1–3 часа с вечера накануне.

Фиксирующий раствор Карновского, представляющий собой сочетание параформальдегида и глютаральдегида, сочетает в себе фиксирующую мощность глютаральдегида и быстроту фиксации формальдегида. Модифицированный фиксирующий раствор Карновского применяется в больнице, где работают авторы. Данный раствор включает 2,5%-ный глютаральдегид и 2%-ный параформальдегид, добавленные в 0,05–0,1 М-фосфатный какодилатный буферный раствор. С пробой поступают так же, как описано для глютаральдегида, со вторичной фиксацией в тетроксиде осмия.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Молекулярная онкология позволила увеличить количество данных о генетических изменениях, которые часто связываются с конкретными видами опухолей. Указанные исследования строятся на демонстрации молекулярных изменений на нуклеотидном уровне, которые имеют место в опухолевых клетках. Эти методы состоят в изоляции ДНК, РНК и протеинов из опухолевых клеток и анализе их составляющих на наличие нарушений, связанных с присутствием, отсутствием или увеличением специфического гена или его продуктов и других изменений, таких как хромосомная транслокация.

Одним из важных соображений при использовании молекулярных методов обнаружения или характеристики опухолевых клеток является их нижняя граница обнаружения в составных частях тканей больного или в реакции на данную опухоль в виде воспаления или уплотнения. Это может представлять важность для клинического ветеринара по мере применения новых технологий к пробам, собранным с участков, предварительно подвергшихся лечению от рака или участков возможных метастаз, например, лимфатических узлов, то есть для обнаружения минимального остаточного заболевания и/или метастаз. В ходе сравнительных исследований реверсионная транскриптаза полимеразной цепной реакции (РТ-ПЦР) оказалась более чувствительной, чем иммуногистохимические методы, хотя в других исследованиях при использовании строго иммуногистохимических или иммунофлуоресцентных методов были получены сравнительные результаты (Pelkey et al., 1996). Например, при

использовании антицитокератиновых антител в иммуногистохимических анализах понижение границы обнаружения соответствующих опухолевых клеток в модельных системах составляло от $1/10^4$ до $1/10^6$ (обнаруженных опухолевых клеток/гемопозитивных клеток с ядрами). При использовании РТ-ПЦР для обнаружения специфического антигена в опухолевых клетках предстательной железы или тирозина гидроксилазы mRNA в клетках меланомы или нейробластомы нижняя граница обнаружения находилась в диапазоне $1/10^6$ – $1/10^7$.

Методы, основанные на идентификации ДНК. Методы, основанные на идентификации ДНК, наиболее часто применяются в диагностике, в том числе метод Южной гибридизации (в пятне или щелевой), ПЦР, цепной реакции лигазы, гибридизации *in situ*, *in situ* ПЦР и последовательности ДНК. При Южной гибридизации для анализа генетического материала в клинических образцах используются нуклеиновые кислотные зонды с помощью электрофорезного блоттингового метода. Зонды используются для диагностики онкологических, инфекционных и генетических заболеваний. Сложность применения Южного блоттингового анализа в диагностической патологии заключается в ее низкой чувствительности для обнаружения изменений ДНК (1–5%), необходимости получения ДНК из свежих тканей и промежутке времени, требуемом для получения результата (несколько дней). ПЦР является ферментным методом *in vitro*, позволяющим увеличить в несколько миллионов раз специфическую последовательность нуклеиновой кислоты. Полимеразная цепная реакция облегчает систему обнаружения генетических нарушений, основанных на нуклеиновой кислоте, а также заболеваний, вызываемых вирусами, бактериями и другими микробами и особенно подходят для проб, взятых клиническим путем, поскольку, в отличие от других биологических методов, для ее успешного прохождения не требуется ДНК с тяжелым молекулярным весом. Метод цепной реакции лигазы исключительно подходит для обнаружения известных мутаций. *In situ* гибридизация применяется для демонстрации последовательностей нуклеиновой кислоты внутри клеток; она используется для обнаружения клеточных мишеней нуклеиновой кислоты в применении к иммуногистохимическому анализу. *In situ* гибридизация позволяет определить и обнаружить ДНК (или РНК) и, аналогично иммуногистохимическому анализу, помогает обнаружить продукт реакции, который может быть визуализован и соотнесен с соответствующей тканью или клеточной морфологией. *In situ* ПЦР сочетает ПЦР с *in situ* гибридизацией и позволяет обнаружить специфические амплифицированные фрагменты ДНК внутри изолированных клеток и срезов ткани.

Методы, основанные на идентификации РНК. Наиболее распространенными методами, основанными на идентификации РНК, являются РТ-ПЦР, *in situ* гибридизация, анализ рибонуклеазной защиты и Нозерн блот-гибридизация. Изменение количества клеточных мРНК является главной характеристикой генной экспрессии; исследования этих изменений облегчают понимание механизмов, с помощью которых регулируемая генная экспрессия способствует контролю за биологическими

функциями. Для подсчета количества мРНК используются разнообразные методы, в том числе Нозерн блот и щелевой блот-анализ, гибридизация *in situ* и количественный РТ-ПЦР. Нозерн блот-анализ является недостаточно чувствительным для обнаружения малого количества мРНК и имеет довольно ограниченное клиническое применение из-за относительной нестабильности РНК и того, что для этого метода требуется довольно большое количество РНК и, следовательно, большое количество клеток (10^8 или 10^9). *In situ* РНК-гибридизация обладает преимуществом обнаружения неспецифических мРНК в конкретных клетках, но этот метод требует много времени и не позволяет точно определить количество мРНК. В настоящее время имеются количественные методы измерения при помощи РТ-ПЦР, которые считаются особенно чувствительными для обнаружения небольших количеств мРНК. РТ-ПЦР позволяет обнаружить малое количество мРНК, начиная с субмикrogramма от общего количества мРНК. Данный метод предпочтительнее для обнаружения и подсчета мРНК, когда конкретный дубликат встречается редко или имеет ограниченное распространение в клетках. Анализ рибонуклеазной защиты является чувствительным методом обнаружения и измерения незначительного количества специфических мРНК в пробе общей клеточной РНК. Анализ рибонуклеазной защиты в настоящее время считается наиболее надежным методом обнаружения и измерения количества мРНК.

ПОДГОТОВКА ОПУХОЛЕВОЙ ПРОБЫ

Твердые опухоли. Если предполагается, что собранная проба будет использована для генетического анализа, либо для дополнительных клинических анализов, либо для научных целей, лучше стерильным скальпелем разделить свежее выделенную опухоль на две равные части. Частицы опухоли, отрезанные от внешней видимой клеточной области одной половины данной пробы, быстро замораживают в жидком азоте, а аналогичные кусочки другой половины готовят для гистологического исследования.

В лаборатории замороженные пробы ткани быстро оттаивают. Количество ДНК будет увеличено, если вначале пробы как можно больше измельчить и раскрошить ткани. Эту процедуру измельчения надо произвести как можно быстрее на холодной поверхности, чтобы свести к минимуму деградацию ДНК присутствующими нуклеазами.

При анализе тканей на ДНК часто бывает важно знать, что анализ на ДНК производится на соответствующем участке ткани. Одним из способов убедиться, что данная ткань подходит для анализа, является быстрое замораживание ткани в жидком азоте. Перед анализом на ДНК отрежьте от ткани тонкий срез толщиной 6 мкм и окрасьте его гемоксилином и эозином. Отправьте данную пробу патологу на анализ, чтобы при помощи световой микроскопии убедиться, что данная ткань содержит интересные вас клетки.

Ретроспективный анализ ДНК часто проводится с использованием фиксированных тканей, поскольку часть клеточной ДНК остается нетронутой в тканях, фиксированных путем заливки парафином, как было ранее показано путем проточной цитометрии или гибридизационными исследованиями *in situ*. Благодаря возможности проводить генетический анализ на фиксиро-

ванных формалином тканях исследователи получили доступ к огромным архивным источникам хорошо охарактеризованных тканей. Была доказана возможность использования архивных тканей десятилетней давности для ПЦР (*Iwamoto et al., 1996*). ДНК, полученные из фиксированных тканей, обычно обладают меньшей эффективностью для молекулярного анализа, чем очищенная ДНК или ДНК, полученная из необработанных фрагментов свежих тканей. Лучшим фиксирующим средством для ретроспективного ДНК анализа служит нейтральный буферный раствор формалина, хотя 25–50% проб, фиксированных в формалине, не дают хорошую ДНК с высоким молекулярным весом. После фиксации в метаноле или этаноле ткани также содержат экстрагируемую ДНК и даже мазки крови, высушенные воздушным путем и окрашенные по методу Романовского, и костный мозг могут также служить источниками ДНК. В тканях, фиксированных в формалине, вызванная фиксацией деградация ДНК происходила главным образом из-за структурирующих протеинов по отношению к ДНК. Другие фиксирующие растворы, содержащие ртутную кислоту, такие как В5 и раствор Зенкера, приводят к более интенсивной деградации ДНК. Экстракция ДНК из фиксированных тканей происходит параллельно с методами, применяемыми для экстракции ДНК с высоким молекулярным весом из свежих тканей. Однако следует помнить, что экстракция ДНК из тканей на самом деле представляет ДНК, получаемую из гетерогенного сбора различных типов клеток и фенотипов, а ДНК, полученная путем экстракции, представляет средний фенотип. При этом теряются все пространственные взаимосвязи и тонкие различия в клеточных фенотипах, которые обычно имеют решающее значение для гистологической диагностики.

Время фиксации оказывает влияние на ДНК, полученную в результате экстракции. Время фиксации также влияет на способность к увеличению количества ДНК. При фиксации тканевой пробы в нейтральном буферном растворе формалина до 24 часов происходит увеличение полученной ДНК, но при фиксации в течение более длительного времени происходит сокращение выхода конечного продукта (*Greer et al., 1991*). Кроме того, продолжительность хранения тканевых блоков также влияет на результаты. Несмотря на то, что ДНК продолжают получать из тканей, которые хранились в парафине в течение пяти и более лет, размеры ДНК-фрагментов, полученных из блоков, хранившихся два и более лет, были меньше, чем ДНК-фрагменты, полученные из блоков возрастом менее двух лет (*Goelz et al., 1985*).

Использование микродиссектированных архивных материалов (тканей, диссектированных с предметных стекол) имеет свои недостатки; проблема заключается в малых размерах проб и плохом качестве ДНК. Деградированная ДНК, полученная из тканей после фиксации, обычно представляет собой смесь фрагментов с размерами от 100 до 2 400 пар азотистых оснований (bp). Но в некоторых случаях ДНК бывает настолько деградированной, что ее уже нельзя применять для некоторых методов, например, для Саузерн-гибридизации или ПЦР. Одним из путей решения проблемы деградации ДНК для ПЦР является увеличение коротких областей, в которых содержится менее 200 пар азо-

тистых оснований. Другая сложность заключается в том, что олигонуклеотидные праймеры обычно предназначаются для анализа геномной ДНК, а не проб, фиксированных в парафине. Необходимо определить, насколько хорошо эти олигонуклеотиды будут взаимодействовать с архивным материалом. Если проблема будет заключаться в деградации ДНК и ее малом количестве, может понадобиться применение гнездовых праймеров. При данном методе вначале происходит увеличение выпуска ДНК, что способствует небольшой выработке конкретного продукта, который обычно трудно обнаружить на гелях, окрашенных бромидом этида. Небольшое количество этого первоначального продукта, полученного при ПЦР, затем увеличивается в ходе второй стадии увеличения, чему способствуют праймеры, проводящие гибридизацию на участках внутри первоначальной серии.

Общий метод экстракции ПЦР из залитых парафином тканей состоит в убиении воска и очищении ДНК при помощи переваривания протеиназы R, после чего следует экстракция фенол-хлороформа. Целью данного метода является получение качественной ДНК, дважды скрученной, с высоким молекулярным весом и расщепленной путем рестрикции эндонуклеазы.

Кровь. Кровь часто используется как источник биологического материала для диагностических целей. Составные части порфирина, получаемые из гема, являются ингибиторами ПЦР, и пробы ПЦР, содержащие достаточное количество гемоглобина, чтобы вызвать слабое красноватое обесцвечивание, доказывают наличие ингибирования. Известно, что гепарин также подавляет увеличение ПЦР. Эти проблемы можно преодолеть, если перед ПЦР произвести очистку ДНК от лейкоцитов. Кровь для анализов, основанных на ДНК, надо собирать в пробирку (для EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота) с фиолетовой крышкой или (ACD – кислотный цитрат декстрозы) с желтой крышкой. Затем производится растворение эритроцитов при помощи какого-либо детергента, например, хлорида аммония, или путем отделения клеток с ядрами по светлomu слою кровяных сгустков. При получении ДНК 10^6 клеток дадут 5–10 мг ДНК, достаточных для одного ряда Саузерн-блота и для многократного увеличения ПЦР (на 100 нг за одно увеличение). Нужно хорошо промыть ядерный осадок в пробирке, прежде чем приступить к обработке ПЦР. При экстракции ДНК из ядерных клеток крови у пациента с нормальной численностью лейкоцитов получится хороший выход ДНК, в диапазоне 10–40 мг/мл от всей крови. ДНК также можно получить из сгустков крови (пробирка с красным наконечником), но для раздробления сгустка нужно провести гомогенизацию пробы. Аналогичным образом высококачественную ДНК можно получить из пунктата костного мозга; для этого лучше всего заморозить пробы до начала экстракции ДНК и с помощью гомогенизации произвести раздробление частиц и фрагментов.

Особый интерес в гематологии представляет экстракция ДНК из мазков крови. Сохранить пробы крови и пунктат костного мозга для ретроспективного анализа ДНК можно, высушив на воздухе мазки, нанесенные на предметное стекло, и сохранив их при обычной температуре. Мазки можно зафиксировать на предметных стек-

лах этанолом или метанолом. При использовании мазков крови для экстракции ДНК необходимо принять во внимание число ядерных клеток в мазке; нужно сделать несколько мазков, потому что в цельной крови содержится меньше ядерных клеток, чем в пунктатах костного мозга. Было доказано, что при общей численности лейкоцитов 5 000/мл в крови в 100 мл мазке крови содержалось около 500 тыс. клеток или около 3 мг ядерной ДНК.

Приготовление и хранение ДНК. ДНК является относительно стабильной. Длительное хранение осуществляется при температурах от -70°C до -140°C ; при -140°C в основном прекращаются все химические реакции. ДНК остается стабильной в твердых тканях, при хранении при температуре -70°C по крайней мере в течение двух лет. ДНК, полученная из опухоли, остается стабильной до 26 недель при $23-25^{\circ}\text{C}$ и до одного года при отсутствии заражающих нуклеаз. Длительное хранение прошедшей обработку ДНК после завершения первоначального анализа должно производиться при -70°C , при этом она сохранит свою стабильность в течение семи лет. Буферный раствор EDTA является прекрасным растворителем для ДНК, подлежащей длительному хранению. EDTA в ТЕ буферном растворе хелатирует двухвалентные катионы необходимыми кофакторами для нуклеазной активности. ДНК защищена от деятельности нуклеаз при температуре ниже 0°C , но по мере оттаивания растворов нуклеазы могут проявлять активность даже в присутствии EDTA. Полученную пробу надо разделить на части соответствующих размеров для хранения во избежание повторных циклов заморозания и оттаивания.

Необходимо тщательным образом производить маркировку и следить за пробами, чтобы они не затерялись в лаборатории. Температура, циклы заморозания и оттаивания, дессикация и заражение — все это вместе взятое способно влиять на качество хранения проб. Влияние этих факторов меняется в зависимости от способа хранения пробы и вида проводимого анализа; тем не менее, требуется хорошее качество проведения лабораторных анализов, чтобы пробы не приходили в негодность в результате неправильного хранения.

Подготовка и хранение РНК. При получении РНК ее неустойчивость и повсеместное распространение рибонуклеаз требуют специальных мер предосторожности. Имея дело с пробой, нужно надевать перчатки. Твердые ткани следует мгновенно заморозить. Однако при невозможности мгновенного замораживания следует провести экстракцию РНК в лаборатории в течение 1–4 часов. РНК будет сохранять стабильность в твердых тканях при хранении при температуре $23-25^{\circ}\text{C}$ только в течение пяти минут и всего один час — при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$. Твердые ткани для последующего РНК-анализа не должны храниться долго при -20°C , а при -70°C они сохраняют стабильность в течение двух лет. Для длительного хранения обработанной РНК лучше всего хранить ее в виде осадка в этаноле при -70°C , при этой температуре она сохраняет стабильность в течение неопределенного времени. РНК должна храниться в стерильных гидрофобных пластмассовых пробирках, к которым можно прикасаться только в перчатках и на которые лучше воз-

действовать диэтилкарбонатной водой, чтобы в пробирках не было рибонуклеаз, являющихся стабильными, убиквитарными (повсеместно распространенными) протеинами, которые функционируют без кофакторов. Наиболее распространенным источником рибонуклеаз является кожа, и поэтому все работы с РНК нужно производить в перчатках.

РТ-ПЦР является широко распространенным методом изучения мРНК, полученных из препаратов опухоли. мРНК получают из крови или клеток костного мозга или опухоли, при помощи гуанидия тиоцианат-фенол-хлороформного метода или его разновидностей. После этого мРНК превращаются в сДНК с помощью особых праймеров и ферментной обратимой транскриптазы. Затем сДНК увеличиваются с помощью ПЦР, и после геля-электрофореза продукта ПЦР наличие увеличенного количества продукта определяется либо по окрашиванию бромидом этида и исследованию в ультрафиолетовых лучах, либо по анализу Саузерн-блота с маркированными гибридизационными пробами.

НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

В последние годы наметилась заметная разница между ролями клинического патолога и патолога в клинической онкологии. Область изучения современного патолога расширилась от классификации опухоли до более взаимосвязанных действий с хирургом, онкологом-рентгенологом и терапевтическим онкологом. Патолог-диагност — клинический патолог применяет методы базовых исследований в диагностической лаборатории и такие сложные методы, как проточная цитометрия, иммуногистохимический анализ и молекулярная онкология, используются в настоящее время для диагностики заболеваний, планирования лечения и оценки прогноза. Хотя пробы, полученные при пункционной биопсии, часто выполняются в клинике для амбулаторных больных, эти небольшие пробы создают дополнительные проблемы как для лечащих врачей, так и для лабораторного персонала. Незначительные размеры проб увеличили ответственность персонала, работающего с этими пробами. Для наибольшей эффективности и точности аналитических анализов при сборе проб, их перевозке в лабораторию и хранении там нужно пользоваться методами, подобными тем, которые освещаются в данном разделе книги. Есть предположение, что эти недавно открытые свойства новообразований, основанные на биологических молекулярных параметрах и соответствующие гистоморфологической диагностике, окажут влияние на лечение животных, больных раком.

Литература

- Crisan D, Mattson JC: Retrospective DNA analysis using fixed tissue specimens. *DNA Cell Biol* 12:455, 1993. *Critically evaluates the factors that influence the quality of DNA that can be derived from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues.*
- Farkas DH, Kaul KL, Wiedbrauk DL, et al: Specimen collection and storage for diagnostic molecular pathology investigation. *Arch Pathol Lab Med* 120:591, 1996. *Describes methods for collection and storage of specimens used in diagnostic molecular techniques.*
- Goelz SE, Hamilton SR, Vogelstein B: Purification of DNA from formaldehyde fixed and paraffin embedded human tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 130:118, 1985. *Describes methods*

- for extraction of DNA from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues.
- Greer CE, Peterson SL, Kiviat NB, et al: PCR amplification from paraffin-embedded tissues: Effects of fixation and fixation time. *Am J Clin Pathol* 95:117, 1991. *Examination of effects of fixatives and fixation times on DNA derived from paraffin-embedded tissues for amplification procedures.*
- Iwamoto KS, Mizuno T, Ito T, et al: Feasibility of using decades-old archival tissues in molecular oncology-epidemiology. *Am J Pathol* 149:399, 1996. *Feasibility and limitations of using decades-old archival materials for molecular epidemiologic studies.*
- Jacobs TW, Prioleau JE, Stillman IE, et al: Loss of tumor marker-immunostaining intensity on stored paraffin slides of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1054, 1996. *Critical study of the loss of p53 (and other antigen) immunostaining from tissues cut onto glass slides and stored for short periods at room temperature.*
- Ma YJ, Dissen GA, Rage F, et al: RNase protection assay. *Methods* 10:273, 1996. *Reviews the RNase protection assay for the detection and quantitation of mRNA.*
- Miettinen M: Immunohistochemistry of solid tumors: Brief review of selected problems. *APMIS* 98:191, 1990. *Reviews selected problems associated with immunohistochemistry involving solid tumors.*
- Panaccio M, Good RT, Reed MB: A road map for PCR from clinical material. *J Clin Lab Anal* 8:315, 1994. *Reviews methods for collecting clinical specimens for polymerase chain reaction to minimize inhibitory substances.*
- Pelkey TJ, Frierson HF, Brans DE: Molecular and immunologic detection of circulating tumor cells and micrometastases from solid tumors. *Clin Chem* 42:1369, 1996. *Compares the lower limits of detection of tumor cells in biologic material with the use of immunologic and molecular methods.*

Диетотерапия при онкологических заболеваниях

Гленна Э. Молдин

Кахексия (истощение) является особой формой недостатка в пище калорий и протеина, которая обычно имеет место как у людей, так и у животных, больных раком. Раковая кахексия присутствует у 80% людей, больных раком, хотя количество случаев бывает различным в зависимости от типа заболевания и способа анализа питания. Данный синдром обычно характеризуется одним или более из трех клинических признаков: уменьшение потребления пищи; прогрессирующая потеря в весе; наличие многочисленных явно выраженных клинико-патологических нарушений.

Пагубное воздействие недостатка в пище протеинов и калорий у людей подробно отражено в литературе и включает анемию, гипопроотеинемия, медленное заживление ран, понижение иммунной активности и нарушение желудочно-кишечной функции, функции легких и сердечно-сосудистой функции. Данное заболевание приводит к тяжелому истощению организма и заканчивается смертью. Поэтому неудивительно, что раковой кахексии придается столь важное клиническое значение. Фактически было неоднократно доказано, что, наряду с типом опухоли, стадией заболевания и состоянием больного, потеря в весе является независимой детерминантой прогноза у ракового больного. Поэтому трудно переоценить важность диетотерапии животных с новообразованиями и нарушениями усвоения питательных веществ. В данной статье дан краткий обзор современного понимания патофизиологии раковой кахексии, рассматриваются некоторые практические методы анализа кормления у животных и предлагаются конкретные рекомендации для поддерживающего кормления мелких домашних животных, больных раком.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Потеря в весе имеет место у животного с опухолевым заболеванием по двум основным причинам: (1) потребление

питательных веществ часто бывает понижено из-за физического действия самой опухоли или методов ее лечения; (2) в других случаях или наряду с (1) метаболические изменения, возникшие вследствие заболевания, ведут к неэффективному использованию энергии. Очевидно, что многие опухоли оказывают отрицательное действие на питание больного из-за их расположения или размера; например, большая опухоль в ротовой полости может препятствовать нормальному поступлению корма, в то время как диффузная инфильтрация опухоли в тонком кишечнике может в значительной степени нарушить нормальное пищеварение или абсорбцию питательных веществ. Также установлено, что уменьшение потребления корма может быть вызвано различными видами противоопухолевой терапии. Лечение рака у людей также вызывает сильные нарушения приема пищи, ее переваривания и абсорбции из-за тошноты, рвоты, мукозита и диареи, возникающих в результате лучевой терапии или химиотерапии.

Несмотря на очевидную роль физических факторов, таких как описанные выше, было доказано, что конкретные биохимические изменения, вызываемые опухолью, являются наиболее загадочной стороной раковой кахексии. Некоторые специфические метаболические нарушения играют не совсем ясную роль в патогенезе раковой кахексии: предположительно они связаны с неэффективным использованием энергии больным, что ведет к увеличению потери в весе. Многие исследователи подробно изучали больных раком людей и грызунов с имплантированными опухолями в попытке пролить свет на эти механизмы. В результате данной работы был выработан ряд важных принципов. Во-первых, опухолевые клетки обязательно нуждаются в глюкозе и не способны к значительному окислению жиров или аэробному гликолизу: они должны получать энергию из анаэробного гликолиза. Глюкоза, потребляемая при гликолизе опухоли, теряется

для больного, и в дальнейшем его гепатоциты повторно синтезируют глюкозу из полученного лактата. Этот вариант цикла Кори действует полностью за счет энергии больного. Во-вторых, многие опухолевые клетки характеризуются высокой метаболической активностью и быстрым ростом. Необходимо ускорение катаболизма у пациента с небольшой массой тела, чтобы обеспечить непрерывное снабжение аминокислотами для этих функций. Активированные аминокислоты используются для получения энергии после переработки в организме больного в глюкозу при помощи глюконеогенеза, а также различных анаболических процессов внутри опухолевой клетки. И, наконец, при наличии новообразований у больного происходит выделение многочисленных гормонов и цитокинов, и эти соединения могут оказывать как местное, так и отдаленное действие на метаболические процессы у больного. В результате имеет место недостаточное использование энергии в широком диапазоне тканей больного.

У людей, больных раком, равно как и у грызунов с опухолями, было доказано наличие многочисленных конкретных и характерных нарушений промежуточного метаболизма во всех трех энергетических субстратах – углеводах, протеинах и липидах, и здесь данные случаи подробно не рассматриваются; можно посоветовать читателю обратиться к нескольким замечательным обзорам на эту тему (*Brennan, 1977; Kern and Norton, 1988; Ogilvie, 1996*). Однако каждое из этих изменений в конечном итоге является результатом нарушения метаболизма у пациента, о котором шла речь ранее, и, возможно, связано с процессами, приводящими к потере веса у больного. Воздействие оказывается как на небольшую массу тела, так и на жировой запас. Интересно, что в одном из ветеринарных исследований высказывается предположение, что очень похожие метаболические нарушения имеют место у собак с новообразованиями, возникшими естественным путем. Наиболее подробно были изучены собаки с лимфомой (*Vail et al., 1990; Ogilvie et al., 1994*). Лимфому у собак можно использовать в качестве возможного примера раковой кахексии, поскольку она возникает естественным путем у аутбредных больных. Но результаты этих исследований можно переводить на людей, страдающих кахексией, с некоторой осторожностью, так как у многих собак, изученных до настоящего времени, не наблюдалось значительной потери в весе. Тем не менее, сходство демонстрируемых биохимических нарушений у этих собак по сравнению с людьми, больными раком, определенно говорит в пользу проведения дальнейших исследований. У пациентов с лимфомой, имеющих стабильный вес, было установлено увеличение содержания лактата в сыворотке крови; увеличение образования лактата как реакции на введения внутривенных растворов декстрозы; гиперинсулинизм и устойчивость к инсулину, предположительно в результате рецепторного нарушения после введения инсулина; изменение характеристик аминокислот в сыворотке крови; увеличение концентрации триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности (VLDL) в сыворотке крови и уменьшение липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови (HDL). Менее известно относительно других типов опухолей, но предварительные результаты показывают, что нарушение нормального энергетического метаболизма вероятно

у собак и кошек с широким разнообразием онкологических заболеваний и может способствовать клинически значительной потере в весе.

Теоретически расход энергии у больного должен меняться как следствие изменений, возникающих при избыточных выделениях через различные метаболические пути обмена, описанные выше. Увеличение метаболической активности и поверхностные циклы наподобие тех, которые имеют место при цикле Кори, должны приводить к увеличению затрат энергии у больного. В конечном итоге это приводит к потере веса. В соответствии с этим ученые измерили расход энергии у больных людей и животных, в основном с помощью косвенной калориметрии, чтобы вычислить энергетический потенциал, который затрачивается при прохождении по этим путям обмена. К сожалению, результаты этих исследований различны и с трудом поддаются интерпретации. Очевидно, что расход энергии меняется в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания. В одних исследованиях он оказывается увеличенным, в других остается неизменным и уменьшается в третьих. Напрашивается вывод, что существуют значительные расхождения в расходе энергии и проявлениях раковой кахексии не только при разных типах опухолей, но и у разных больных с одним и тем же типом опухоли, в зависимости от стадии заболевания. Однако нужно также принять во внимание некоторую дополнительную интерпретацию этих данных. Во-первых, метод применения косвенной калориметрии сложен, и результаты его с трудом поддаются воспроизведению. Во-вторых, проблематичен выбор наилучших методов контроля. Некоторые авторы проводят сравнение пациентов, страдающих раковой кахексией, и молодых здоровых контрольных животных со стабильным весом, в то время как другие считают единственно возможным сравнение между раковыми больными, теряющими вес, и худеющими пациентами с незлокачественными заболеваниями. И, наконец, анализ полученных результатов еще больше осложняется у животных, поскольку даже у здоровых собак и кошек энергетические запросы бывают противоречивы и выяснены не до конца. Будем надеяться, что дальнейшие исследования, проводимые на людях и животных, позволят прояснить некоторые из текущих несоответствий.

ОЦЕНКА ДИЕТОТЕРАПИИ

Понимание патофизиологии раковой кахексии мало значимо для практики лечащего врача, разве что помогает идентифицировать больного животного. Системный метод, позволяющий определить этиологию и тяжесть недостаточного питания, выделить пациентов, требующих особой диетотерапии, и тех, кто в наибольшей степени рискует получить осложнения из-за недоедания, позволит назначить соответствующее успешное лечение. При исследовании влияния питания на людей сбор данных для ответа на указанные вопросы называется *анализом питания*. Сюда входит получение подробных данных о питании пациента из истории болезни, данных физического осмотра, а также морфологического, гематологического и биохимического исследования. Эта наука находится на начальном этапе в ветеринарной практике по лечению домашних животных, но имеется достаточно данных для того, чтобы дать некоторые общие рекомендации.

Подробные сведения о кормлении животного из истории болезни и данные физического осмотра являются основополагающими при полном анализе кормления. Данные о кормлении из истории болезни могут включать конкретную информацию о количестве и содержании питательного рациона животного в настоящий момент, а также кормлении данного животного до начала заболевания (они могут значительно отличаться), перечень препаратов или пищевых добавок, которые давал хозяин животному. Данные физического осмотра кошки или собаки, страдающих раковой кахексией, могут выявить один или более неспецифических клинических признаков истощения, включая мышечное истощение, тусклый шерстный покров и плохое состояние шерсти, гепатомегалию или спленомегалию, наличие хронических инфекций, лимфаденопатию или периферический отек. К сожалению, специфические или патогномонические клинические признаки истощения встречаются гораздо реже, но хорошим примером может служить центральная ретикулярная дегенерация и распространенная кардиомиопатия, которые у кошек характеризуются дефицитом таурина. У людей недостаточная масса тела и жировой запас оцениваются прежде всего путем морфологических измерений, таких как толщина кожной складки трехглавой мышцы и окружность средней части руки. Эти методы трудно приспособить для собак и кошек из-за большого колебания в весе тела и соответствия для различных пород. Однако тщательный контроль за весом тела и стандартная система учета состояния организма дает возможность ветеринарному врачу получить почти ту же самую информацию. Учет состояния организма обычно производится по пяти- или девятибалльной системе, в которой каждый балл соответствует конкретному состоянию организма с определенными критериями к нему; например, «кахексия» (отсутствии жировой ткани), «оптимум» (слегка прощупываются ребра), «ожирение» (большие отложения подкожного или брюшного жира). Подобная классификация позволяет произвести хотя бы первоначальную оценку небольшой массы тела животного и его жировых отложений (Kronfeld *et al.*, 1991).

И, наконец, некоторые гематологические и биохимические сведения дают врачу дополнительную информацию. Раковая кахексия и корм с недостаточным количеством протеинов и калорий у некоторых животных приводят к анемии и уменьшению числа лимфоцитов. У животных со значительным дефицитом протеинов также может наблюдаться уменьшение концентрации альбуминов в сыворотке крови. Однако период полувыведения этих белков из сыворотки крови является достаточно длинным (у собаки он составляет около 8 дней); следовательно, для снижения уровня альбуминов ниже нормы требуется достаточно длительное ограничение поступления белков в организм животного. Более точным средством оценки кормления, по крайней мере у кошек, является определение содержания креатинкиназы в сыворотке крови. Исследования показали, что при анорексии у кошек содержание креатинкиназы в сыворотке крови быстро увеличивается и сильно уменьшается при начале поддерживающего питания (Fascetti *et al.*, 1997). Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы узнать, может ли концентрация креатинкиназы в сыворотке крови свидетельствовать о уровне питательных веществ у собак.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТОТЕРАПИИ

Специальное поддерживающее кормление помогает улучшить состояние животных, больных раком, и в ходе анализа проводилось разграничение пациентов с неправильным усвоением питательных веществ, и тех, кто находится в группе риска. Вкусный, легкоусвояемый и высококалорийный корм может остановить неблагоприятные проявления воздействия онкологического заболевания и противоракового лечения на усвоение нутриентов. Потенциальная польза такого кормления для ракового пациента заключается в улучшении переносимости активной противораковой терапии, улучшении качества жизни и, наконец, увеличении продолжительности жизни. Рацион кормления животного также следует составлять с учетом преимуществ метаболических различий между опухолевыми клетками и здоровыми тканями животного. Предпочтительнее корма с высоким содержанием жиров, поскольку они обеспечивают больных энергией. Следует избегать кормов с высоким содержанием углеводов. Легкоусвояемые сахара дают дополнительную энергию для опухоли; к тому же калории углеводов неэффективны из-за устойчивости к инсулину. Было документально установлено положительное действие такого питания на пациентов: у них увеличивался вес, улучшалось энергетическое и азотное равновесие, сохранялись жировые отложения и уменьшалась непереносимость глюкозы.

Оптимальное количество протеина, потребляемое животными с онкологическими заболеваниями неизвестно, и существует несколько противоречивых мнений на этот счет. Некоторые авторы рекомендуют корма с небольшим ограничением протеинов, чтобы ограничить поступление азота в опухоль для анаболизма и уменьшения глюконеогенеза из аминокислот. Очевидно, состояние каждого пациента нужно проанализировать в индивидуальном порядке, но при кормлении кошки или собаки, больных раком, нужно помнить о том, что, независимо от рациона, им требуется повышенное содержание белка, если онкологическое заболевание осложняется системным нарушением, например, сепсисом. Во время исследования госпитализированных собак с различными тяжелыми заболеваниями было отмечено сильное уменьшение содержания азота в моче, что явилось отражением ускорения катаболизма протеинов (Michel *et al.*, 1997). В данном исследовании у многих собак, которые не принимали пищу, потеря мышечной ткани составляла свыше двухсот граммов на одну собаку в день. Возможно, что у тяжелобольных раком собак и кошек потребность в протеине одинаково высока, и им требовалось от 30 до 50% протеина от их общей ежедневной нормы калорий. Это требование должно особенно четко соблюдаться у тяжелобольных кошек, у которых быстро возникает истощение в результате недостатка протеинов и калорий, представляющее угрозу для жизни. Кошки не способны эффективно сохранять небольшую массу тела, поскольку усилившаяся в результате заболевания потребность в протеинах накладывается на необычайно высокую потребность в базальном протеине у этого вида животных. Данная потребность в некоторой степени является результатом глюконеогенеза из аминокислот и постоянных циклов образования трансаминазы печени и ферментов в циклах образования мочевины в печени.

На основании этих теоретических и практических соображений для кормления домашних животных, больных раком, рекомендуется вкусная и легкоусвояемая пища с высоким содержанием жиров (более 40–50% калорий), ограничением углеводов, содержащая достаточное количество протеинов. Для получения точных рекомендаций относительно употребления других питательных веществ, таких как глутамин, аргинин, жирные кислоты омега-3 и антиоксиданты, нужно подождать публикации данных контрольных исследований. Для животных подходит консервированный или сухой корм, однако следует помнить, что сухой корм часто содержит больше энергии, чем консервированные продукты. Диета у животных должна быть полной и сбалансированной: во избежание дефицита или превышения количества питательных микроэлементов безопаснее и удобнее всего кормить домашнее животное кормами, выпускаемыми известными производителями. В общих случаях более всего подходят консервированные или сухие корма премиум-класса для кошек и собак, консервированные или сухие корма, предназначенные для животных, подвергающихся повышенным нагрузкам или стрессам, сухие или консервированные корма для котят и щенков.

ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ КОРМЛЕНИЕ

Необходимо признать, что многие животные, больные раком, которым очень полезны виды лечебного кормления, приведенные выше, не проявляют желания или не способны есть самостоятельно, и поэтому потребляют недостаточное количество пищи. Следует предпринимать всевозможные усилия, чтобы поощрять животных есть самостоятельно, в том числе кормить их из рук вкусной пищей. Частое дробное кормление также улучшает прием пищи у животных с неустойчивым аппетитом, однако несмотря на эти меры, у многих пациентов потребление калорий будет, тем не менее, критическим. Животных с устойчивой анорексией следует без колебания кормить через трубку или катетер для обеспечения оптимального потребления питательных веществ.

Некоторые авторы советуют при анорексии домашних животных, больных раком, применять фармакологические средства, стимулирующие аппетит. Имеются данные о том, что различные производные бензодиазепина, чаще всего диазепам (Валиум, *Roche Laboratories*), а также препарат ципрогептадин (Периактин, *Merck Sharp & Dohme*) усиливают аппетит у собак и кошек. Однако, как правило, отсутствуют объективные данные, доказывающие клиническую эффективность этих препаратов. Тщательный контроль за потреблением корма у животного часто показывает, что, хотя после введения препарата потребление корма может временно увеличиваться, общий прием пищи в течение длительного периода остается неизменным. Кроме того, часто врач не спешит кормить животное через трубку, ожидая реакции на лечение. По этим причинам бывает трудно рекомендовать частое применение этих препаратов при анорексии у собак и кошек, больных раком.

Энтеральное питание

В печати освещались вопросы энтерального кормления у больных животных (*Davenport, 1995; Wheller and*

McGuire, 1989). За некоторыми исключениями, энтеральное кормление лучше парентерального и внутривенного. Энтеральное кормление помогает предупредить атрофию слизистой оболочки кишечника и транслокацию бактерий из кишечника, этот метод дешевле и технически менее сложен, чем парентеральное питание, и дает меньше осложнений. Возможными недостатками энтерального кормления являются длительные переходные периоды и противопоказания в случаях нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

Для осуществления энтерального кормления домашних животных, больных раком, существует несколько различных видов питательных трубок. Носо-пищеводные питательные трубки показаны для кратковременной помощи животным с анорексией с нормальной функцией желудочно-кишечного тракта, с заболеваниями ротовой полости и глотки, затрудняющими нормальное принятие пищи, и тяжелобольным пациентам, которые не в состоянии вынести полную анестезию, требуемую для установки большинства видов питательных трубок. Гастростомические трубки больше подходят для тех животных, которым требуется длительное поддерживающее кормление, поскольку их часто можно оставить на месте на определенное время. Они также помогают животным с анорексией, сохранившим нормальную функцию желудочно-кишечного тракта, и пациентам с заболеваниями ротовой полости и глотки. Еюностомические трубки позволяют обойти весь верхний отдел желудочно-кишечного тракта, включая желудок и поджелудочную железу, и поэтому могут использоваться для помощи животным с неукротимой рвотой, обструкцией желудка и панкреатитом.

Идеальный состав питательной смеси через трубку для больных раком собак и кошек обладает следующими параметрами: высокое содержание жиров, высокое содержание калорий и протеинов, довольно ограниченное количество простых углеводов и сбалансированное количество микроэлементов. Высококалорийные корма (то есть с высоким содержанием жиров) также уменьшают объем смеси, которая должна поступать через трубку. Имеющиеся в продаже жидкие корма для животных, специально предназначенные для кормления через трубку (*CliniCare, Abbott Laboratories*), лучше всего подходят для носопищеводных и еюностомических трубок, а корма в виде паштета (*Eukanuba Nutritional Recovery Formula* для собак и кошек, *The Iams Company*; *Hill's Prescription Diet a/d, Hill's Pet Products, Inc.*) или консервированные корма для кошек или собак можно пропускать через миксер и затем давать животному через гастростомическую трубку. Необходимо помнить, что смесь для энтерального питания людей не является полной и сбалансированной для кормления собак и кошек. Вначале болюсное кормление должно производиться каждые два часа с использованием небольшого объема разбавленного корма. При хорошей переносимости данной дозы концентрации и объем продукта можно постепенно увеличивать до тех пор, пока пациент не будет получать полный необходимый объем пищи за 4–6 ежедневных кормлений. Этот процесс обычно занимает по крайней мере 3–4 дня, а у некоторых пациентов и более. При использовании еюностомических трубок непрерывное введение предпочтительнее, чем болюсный метод кормления.

Парентеральное питание

Парентеральное кормление является единственным вариантом поддерживающего питания для домашних животных, больных раком, которые не переносят энтерального питания. Главным показанием для парентерального кормления является отсутствие функции желудочно-кишечного тракта, которое сопровождается неукротимой рвотой, непроходимостью желудочно-кишечного тракта или тяжелой кишечной непроходимостью. Парентеральное питание также считается основным лечением при некоторых видах воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как панкреатит и тяжелый воспалительный колит. Главным преимуществом парентерального питания в этих случаях является то, что оно дает полный отдых кишечнику. Парентеральное питание также можно применять у пациентов, слишком тяжело больных для того, чтобы перенести общую анестезию, которая может понадобиться для установления некоторых энтеральных питательных трубок. И, наконец, еще одним возможным показанием является кома – риск аспирации в значительной степени уменьшается при внутривенном кормлении таких пациентов. Однако независимо от основного заболевания, лечение которого производится, парентеральное питание обычно не назначается из-за его дороговизны и сложности, если только животному не требуется помощь по крайней мере в течение 3–5 дней.

Основные недостатки парентерального питания включают развитие значительной атрофии слизистой оболочки кишечника; частые случаи транслокации бактерий из кишечника; необходимость специализированного оборудования, продуктов, ухода и увеличение расходов. Кроме того, парентеральное питание дает больше осложнений по сравнению с энтеральным. Возможные осложнения включают повышение риска сепсиса, механические осложнения, такие как отсоединение катетера, перекрут внутривенных линий, и биохимические осложнения, такие как гипергликемия и гиперлипидемия.

Парентеральное питание собак и кошек, больных раком, должно подчиняться тем же принципам, что и энтеральное питание, описанное ранее. Содержание декстрозы следует ограничить, чтобы она максимально составляла 30–40% от числа непротеиновых калорий. Содержание жиров следует увеличить, чтобы оно составляло 60–70% непротеиновых калорий. Питание должно содер-

жать достаточное количество протеина, и в настоящее время для собак, больных раком, с нормальной функцией печени и почек, оно составляет 4–6 г/кг в день и 6 г/кг в день — для больных раком кошек с нормальной функцией печени и почек. Если парентеральное питание продолжается дольше 5–7 дней, назначаются соответствующие витамины и минеральные добавки для обеспечения полного и сбалансированного питания.

Литература

- Brennan MF: Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res* 37:2359, 1977. *A classic review of the differences between uncomplicated starvation and the syndrome of cancer cachexia.*
- Davenport DJ: Enteral and parenteral nutritional support. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 244. *A practical review of supportive alimentation, including methods of enteral nutrition.*
- Fascetti AJ, Mauldin GE, Mauldin GN: Correlation between serum creatine kinase activities and anorexia in cats. *J Vet Intern Med* 11:9, 1997. *A study examining the utility of serum creatine kinase concentration as a method of nutritional assessment in the cat.*
- Kern KA, Norton JA: Cancer cachexia. *JPEN* 12:286, 1988. *A detailed review of the underlying pathophysiology of cancer cachexia in human patients and rodent models.*
- Kronfeld DS, Donoghue S, Glickman LT: Body condition and energy intakes of dogs in a referral teaching hospital. *J Nutr* 121:S157, 1991. *A study describing the practical application of a body condition scoring system.*
- Michel KE, King LG, Ostro E: Measurement of urinary urea nitrogen content as an estimate of the amount of total urinary nitrogen loss in dogs in intensive care units. *J Am Vet Med Assoc* 210:356, 1997. *A prospective study quantifying urinary nitrogen losses and protein catabolism in critically ill dogs.*
- Ogilvie GK, Ford RB, Vail DM, et al: Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 8:62, 1994. *A study describing abnormalities in lipid metabolism in dogs with lymphoma.*
- Ogilvie GK: Metabolic alterations and nutritional therapy for the veterinary cancer patient. In: Withrow SJ, MacEwen EG, eds: *Small Animal Clinical Oncology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 117. *A detailed review of the pathophysiology of cancer cachexia in the small animal cancer patient.*
- Vail DM, Ogilvie GK, Wheeler SL, et al: Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *J Vet Intern Med* 4:8, 1990. *The first study describing hyperlactatemia and hyperinsulinism in dogs with lymphoma.*
- Wheeler SL, McGuire BH: Enteral nutritional support. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 30. *A concise review of enteral nutrition in dogs and cats.*

Практическая методика введения лекарственных препаратов

ЭРИК Р. СИМОНСОН
СЬЮЗЕН А. КРЕЙГЕЛЬ

Цель данной статьи – дать подробные указания лечащим врачам для назначения противоопухолевых препаратов в их практике. Основные направления для этого были разработаны Службой онкологии в ветеринарной медицинской учебной больнице при Калифорнийском университете в Дейвисе. Авторы признают возможность использования другими врачами альтернативных методов при назначении данных препаратов.

ОБЩИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ

Некоторые рекомендации универсально относятся к назначению всех химиотерапевтических препаратов.

1. Перед назначением каждого средства лечащий врач должен изучить аннотацию, вложенную в упаковку препарата фирмой-изготовителем.
2. Необходимо подготовить оборудование, прежде чем начинать введение препарата.
3. В качестве промывающего препарата безопаснее всего пользоваться 0,9%-ным физиологическим раствором без консервантов до и сразу же после применения любого препарата, так как многие из них реагируют на гепарин и на консерванты.
4. При многочисленных видах лечения важное значение имеет защита вен.
 - а. Всю кровь для диагностических целей нужно брать из яремной вены, сохраняя периферические вены для введения химиотерапевтических препаратов.
 - б. Химиотерапевтические препараты должны вводиться через катетеры, которые устанавливаются в вену непосредственно перед введением. В случае неудачной установки катетера новые попытки следует предпринимать на другой конечности или на нетронутом месте, ближайшем к участку неудачного размещения катетера.
 - в. После удаления катетера для предупреждения возникновения гематом и поддержания целостности вены для будущих инъекций нужно наложить тугую повязку на область установки катетера.

ПРОТОКОЛЫ ВВЕДЕНИЯ КОНКРЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Доксорубицин

Побочные эффекты доксорубицина, связанные с его введением, включают периваскулярный некроз, если препарат проникнет из сосуда в ткани, и анафилаксию при введении препарата. Проникновения препарата из сосуда в ткани можно избежать, правильно установив катетер. При правильном предварительном лечении анафилактическая реакция встречается редко и, по опыту авторов, наблюдается только у собак.

1. За 30 минут до введения доксорубицина подкожно введите дифенгидрамин (Бенадрил, *Parke-Davis*) собакам в дозе 2 мг/кг и кошкам в дозе 1 мг/кг.
2. Наберите доксорубицин в шприц и разведите его 0,9% раствором NaCl без консервантов до объема 10 мл для небольших кошек и собак (20-мл шприц) и 20 мл для больших собак (35-мл шприц).
3. Непосредственно перед введением препарата установите в периферическую вену постоянный внутривенный катетер (№ 20 или 22) со специальной крышечкой для введения препаратов. Катетер нужно закрепить лейкопластырем, а место введения катетера и ближайшую к нему область конечности необходимо постоянно осматривать, чтобы можно было сразу заметить нарушение проходимости катетера.
4. Начните с быстрого капельного введения физиологического раствора (0,9%-ный NaCl) через катетер.
5. Убедитесь в проходимости катетера (свободном поступлении физиологического раствора).
6. Введите 0,2 мг/кг дексаметазона фосфата натрия внутривенно через дополнительный клапан капельной системы.
7. Присоедините шприц с доксорубицином к боковому клапану капельной системы, используя иглу № 18, и оберните место соединения марлей, смоченной в спирте.
8. Медленно введите через боковой порт доксорубицин в течение 5–10 минут, продолжая в то же время капельное введение физиологического раствора.
9. Проследите, не возникнут ли у животного признаки недомогания, в том числе эритема в области наружного слухового прохода, зуд и крапивница. При появлении этих признаков прекратите вводить доксорубицин. После исчезновения негативных признаков возобновите введение препарата с меньшей скоростью. В случае повторного появления негативных признаков медленно введите дифенгидрамин в дозе 1 мг/кг в/в (только для собак), после чего дексаметазона фосфат натрия при дозе 2 мг/кг в/в. При быстром и полном прекращении указанных признаков возобновите введение препарата. Если признаки не исчезнут в скором времени или будет отмечаться прогрессирование нарушения, не возобновляйте введение доксорубицина и по мере необходимости производите лечение шока. Примечательно, что некоторые запатентованные препараты с доксорубицином вызывают развитие анафилактической реакции; этого можно попытаться избежать путем использования различных торговых названий доксорубицина.
10. После окончания введения доксорубицина отсоедините систему для внутривенного введения и аккуратно

но открепите шприц с доксорубицином, не убирая марлю, чтобы в нее впитались капли препарата. После отсоединения шприца снова присоедините капельную систему и продолжайте введение физиологического раствора до тех пор, пока капельная система не освободится от препарата.

11. Отсоедините капельную систему от клапана катетера, введите 6 мл физиологического раствора в катетер, а затем устранили катетер с последующим наложением тугой повязки.

Цисплатин

Руководящими принципами при введении цисплатина являются проведение активного диуреза для предотвращения необратимого повреждения канальцев почек и введение противорвотных препаратов для предупреждения развития тошноты и рвоты. Кроме того, нельзя использовать алюминиевые иглы, так как алюминий вступает в реакцию с цисплатином.

1. Установите внутривенный катетер (№ 20) в периферическую вену и закрепите его.
2. Вводите 0,9%-ный раствор NaCl в/в в дозе 18,3 мл/кг в час в течение 4 часов при помощи капельной внутривенной системы с использованием буретрала.
3. Во время 4-часовой инфузии предоставьте собаке возможность опорожнить мочевой пузырь, особенно непосредственно перед введением цисплатина.
4. Подкожно введите 0,4 мг/кг буторфанола непосредственно перед введением цисплатина.
5. Введите нужную дозу цисплатина в емкость из-под буретрала и разведите его достаточным количеством 0,9%-ного раствора NaCl, чтобы весь объем раствора был рассчитан на часовой поддерживающий объем введения жидкости. Вводите эту смесь цисплатина с физиологическим раствором в течение 30 минут.
6. Введите 0,9%-ный NaCl в/в в дозе 18,3 мл/кг в час еще в течение двух часов, выводя собаку через каждый час для опорожнения мочевого пузыря. Вся моча, выделенная после введения цисплатина, считается биологически опасной.
7. Устраните катетер и наложите тугую повязку.

Винкристин, винбластин, циклофосфамид, метотрексат (через систему с катетером-бабочкой)

Эти препараты обычно вводят через в/в систему с катетером-бабочкой. Винкристин и винбластин являются средствами, сильно раздражающими кожные покровы, при проникновении в ткани вызывают их повреждение.

1. Возьмите систему для в/в введения, используя инфузионную систему с катетером-бабочкой № 23 диаметром 3/4 дюйма (0,65 × 19 мм) с трубкой 12 дюймов (Surflo Winged Infusion Set, Terumo Medical Corporation, Elkton, MD), приготовьте химиотерапевтический препарат, два 6 мл шприца, заполненные 0,9%-ным раствором NaCl без консервантов, сухие ватные шарики и лейкопластырь для наложения тугой повязки. Наполовину освободите иглы во всех шприцах так, чтобы их можно было вытащить одной рукой, и предварительно промойте катетер 0,9%-ным раствором NaCl.

2. Введите катетер-бабочку в периферическую вену, убедитесь в правильной его установке и надежном расположении. Не следует укреплять катетер лейкопластырем, так как любое натяжение на участке введения катетера может привести к его смещению.
3. В ходе процедуры держите катетер только за область совмещения его со шприцом и ни в коем случае не давите на трубку катетера. Лучше всего держать место соединения шприца с катетером и конечность животного одной рукой, так чтобы внезапное движение пациента не привело к смещению иглы.
4. Соедините шприц, заполненный 0,9%-ным раствором NaCl, с трубкой катетера-бабочки и наберите кровь по крайней мере до середины инфузионной трубки, чтобы удостовериться, что игла находится в вене. Медленно введите 1–2 мл физиологического раствора в катетер с этой же целью. При возникновении проблем с проходимость катетера потребуется больший объем физиологического раствора (5–10 мл). При неудачной установке катетера устранили его и поставьте новый катетер в другую вену.
5. При любых манипуляциях со шприцем надежно закрепляйте трубку катетера-бабочки со шприцем во избежание вытекания содержимого катетера.
6. Медленно введите от одной трети до половины химиотерапевтического препарата.
7. Снова проверьте проходимость катетера, набирая кровь в трубку катетера и убедившись в свободном ее наборе.
8. Медленно введите оставшуюся часть препарата, по мере необходимости проверяя проходимость катетера.
9. Промойте катетер-бабочку 1–2 мл физиологического раствора непосредственно перед окончанием введения препарата. Ни в коем случае теперь не набирайте кровь в трубку катетера, так как это может привести к тому, что оставшийся в катетере-бабочке препарат будет разведен физиологическим раствором.
10. После того как весь препарат уже введен, с помощью физиологического раствора проверьте проходимость катетера путем набора крови в трубку катетера-бабочки, завершите процедуру промыванием катетера остатками физиологического раствора.
11. Устраните катетер и наложите тугую повязку.

Актиномицин D, карбоплатин, 5-фторурацил, митоксантрон (с помощью в/в установки)

Введение актиномицина D осуществляется при помощи специального в/в устройства, поскольку данный препарат является сильным раздражающим средством и вызывает некроз в случае проникновения в околосоудистое русло. Данный метод удобен и для введения других препаратов благодаря вводимому объему. При введении карбоплатина не следует использовать алюминиевые иглы, так как они взаимодействуют с препаратом.

1. Непосредственно перед введением препарата установите в периферическую вену постоянный внутривенный катетер (№ 20–22) со специальным дополнительным клапаном для введения препаратов. Катетер нужно закрепить лейкопластырем, а место введения катетера и ближайший к нему участок конечности должны быть постоянно на виду, чтобы можно было видеть поступление препарата.

2. Подсоедините катетер-бабочку с иглой № 23 и трубкой диаметром 3/4 дюйма (0,65 × 19 мм) с трубкой 12 дюймов (Surflo Winged Infusion Set, *Terumo Medical Corporation, Elkton, MD*) для внутривенных инфузий к порту катетера.
3. Наберите кровь в трубку катетера-бабочки для проверки проходимости катетера, затем введите 5–10 мл 0,9%-ного раствора NaCl без консервантов.
4. При любых манипуляциях со шприцем надежно закрепляйте трубку катетера-бабочки со шприцем во избежание вытекания содержимого катетера.
5. Медленно введите химиотерапевтический препарат через инфузионный катетер-бабочку и постоянный катетер.
6. Введите 5–10 мл физиологического раствора для очищения катетера-бабочки от всех остатков препарата и уберите капельную систему.
7. Введите 1–2 мл физиологического раствора непосредственно в постоянный катетер, чтобы смыть остатки препарата, после чего уберите катетер и наложите на эту область тугую повязку.

L-Аспарагиназа

L-Аспарагиназа представляет собой белок, способный вызывать анафилактическую реакцию. При назначении соответствующего предварительного лечения случаи анафилаксии при введении L-аспарагиназы бывают редко.

1. За 30 минут до введения препарата введите п/к дифенгидрамин собаке в дозе 2 мг/кг и кошке в дозе 1 мг/кг.
2. Непосредственно перед введением L-аспарагиназы введите в/в или в/м 0,2 мг/кг дексаметазона фосфата натрия.
3. Введите п/к L-аспарагиназу.
4. Контролируйте состояние животного в течение 30–60 минут на предмет развития анафилактической реакции.
5. При возникновении анафилаксии следуйте обычным правилам противошоковой терапии.

Мехлоретамин

При работе с мехлоретамином существуют специфические указания, которые затрудняют его каждодневное применение. После приготовления раствора мехлоретамин быстро разрушается. Введение его требует особых мер предосторожности и в соответствии с указаниями фирмы-изготовителя после его введения необходимо сразу же нейтрализовать весь оставшийся раствор и все оборудование, которое использовалось при его введении. Кроме того, мехлоретамин вызывает серьезный некроз кожи при проникновении из сосудов в окружающие ткани, в редких случаях у собак во время инфузии начинается рвота. Однако не требуется постоянного применения противорвотных препаратов.

1. Мехлоретамин следует готовить непосредственно перед введением. После разведения мехлоретамин легко разрушается.
2. Непосредственно перед введением препарата установите в периферическую вену постоянный внутривенный катетер (№ 20–22) со специальным дополнительным клапаном для введения препаратов. Катетер

нужно закрепить лейкопластырем, а место введения катетера и ближайший к нему участок конечности должны быть постоянно на виду, чтобы можно было видеть поступление препарата.

3. Начинайте быстрое капельное введение физиологического раствора (0,9%-ный раствор NaCl).
4. Убедитесь в проходимости катетера путем свободного поступления физиологического раствора.
5. Присоедините шприц с мехлоретамином к боковому клапану капельной системы, используя иглу № 18, и оберните место соединения марлей, смоченной в спирте.
6. Медленно введите через боковой порт мехлоретамин в течение нескольких минут, продолжая в то же время капельное введение физиологического раствора.
7. После окончания введения мехлоретамин отсоедините систему для внутривенного введения, оберните марлей место соединения иглы с препаратом и портом для внутривенной капельной системы, аккуратно уберите шприц с мехлоретамином, не убирая марлю, чтобы в нее впитались капли препарата. После этого возобновите инфузионное введение физиологического раствора до окончательного промывания всей капельной системы.
8. Отсоедините капельную систему от клапана катетера, введите 6 мл физиологического раствора в катетер, а затем уберите катетер с последующим наложением тугей повязки.
9. После введения препарата катетер, шприц, капельную систему, пустые флаконы из-под препарата, все поверхности, соприкасавшиеся с мехлоретамином, и все остатки препарата должны быть нейтрализованы. Мехлоретамином нельзя пользоваться без выполнения данной стадии. Необходимо приготовить водный раствор с равными частями 5%-ного тиосульфата натрия и 5%-ного бикарбоната натрия. Все загрязненные предметы, включая капельную систему и шприцы, погружают в этот раствор на 45 минут в застегнутом на молнию пакете. Все остатки раствора мехлоретамин смешивают с равным объемом раствора тиосульфата натрия и бикарбоната натрия и выдерживают в течение 45 минут.

ПРОНИКНОВЕНИЕ ПРЕПАРАТА ИЗ СОСУДОВ В ТКАНИ

Проникновение из сосуда в ткани противоопухолевых препаратов, раздражающих кожный покров (доксорубин, мехлоретамин, актиномицин D, винкристина, винбластин), может вызывать местные реакции от легкого раздражения до тяжелого некроза. Чтобы избежать проникновения препаратов из сосудов в ткани, нужно применять все меры предосторожности. Медицинский персонал, имеющий дело с этими препаратами, также должен быть ознакомлен с тем, как вести себя во время известного или предполагаемого проникновения препарата из сосудов в ткани (*Ringlein, 1991*).

1. Прекратите введение препарата.
2. Оставьте катетер на месте.
3. Попытайтесь устранить препарат, попавший под кожу из сосудов, пользуясь катетером.
4. Устраните катетер.

5. Специфические лечебные мероприятия.
 - а. Доксорибидин или актиномицин D: прикладывайте лед к области поступления препарата на 30 минут 4 раза в день в течение 72 часов.
 - б. Винкристин или винбластин: введите 1–6 мл (150 ЕД/мл) гиалуронидазы (Видаза, Wyeth-Ayerst) п/к в область поступления препарата. После инъекции приложите теплый компресс.
 - в. Мехлоретамин: введите 5–6 мл изотонического 2,6%-ного раствора тиосульфата натрия п/к в область поступления препарата.
6. Документально опишите произошедшее.
7. С помощью соответствующих средств позаботьтесь о том, чтобы животное не вылизывало область инъекции.

8. Наблюдайте за животным в течение двух недель и в случае развития некроза посоветуйтесь с хирургом.

Литература

- Ogilvie GK, Straw RC, Powers BE, et al: Prevalence of nephrotoxicosis associated with a short-term saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with malignant tumors: 61 cases (1987-1989). *J Am Vet Med Assoc* 199;613, 1991. *Evaluates the effectiveness of the 6-hour diuresis protocol in preventing renal toxicity.*
- Ringlein JW: Management of nausea and vomiting and other acute side effects of cancer chemotherapy. In: Skeel RT, ed: *Handbook of Cancer Chemotherapy*. Boston: Little, Brown, 1991, p 502. *Offers recommendations for the treatment of drug extravasation.*

Противоопухолевые препараты и условия применения традиционных средств

БАРБАРА Э. КИТЧЕЛ
РАВЕНДЕР С. ДАЛИВАЛ

За прошедшие полвека медикаментозное лечение рака улучшилось и стало более сложным. Но, несмотря на значительные достижения лечения, степень исцеления у животных с диссеминированным раком остается очень низкой. Прогрессу в ветеринарной онкологии препятствует недостаток рандомизированных перспективных исследований. Экономические факторы и психологические культурные предубеждения против лечения рака у животных мешают проведению обширных клинических испытаний. Несмотря на эти препятствия клиническим исследованиям, в настоящее время противоопухолевая химиотерапия является распространенной и общепринятой формой лечения. Злокачественность можно рассматривать как хроническое, поддающееся управлению состояние у многих домашних животных с различными заболеваниями, которые относятся к широкой категории «рака».

Широкое распространение химиотерапии в ветеринарной медицине ограничивается ее неприемлемой токсичностью. Противоопухолевые химиотерапевтические препараты обладают избранной токсичностью против популяции быстро делящихся клеток – но необязательно избранной токсичностью против раковых клеток. Эти препараты вызывают некоторый уровень токсичности против быстро делящихся здоровых клеток, в том числе клеток костного мозга, желудочно-кишечного эпителия и у некоторых пород волосных мешочков. Токсичность, вызываемая у этих и других воспроизводящихся клеток, является основой для распространенных побочных эффектов: иммуносупрессии, миелосупрессии, анемии, рвоты, длительного заживления ран, нарушения функции воспроизведения и алопеции. Кроме токсичности быстро

делящихся клеток, отдельные препараты вызывают другие виды токсичности, такие как кардиотоксичность, нефротоксичность и нейротоксичность.

Комплексная химиотерапия. Химиотерапевтические препараты большей частью применяются в сочетании друг с другом. Основными показаниями для назначения комплексной терапии являются следующие: (1) обеспечение эффективности препаратов, в то время как применение отдельных препаратов против данного типа опухоли проблематично; (2) объединение препаратов с различными механизмами действия, что облегчает уничтожение клеток; (3) сочетание препаратов с различной токсичностью в ограниченных дозах для сведения к минимуму побочных эффектов, в особенности реакций костного мозга и желудочно-кишечного тракта. Многим противоопухолевым препаратам еще предстоит утверждение в качестве эффективных одиночных препаратов против рака у животных. Однако предполагается, что комплексная терапия вызовет аналогичную реакцию при самопроизвольном раке у людей и животных.

Интенсивность дозы. Раковые клетки уничтожаются под действием соответствующих концентраций эффективных препаратов в течение достаточного времени. Противоопухолевые препараты уничтожают клетки путем кинетики первого порядка (то есть доза препарата, которая сокращает количество клеток в опухоли с 10^8 до 10^6 , а 10^6 до 10^4). Данное наблюдение привело к появлению наиболее распространенной гипотезы: чтобы оптимально убить раковые клетки, необходимо дать больному максимально переносимую дозу препарата при возможно более кратких интервалах между дозами. Онко-

логи, которые придерживаются лечения, основанного на интенсивности дозы, выдвигают аргументы, что неправильно уменьшать дозу химиотерапии до неэффективного уровня или прекращать лечение до полного уничтожения заболевания. При моделированной терапии интенсивными дозами наиболее «токсичным» действием лечения является смерть от недостаточного лечения. Данный аргумент особенно трудно опровергнуть, когда лечению подвергается молодой пациент, у которого в случае излечения имеется возможность продления полноценной жизни. Однако в большинстве раком болеют животные пожилого возраста. Следует принять во внимание возможность лишения пациентов приемлемого качества жизни в ситуации, ограниченной основной хронобиологией организма больного. Если все стороны поймут, что целью лечения является достижение хорошего качества жизни на возможно более долгий срок, химиотерапия с ее открытыми паллиативными намерениями станет соответствующим способом лечения. Современная информация о молекулярных механизмах резистентности к лекарственным препаратам говорит о том, что раковым клеткам присуща резистентность к некоторым группам противоопухолевых препаратов, и они также могут быть устойчивыми к апоптозу или программированному некрозу клеток. Молекулярные механизмы сопротивления препаратам помогают объяснить низкую степень излечения при диссеминированных твердых опухолях, независимо от интенсивности дозы назначаемого препарата.

Спорные вопросы в выборе препаратов. Противоопухолевые препараты обладают узким спектром терапевтических показателей; поэтому дозы химиотерапевтических препаратов должны соответствовать метаболическому весу пациента. Это соответствие играет важную роль в ветеринарной онкологии, поскольку мы занимаемся лечением животных разнообразных форм и размеров, от чихуахуа до ирландского волкодава. Однако имеющиеся в настоящее время таблицы с площадью поверхности тела в квадратных метрах (BSA) для домашних животных неудовлетворительны. У людей площадь поверхности тела в квадратных метрах зависит от веса тела в килограммах и роста, в то время как в ветеринарной медицине формула конверсии включает только вес. В клинической практике ошибки в формуле конверсии квадратных метров проявляются в увеличении токсичности у очень маленьких собак и сокращении срока жизни у больших собак, которых лечили от лимфомы дозами препаратов в зависимости от площади поверхности тела в квадратных метрах. В настоящее время ветеринарные фармакологи вновь анализируют наиболее подходящие дозы применения противоопухолевых препаратов; для большинства лекарств и большей части пациентов все еще остается в силе дозировка в зависимости от площади поверхности тела в квадратных метрах.

Ветеринарные онкологи должны принимать во внимание последствия неправильной дозировки лекарственных препаратов (отсутствие ремиссии, кратковременность ремиссии) и продолжительность интервала между введением препаратов (повторные популяции онкологических клеток, приобретенная устойчивость к препаратам) наряду с возможной токсичностью, свойственной интенсивным дозам. Дополнительные соображения при выборе препаратов включают ранее существующие забо-

левания у пациента, которые могут оказывать влияние на фармакологию препаратов, их приемлемость для клиента. В настоящее время противоопухолевые химиотерапевтические средства не нашли одобрения для применения в ветеринарной медицине и, очевидно, не найдут его в скором времени из-за высокой стоимости, связанной с получением лицензии на эти препараты. Владельцам животных следует быть в курсе этого, а также иметь в виду, что противоопухолевые препараты обладают низкими терапевтическими показателями и могут дать идиосинкразические реакции. Однако в опубликованных данных ветеринарных источников обычно речь идет о слабой и предсказуемой токсичности препаратов. С противоопухолевыми средствами надо обращаться и назначать их с осторожностью, не упуская подробностей.

ГРУППЫ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Общие группы химиотерапевтических препаратов основаны на механизмах действия. Эти группы включают алкилирующие препараты, аналоги платины, антиметаболиты, алкалоиды, гормональные средства и препараты смешанного действия.

Алкилирующие препараты. Алкилирующие препараты обладают общим свойством разъединять положительно заряженную электрофильную алкил-группу, способную вступать в реакцию с отрицательно заряженными, насыщенными электронами нуклеофильными центрами ДНК, протеинов и маленьких молекул, таких как глутатион. Алкиляторы образуют разнообразные аддукты ДНК в позиции N-7 гуанина. Образование аддуктов приводит к разрывам цепей ДНК, что мешает репликации ДНК и образованию мРНК и аденозина трифосфата (АТФ). Алкилирующие препараты зависят от клеточных циклов, но для них не характерны фазы клеточных циклов. Алкиляторы разрушают как пролиферирующие, так и отдыхающие клетки, но клетки, развивающиеся по циклам, более чувствительны, чем клетки, находящиеся в G₀ фазе клеточного цикла.

Циклофосфамид. Циклофосфамид (Цитоксан [CTX]) часто применяется для лечения различных онкологических и неонкологических (аутоиммунных) заболеваний у животных. CTX активируется *in vivo* микросомальными ферментами печени в 4-гидроксициклофосфамид (4-НС). 4-НС самопроизвольно расщепляется на фосфорамид горчицы и акролеин, оба из которых вызывают повреждение ДНК. 90% исходного препарата и метаболитов выделяются с мочой. У людей, страдающих почечной недостаточностью, наблюдается повышенное содержание CTX в крови; при почечной недостаточности следует изменить дозу. При лимфоме CTX обычно применяется в комплексной химиотерапии. Этот препарат также эффективен в комплексной терапии опухолей тучных клеток, карциномы молочной железы и гемангиосаркомы. CTX применяется для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как красная волчанка, ревматоидный артрит, иммуно-опосредованная гемолитическая анемия, иммуно-опосредованная тромбоцитопения и обыкновенная пузырчатка.

CTX может назначаться перорально в дозе 50 мг/м² через два или три дня; в течение четырех дней, а затем три дня пауза, или в виде внутривенных введений 200–250 мг/м² 1 раз в неделю. Таблетка CTX содержит

ядро активного ингредиента, помещенного внутрь оболочки, выполненной путем прессования. Распределение активного ингредиента может быть неоднородным, если таблетки расколоть или раскрошить, перед тем как давать их кошкам и мелким собакам. Распространенные побочные эффекты при СТХ включают миелосупрессию и дисфункцию желудочно-кишечного тракта. Имеются сообщения о возникновении ведущего к бесплодию геморрагического цистита и переходноклеточного рака мочевого пузыря вследствие СТХ терапии у собак и кошек. Причиной геморрагического цистита вследствие СТХ терапии является акролеин, который вызывает изъязвление слизистых оболочек, отек и некроз мочевого пузыря. Введение преднизона в тот же день, что и СТХ, может уменьшить степень геморрагического цистита, поскольку преднизон вызывает диурез, а также подавляет активацию СТХ микросомальными ферментами печени. Более активные меры для лечения вызывающего бесплодие геморрагического цистита включают внутрипузырную инстилляцию ацетилцистеина (который инактивирует акролеин) и применение натрия 2-меркаптоэтансульфоната (месны) и простагландина F₂₆. Была доказана эффективность орошения мочевого пузыря 1%-ным раствором формалина у пациентов под наркозом. Введение внутрь мочевого пузыря 50%-ного диметилсульфоксида (DMSO) применялось у людей и собак для лечения цистита, вызванного СТХ. Лечение СТХ цистита на начальном этапе должно включать прекращение применения препарата и замену его альтернативными алкилирующими препаратами — например, хлорамбуцилом.

Хлорамбуцил. Хлорамбуцил (Лейкеран) широко применяется как бифункциональный алкилирующий препарат. Он образует биаддукты, которые главным образом представляют собой структурные связи между цепями ДНК. Другие бифункциональные алкилирующие препараты включают мельфалан и бусульфан. Хлорамбуцил хорошо впитывается после орального введения. Максимальное количество препарата в плазме достигается через час. В настоящее время рекомендованные дозы для орального введения хлорамбуцила составляют от 2 до 8 мг/м² через день. Хлорамбуцил можно также давать по 20 мг/м² перорально, ежедневно в течение 21 дня. Более высокие дозы препарата связаны с повышением возможности миелосупрессии и токсичности желудочно-кишечного тракта. Хлорамбуцил применяется в ветеринарной медицине для лечения хронической лимфоцитарной лейкемии и опухолей тучных клеток, а также в качестве поддерживающего средства при лечении лимфомы у собак и кошек.

Мелфалан. Мелфалан (Алкран) является бифункциональным алкилирующим препаратом, который вызывает образование структурных связей между цепями, внутри цепей и протеинов ДНК. В отличие от циклофосфамида, этот препарат не требует активации печени. Мелфалан в сочетании с преднизоном является альтернативным видом лечения при множественной миеломе. Побочные эффекты в основном касаются желудочно-кишечного тракта и гемопоэза. Мелфалан можно назначать орально, внутривенно и внутривенно. Дозировка может быть следующей: 2 мг/м² через каждые 24 часа в течение 7–10 дней, затем 2–4 мг/м² перорально через

каждые 48 часов или 6–8 мг/м² перорально в течение 4–5 дней и повторять через каждый 21 день.

Бусульфан. Бусульфан (Мизлеран) является бифункциональным алкилирующим препаратом, который взаимодействует с клеточными теол-группами. Он применяется для лечения хронической миелогенной лейкемии и полицитемии. Побочным эффектом может быть лейкопения. Бусульфан назначается от 3 до 4 мг/м² перорально каждый день. Эта доза затем меняется скачкообразно для поддержания суммарной численности лейкоцитов на уровне 15 000 клеток/мкл.

Алкалоиды растительного происхождения. Винкристин и винбластин являются наиболее распространенными алкалоидами растительного происхождения в ветеринарной медицине. Эти алкалоиды были получены из известного растения барвинка розового (*Catharanthus roseus*). В Европе и Соединенных Штатах проводятся клинические испытания нескольких полусинтетических винка-алкалоидов. Винка-алкалоиды представляют собой препараты со специфической фазой клеточного цикла, которые останавливают образование метастаз делящихся клеток, связывая димерный тубулин. Связанный винка-алкалоидами тубулин кристаллизуется, что ведет к разложению митотического веретена и остановке клеточного цикла в М-фазе. Благодаря избытку тубулина в тромбоцитах эти препараты помогают при лечении иммуноопосредованной тромбоцитопении. И винкристин и винбластин метаболизируются главным образом в печени, при этом примерно 70% препарата выделяется с каловыми массами, а 12% — с мочой. При воздействии на опухолевые клетки *in vitro* винкрестина и винбластина в них увеличивается накопление метотрексата. Этому способствует то, что винка препятствует утечке метотрексата из клеток.

Винка-алкалоиды применяются для лечения лимфопролиферативных злокачественных заболеваний, опухолей тучных клеток и различных сарком. Сочетание винкрестина с доксорубицином (адриамицин) и цитоксаном (по данным VAC) использовалось при лечении гемангиосаркомы и других злокачественных новообразований. Винкристин назначается в сочетании с циклофосфамидом, преднизоном и многими другими препаратами в качестве комплексного лечения при лимфомах. Лечение винкрестином проводится при инфекционных венерических опухолях у собак (TVT). Винбластин также применяется при лечении лимфомы и заболеваний тучных клеток.

Главные токсичные проявления винка-алкалоидов включают миелосупрессию (особенно винбластин), повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта и алопецию. Хотя у людей токсичность препарата, вызывающая ограничение дозы, обычно наблюдается как обратная периферическая нейропатия (проявляемая в виде гипорефлексии и парестезии), у животных проявления токсичности встречаются редко. У кошек, которым давали винка-алкалоиды, возникают обратимое опухание аксонов (образование гигантских аксонов) и паранодальная демиелинизация. Нейротоксичность может вызвать констипацию и кишечную непроходимость, что способствует анорексии у кошек после лечения винкрестином. Винкристин сульфат, назначаемый в лечебных дозах (0,5–0,75 мг/м² на участок поверхности тела раз в неделю), вызывает слабое временное уменьшение

численности тромбоцитов, при этом наибольшее их число бывает на 8-й день после назначения препарата. Винбластин дается в дозе 2 мг/м² в/в через каждые 7–14 дней и в гораздо большей степени вызывает миелосупрессию, чем винкристин. Оба препарата выделяются в желчи; в случае билирубинемии свыше 2 мг/дл рекомендуется уменьшение дозы на 50% (Ogilvie and Moore, 1995). При проникновении из сосудов в ткани и винкристин и винбластин сильно раздражают кожу и ткани.

Антиметаболиты. Антиметаболиты представляют собой специфические препараты с S-фазой, которые препятствуют синтезу ДНК или метаболизму фолиевой кислоты. Они являются структурными аналогами пуринов, пиримидинов и фолиевой кислоты и мешают путям метаболизма, которые используют молекулы этих соединений для размножения ДНК.

Метотрексат. Метотрексат действует как ингибитор фермента дигидрофолат редуктазы (DHFR). Этот фермент необходим для синтеза пуринов и тимидилата; с помощью этого механизма метотрексат подавляет синтез ДНК. Лейковорин (D,L-N⁵-формил-5, 6, 7, 8-тетрагидрофолиевая кислота) может применяться для противодействия метотрексату (высвобождение лейковорина). Метотрексат применяется для комплексного лечения лимфомы и остеосаркомы. В случаях почечной недостаточности необходимо уменьшить дозу, поскольку данный препарат обладает почечным клиренсом и при больших дозах вызывает тубулярный некроз почек. Данный препарат взаимодействует с протеинами; надо избегать приема его вместе с другими препаратами, содержащими альбумин (сульфамидные препараты, тетрациклин, аспирин, хлорамфеникол, фенитоин). Метотрексат назначается в дозе 2,5 мг/м² перорально через каждые 48 часов или 0,5–0,8 мг/кг в/в через каждые 7–14 дней. Проявления токсичности включают миелосупрессию, почечный тубулярный некроз, гепатотоксичность и пневмонит. Наиболее распространенным побочным действием метотрексата является рвота.

Арабинозид цитозина. Арабинозид цитозина (Цитозар, Ага-С) представляет собой нуклеозид арабинозы, полученный из губки *Cryptothetys crypta*. Его противоопухолевое действие основано в большой степени на подавлении синтеза ДНК путем слияния с растущей цепью ДНК, что приводит к терминации цепи. Активным метаболитом арабинозида цитозина является соперничающий с ним ингибитор ДНК полимеразы. Необходимая концентрация препарата в спинномозговой жидкости (примерно 20–40% от уровня крови) достигается через 2 часа непрерывного введения. Период полувыведения арабинозида цитозина из спинномозговой жидкости намного больше, чем из крови, из-за отсутствия деаминаз. При лечении лимфомы центральной нервной системы данный препарат вводится внутривенно или внутрь оболочек. При подкожном введении максимальная концентрация препарата бывает меньше, чем при введении той же дозы в виде внутривенного болюса, но под кривой изменения концентрации отмечается в два раза большая площадь. В ветеринарной онкологии арабинозид цитозина применяется для лечения лимфоидных злокачественных заболеваний и лейкемии. Проявления токсичности включают миелосупрессию и воздействие на желудочно-кишечный тракт. Доза составляет 100 мг/м² в виде не-

прерывного внутривенного введения в течение 48–96 часов или 100 мг/м², разделенных на три приема в день, подкожно, через 48–96 часов.

Фторпиримидины. Фторурацил является единственным препаратом из этой группы, применяемым в ветеринарной медицине. Он преобразуется через многочисленные внутриклеточные пути обмена во фторуридина монофосфат (FUMP), а затем в один из двух активных метаболитов, фторуридина трифосфат (FUTP) или 5-FdUMP. FdUMP подавляет синтез предшественника ДНК дезокситимидина трифосфата (dTTP). FUTP сливается с РНК и подавляет ее переработку и функции. Основные проявления токсичности включают ограничивающую дозу миелосупрессию, токсичность желудочно-кишечного тракта и нейротоксичность (лейковорин усиливает желудочно-кишечную токсичность 5-FU). При лечении поверхностных плоскоклеточных и базальных опухолей у людей и собак фторурацил применяется в виде 1%-ного или 5%-ного местного крема или раствора. У кошек после приема 5-FU имеет место тяжелая, возможно фатальная токсичность; его применение противопоказано даже в виде местного наложения крема. Данный препарат показан для лечения карциномы молочной железы (в сочетании с доксорубицином [адриамицином] и циклофосфамидом [по данным FAC]), дермального плоскоклеточного рака и лечения опухолей желудочно-кишечного тракта. Доза составляет 150 мг/м² в/в раз в неделю или 5–10 мг/кг в/в раз в неделю.

Гидроксимочевина. Гидроксимочевина подавляет синтез ДНК путем вмешательства в рибонуклеотидную систему редуктазы. Данный препарат назначается орально или внутривенно. Чаще всего гидроксимочевина применяется в качестве второстепенного лечебного средства для собак с хронической миелогенной лейкемией, которые не реагируют на бусульфан, и при лечении полицитемии. Доза составляет 50–80 мг/кг перорально через каждые три дня. Проявления токсичности включают миелосупрессию, в особенности тромбоцитопению и фиброз легких.

Противоопухолевые антибиотики. Препараты данной группы относятся по своему происхождению либо к грибковым продуктам, либо к бактериям. Механизмы действия и специфичность фазы клеточного цикла меняются в зависимости от препарата. Большая часть из них обладает комплексными механизмами действия. Наиболее часто в ветеринарной практике используются доксорубин, митоксантрон, актиномицин и блеомицин.

Доксорубин. Доксорубин является одним из наиболее распространенных химиотерапевтических препаратов в ветеринарной онкологии. Получаемый из *Streptomyces sp.*, данный препарат может применяться отдельно или в комплексной терапии при лечении гемолимфатических злокачественных заболеваний, карцином и сарком. Присутствие противоопухолевых антибиотиков внутри структуры ДНК (интеркаляция) приводит к неспособности воспроизведения ДНК и нарушению образования протеина путем вмешательства в транскрипцию мРНК. Через серию сложных реакций боковые группы хинона и полухинона на этом антрациклине образуют гидроксильные свободные радикалы, которые сильно разрушают молекулы ДНК и липиды клеточных мембран. Интеркаляция доксорубина изменяет спиральную структуру ДНК и повышает активность топоизомеразы II.

В конечном итоге это приводит к усилению разрывов в хромосомных цепях.

В случае проникновения доксорубина из сосудов в ткани он вызывает нарывы на коже. У собак и кошек этот препарат исключительно хорошо выходит с желчью; в случае гипербилирубинемии (<2 мг/дл) показано уменьшение дозы. При больших дозах доксорубин вызывает у кошек почечную недостаточность. Доза для собак составляет 30 мг/м^2 на участок поверхности тела в/в 1 раз через каждый 21 день, а для кошек — $20\text{--}25 \text{ мг/м}^2$ в/в через каждый 21 день. Другой вариант дозировки в ветеринарной медицине — 1 мг/кг в/в через каждый 21 день или раз в неделю по 10 мг/м^2 в/в для сведения к минимуму кардиотоксичности.

Из всех противоопухолевых препаратов доксорубин дает самый широкий спектр побочных эффектов. Кроме обычной алопеции и токсичности желудочно-кишечного тракта и костного мозга, доксорубин может вызывать анафилактические реакции в результате дегрануляции тучных клеток. Некоторые авторы рекомендуют предварительное лечение антигистаминными препаратами (дифенгидрамин, 1 мг/кг подкожно), который нужно вводить медленно (в течение $20\text{--}60$ минут) для уменьшения аллергической реакции (см. предыдущую статью). Доксорубин вызывает сердечную токсичность, требующую ограничения дозы. Острый синдром миокардита-перикардита может вызвать расстройство сердечного ритма (наджелудочковая экстрасистолия, блокада сердца и желудочковая пароксизмальная тахикардия) или его нарушение (уменьшение фракции желудочкового выброса) и способен привести к застойной сердечной недостаточности. У некоторых пациентов развивается экссудативный перикардит. Кроме того, к застойной сердечной недостаточности может привести кумулятивная дозозависимая кардиомиопатия. Суммарная доза в 550 мг/м^2 для людей и более 240 мг/м^2 для собак может привести к невоспалительной кардиомиопатии. Имеются сообщения о возникновении кардиомиопатии у собак при кумулятивной дозе менее 90 мг/м^2 . При лечении доксорубином собак, принадлежащих к породам, предрасположенным к кардиомиопатии (доберман, боксер, роттвейлер, датский дог), необходимо особенно внимательно следить за их состоянием. Было обнаружено, что химиозащитный железо-хелирующий препарат ICRF-187 уменьшает или блокирует кумулятивную кардиотоксичность у людей и собак. У кошек, в добавление к сердечной токсичности, проявляется дисфункция почек в усилении азотемии, и моча с низким удельным весом подтверждала гистопатологию заболевания почек.

Митоксантрон. Митоксантрон является чисто синтетическим антрацендином интеркалятором ДНК. Подобно доксорубину, митоксантрон вызывает разрывы топоизомеразы II-опосредованных цепей ДНК. Свободный радикал полухинон молекулы митоксантрона является нереактивным, благодаря чему этот препарат гораздо менее кардиотоксичен, чем доксорубин. Почечный клиренс забирает менее 10% всей введенной дозы. Митоксантрон можно вводить кошкам с почечной недостаточностью, в то время как доксорубин вызывает дальнейшее повреждение почек. Митоксантрон применяется отдельно или в сочетании с лучевой терапией при оральном плоскоклеточном раке у собак и кошек. Кроме лече-

ния лимфомы и орального плоскоклеточного рака, введение митоксантрона вызывает умеренную регрессию других различных сарком и карцином у собак. Дозировка составляет $5,5\text{--}6,5 \text{ мг/м}^2$ в/в через каждый 21 день, препарат растворяют в физиологическом растворе, введение которого производится в течение 1–2 часов.

При введении только митоксантрона наблюдаются такие побочные эффекты, как миелосупрессия и желудочно-кишечные нарушения. Однако в случае проникновения митоксантрона из сосудов в ткани не наблюдается периваскулярного отторжения некротических масс. Наиболее распространенными признаками токсикоза, вызванного митоксантроном, у собак и кошек являются рвота, анорексия, диарея, сонливость, сепсис и судороги (наблюдаются только у кошек). Токсикоз после введения первой дозы вызывает аналогичные признаки во время последующего лечения.

Блеомицин. Блеомицин является производным грибка *Streptomyces verticillus*. Данный препарат имеет связывающий участок ДНК и протейн с железной связью на другом конце молекулы. Ион связанного железа образует высокотоксичный супероксид и гидроксильные свободные радикалы, которые расщепляют ДНК на участке интеркаляции связующей области ДНК. Данный препарат обладает почечным клиренсом и при почечной недостаточности требует уменьшения дозы. Побочное действие на костный мозг и желудочно-кишечный тракт бывает слабым, но могут отмечаться легочный фиброз и аллергические реакции. Препарат вводится внутримышечно или подкожно в дозе $0,03\text{--}0,05 \text{ мг/кг}$ в неделю или внутривенно в течение 10 минут. Суммарная кумулятивная дозировка не должна превышать $125\text{--}200 \text{ мг/м}^2$ из-за риска усиления легочной токсичности. Введение блеомицина производилось животным внутри пораженного участка при лечении плоскоклеточного рака. В настоящее время, когда цена препарата стала ниже, чем в прошлом, блеомицин будет применяться для лечения других заболеваний в ветеринарной онкологии.

Актиномицин D. Актиномицин D является еще одним производным вида *Streptomyces*. Данный препарат осуществляет интеркаляцию ДНК, блокирует синтез ДНК и РНК и вызывает разрывы одиночных цепей ДНК. Препарат выделяется в неизменном виде в желчи. Наиболее распространенными побочными эффектами являются миелосупрессия и токсичность желудочно-кишечного тракта наряду с диареей. Данный препарат может вызывать периваскулярные реакции, более слабые, чем те, которые наблюдаются при приеме доксорубина. Инъекции актиномицина болезненны и при слишком быстром введении могут вызвать сильную рвоту. По этой причине рекомендуется производить внутривенное введение в течение 20 минут. Данный препарат используется при лечении лимфомы, саркомы и карциномы у собак в дозе $0,5\text{--}0,9 \text{ мг/м}^2$ в/в через каждые две или три недели.

Соединения платины. Комплексы платины являются наиболее важной группой препаратов, применяемых при лечении онкологических заболеваний у людей. Препараты платины обладают уникальным механизмом действия и токсичности, и поэтому они хорошо сочетаются с другими противораковыми препаратами и лучевой терапией. Цисплатин и карбоплатин являются противоопухолевыми препаратами на основе платины, ко-

которые применяются в ветеринарной онкологии. Эти препараты убивают раковые клетки при помощи структурированных связей ДНК на основаниях гуанина, аналогично бифункциональным анкилирующим препаратам.

Цисплатин. Цисплатин (*cis*-диаминдихлороплатинум II) состоит из расположенной в центре платины с двумя атомами аммония и хлорида, находящимся в *cis*-пространственной форме. Аммоний и хлорид образуют ковалентные связи с платиной при фиксированных связующих углах. Цисплатин осуществляет свое цитотоксическое действие путем реакции гидратирования, которая смещает молекулы хлорида. Во внеклеточной жидкости высокая концентрация хлорида поддерживает неактивную форму дихлора. Внутриклеточная концентрация хлорида способствует реакции гидратирования, которая дает высокореактивную форму цисплатина. Цисплатин связывается со всеми основаниями ДНК, но имеется преференциальная связь с позициями N-7 гуанина и аденина. Два лиганда хлорида вступают в реакцию с двумя различными участками ДНК, образуя внутрицепные межмолекулярные связи, которые подавляют воспроизведение и функцию ДНК. Цисплатин обладает почечным клиренсом и является нефротоксином. Диурез физиологического раствора препятствует разрушению почек, увеличивая концентрацию хлорида в почечном тубулярном эпителии, предупреждая гидратирование активной формы.

Цисплатин применяется в качестве вспомогательной терапии после удаления аппендикулярной остеосаркомы у собак. Продолжительность жизни значительно больше у собак, которых после удаления или операции с сохранением конечности лечили цисплатином, чем у собак, которым была просто удалена опухоль. Цисплатин, так же как и доксорубин, является эффективным вспомогательным видом лечения при остеосаркоме у собак. Цисплатин используется при лечении переходноклеточного и плоскоклеточного рака у собак. Внутривенное введение цисплатина производится при злокачественных плевральных и абдоминальных выпотах в дозировке 50 мг/м² наряду с диурезом физиологического раствора. При внутривенном введении цисплатина его токсичность незначительна. Внутривенное введение цисплатина также помогает при лечении назальной карциномы у собак.

Имеются некоторые сообщения об использовании цисплатина в виде инъекций в место поражения. Лечебный имплантат в виде цисплатин-геля длительного высвобождения эффективен при лечении вызванного солнцем плоскоклеточного рака, оральной меланомы и других кожных злокачественных заболеваний у собак. Было доказано, что сочетание местной гипертермии и внутриопухолевого цисплатина является безопасным и эффективным средством при лечении избранных локализованных новообразований. Цисплатин применяется в виде радиосенсибилизатора при злокачественных заболеваниях у людей например, карцином в области головы и шеи.

Имеются некоторые различные данные о назначении цисплатина. Авторы предпочитают препарат в дозе 60–70 мг/м² в/в в течение 20 минут после 4-часового внутривенного введения физиологического раствора (0,9%-ный NaCl со скоростью 18,3 мл/кг в час). После введения цисплатина введение физиологического раствора

следует продолжать с той же скоростью еще 2 часа. Перед введением цисплатина необходима инъекция противорвотного препарата. Цисплатин (в дозе 60–70 мг/м² в/в через каждый 21 день) можно вводить в течение 20 минут после 3-часового введения 0,9%-ного физиологического раствора со скоростью 25 мл/кг в час. После введения цисплатина инфузию физиологического раствора нужно продолжать еще час с той же скоростью. Для поддержания почечной функции гипертонический (7%) физиологический раствор столь же эффективен, как и изотонический раствор (0,9%). Единоразовое введение здоровым собакам цисплатина в 3%-ном физиологическом растворе показало отсутствие значительного снижения степени клубочковой фильтрации.

Цисплатин нефротоксичен. Было доказано, что введение метимазола в/в в дозе 40 мг/кг в течение 1 минуты предохраняет от вызываемого цисплатином поражения почек у собак. Цисплатин также вызывает рвоту в результате непосредственной стимуляции хеморецепторной триггерной зоны. Можно использовать некоторые противорвотные средства для устранения тошноты и рвоты, вызываемых цисплатином. Перед началом лечения обычно применяются такие противорвотные препараты, как буторфанол (0,4 мг/кг в/м), метоклопрамид (0,1 мг/кг в/в) и дексаметазон (0,25 мг/кг в/в). У кошек цисплатин вызывает очевидную видоспецифическую легочную токсичность, в зависимости от дозы препарата (фатальный отек легких) независимо от введения физиологического раствора. Кошкам противопоказано системное применение цисплатина.

Карбоплатин. Карбоплатин является химиотерапевтическим платиновым соединением второго поколения. Предположительно механизм его действия такой же, как и у цисплатина. Однако карбоплатин отличается хлоридными боковыми цепями, в результате чего вместо почечной токсичности цисплатина здесь имеет место миелосупрессия, которая служит ограничением дозы препарата. Карбоплатин выделяется через почки. Введение его животным с почечной недостаточностью увеличивает период полувыведения из организма и усугубляет токсичность костного мозга. Животным с заболеваниями почек показано уменьшение дозы препарата. Показания для назначения цисплатина те же, что и для цисплатина. Системная доза составляет 300 мг/м² в/в через каждый 21 день для собак и от 180 до 260 мг/м² в/в через каждый 21 день для кошек. Диурез не требуется. Имеются документальные данные о внутриопухолевом введении карбоплатина при лечении плоскоклеточного рака носовой перегородки у кошек. Карбоплатин для внутриопухолевого введения применялся в дозе 100 мг/м² BSA.

ПРЕПАРАТЫ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Препараты, механизм действия которых не подходит к вышеупомянутым группам, классифицируются как препараты смешанного действия, и механизмы их действия соответственно различны.

Дакарбазин (диметилтриазеноимидазол карбоксамид [DTIC]). Дакарбазин активируется микросомальными ферментами печени, оказывая действие наподобие алкилирования, путем образования реактивных ионов карбония. Дакарбазин также демонстрирует антиметаболическую активность путем подавления слияния нуклеози-

да пурина с ДНК. Дакарбазин активизируется под воздействием света. Поскольку дакарбазин активизируется печенью и выходит через почки, его следует применять с осторожностью у пациентов с дисфункцией печени и почек. Ограничением дозы служит желудочно-кишечная токсичность (рвота и диарея). Другие проявления токсичности включают миелосупрессию (тромбоцитов), флебит и венозные спазмы при внутривенном введении препарата. Рекомендуется использовать катетер во избежание периваскулярного повреждения тканей. Исследование, проведенное на собаках, показало, что введение полной дозы ($800\text{--}1000\text{ мг/м}^2$) в течение 8 часов или суммарной дозы в течение 5 дней (200 мг/м^2 в/в в день) не давало значительной разницы в эффективности и токсичности. Курс DTIC повторяют через каждые три недели, если имеет место восстановление костного мозга. Данный препарат не рекомендуется для кошек из-за отсутствия данных о том, какой объем препарата может активировать и расщепить печень кошек. Дакарбазин эффективен при лечении рецидивирующей лимфомы у собак. Он также помогает при лечении меланомы и сарком мягких тканей. Есть мнение, что данный препарат хорошо действует в сочетании с доксорубицином.

L-Аспарагиназа. L-Аспарагиназа, ферментный препарат на основе *Escherichia coli* и *Erwinia carotovora*, применяется для лечения лимфоидных злокачественных заболеваний. L-аспарагин представляет собой аминокислоту, необходимую для синтеза протеинов. Большая часть здоровых клеток и большинство нелимфоидных раковых клеток способны синтезировать L-аспарагин путем индукции ферментной L-аспарагин синтетазы. Злокачественные лимфоидные клетки находятся в зависимости от ранее образованного L-аспарагина и селективно уязвимы к истощению его запаса. Препарат L-аспарагиназа путем гидролиза превращает L-аспарагин в аспарагиновую кислоту и аммоний, уменьшая таким образом количество плазмы, внеклеточной жидкости и цереброспинальной жидкости аминокислоты. L-аспарагиназа может вызвать анафилактическую реакцию из-за высокой антигенности указанного фермента, особенно при внутривенном введении препарата. Рекомендуется предварительное лечение пациента перед химиотерапией антигистаминными препаратами. У больных людей наблюдалось обратимое увеличение ферментов печени, гиперкоагуляция с образованием тромбов и церебральная дисфункция как при гипераммонии. У людей и собак отмечался идиосинкразический и острый геморрагический панкреатит, иногда со смертельным исходом. Данный препарат используется как составная часть индуктивной терапии при лимфомах у собак и кошек и заболеваниях тучных клеток в дозе $10\,000\text{ МЕ/м}^2$ п/к или в/м для собак и 400 мг/кг п/к или в/м для кошек.

Нитрозомочевина. Ломустин (хлорэтилциклогексилнитрозомочевина [CCNU]) и кармустин (бихлорэтилнитрозомочевина [BCNU]) представляют собой нитрозомочевину, которая применяется в ветеринарной онкологии. Эти препараты прекрасно растворяются в липидах. Их цитотоксическое действие заключается в самопроизвольном химическом разложении на два реактивных промежуточных соединения: хлорэтилдеазогидроксид и изоцианатную группу. Хлорэтилдеазогидроксид в дальнейшем при разложении дает ионы карбония, которые образуют ад-

дукты с основаниями (гуанин) ДНК и вызывают структурные связи между цепями ДНК. CCNU преимущественно уничтожает клетки в ранних S и G₁ фазах. BCNU должен вводиться внутривенно, а CCNU орально. Эти препараты помогают при неоплазии центральной нервной системы благодаря высокой растворимости в липидах. Нитросуреазы удаляются из организма преимущественно через почки. Эти препараты показаны для лечения опухолей мозга; имеются сообщения о частичной ремиссии у собак. Также есть об успешном применении CCNU при рецидивирующих лимфомах у собак (90 мг/м^2 перорально через каждый 21 день) в течение 4–5 курсов, затем через каждые 6–8 недель. Наиболее часто токсичность проявляется в затяжной миелосупрессии. У людей бывает легочный фиброз. Другие побочные эффекты включают желудочно-кишечную, печеночную, почечную, глазную (корнеальная дезэпителизация) токсичность.

Гормональные препараты. Глюкокортикоиды, такие как преднизон, являются наиболее часто применяемыми (и злоупотребляемыми) гормональными препаратами в ветеринарной онкологии. Глюкокортикоиды показаны как составная часть комплексной химиотерапии при лимфоидных злокачественных заболеваниях и заболеваниях тучных клеток. Точный механизм, с помощью которого кортикостероиды влияют на лизис лимфобластов, не известен. Предположительно они проявляют активность во взаимодействии с цитозольным рецептором и транслокацией этого рецептора к ядру клетки. Глюкокортикоиды активируют эндонуклеазы, которые расщепляют ДНК и вызывают гибель клеток. Доза преднизона колеблется в зависимости от предписания врача; чаще всего она составляет $20\text{--}40\text{ мг/м}^2$ перорально через день. Побочные эффекты длительного применения стероидов представляют собой хорошо известный набор признаков, связанных с синдромом Кушинга у собак.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ЛИМФОМЫ У СОБАК

Наиболее распространенным диссеминированным злокачественным заболеванием в ветеринарной онкологии является лимфома у собак. Одна из целей данной статьи состоит в том, чтобы в кратком виде дать читателям общепринятые рекомендации. Так, 38 опубликованных рекомендаций были сведены в форму таблицы (Jegh, 1996). Ветеринарные онкологи используют многие из тех же самых препаратов для лечения лимфомы у собак, но доза и программа лечения в разных учреждениях могут меняться. В общих случаях ремиссия может ожидать примерно в 75–80% случаях лимфомы у собак, и продолжительность первой ремиссии составляет от 4 до 6 месяцев. Увеличению продолжительности жизни у этих пациентов помогают рекомендации по уходу и спасению жизни.

Авторы сделали попытку суммировать опубликованные рекомендации по лечению лимфомы, которые значительно отличаются друг от друга как по величине дозы, реакции пациента, так и по степени токсичности и показаниям. Сюда также включены статистические данные по продолжительности жизни и токсичности там, где они установлены. Комментарии по этим рекомендациям основываются на экспериментальной практике авторов данной статьи и служат в качестве руководства для практи-

кующего врача. Различия в дозах для данных рекомендаций указаны выделенным курсивом словом «OR». При лечении лимфомы часто рекомендованы к использованию многие препараты, за исключением доксорубина, который применяется отдельно от других. Читатель должен выбрать рекомендации по лечению лимфомы, основываясь на своем опыте, методах, применяемых онкологами данного лечебного учреждения, которые смогут помочь своему практикующему врачу в трудных случаях или при неожиданных токсических проявлениях, и целях лечения для конкретного пациента. Увеличение интенсивности дозы повышает возможность продления жизни, но при этом увеличивает риск значительных побочных эффектов. Молодая собака с неплохим здоровьем больше подходит для интенсивных доз, таких как рекомендованные программой Madison-Wisconsin; пациентов пожилого возраста с другими жизненными условиями рекомендуется лечить более слабыми, менее интенсивными дозами, например, по программе Copla. Продолжительность и качество жизни находятся в числе вопросов, которые следует обсудить с клиентами при выборе программы лечения. При необходимости снижения стоимости лечения логично заменить доксорубин дактиномицином, при условии, что клиент понимает возможность худшего исхода по продолжительности жизни. Митоксантрон можно заменить на доксорубин для пациентов с сопутствующим заболеванием сердца. В других ситуациях выбор доксорубина в качестве единственного средства лечения более удобен и дешевле для владельца.

СОР. СОР (циклофосфамид, онковин [винкристин] и преднизон) является одним из старейших и умеренных протоколов лечения, рекомендованных для лечения лимфомы. Он применяется при начальной стадии лимфомы или в ситуациях, когда нужно предупредить возможность возникновения панкреатита от L-аспарагиназы и доксорубина. Средняя продолжительность ремиссии при этих рекомендациях составляет 6 месяцев.

- Циклофосфамид: 50 мг/м² п/о через день в течение 8 недель; рекомендовано 300 мг/м² п/о через каждые 3 недели в течение 1 года, затем через каждые 4 недели (лечение прекращается через 78 недель).
- Винкристин: 0,5–0,7 мг/м² в/в 1 раз в неделю в течение 4 недель, затем через каждые три недели в течение 1 года, затем через каждые 4 недели.
- Преднизон: 20 мг/м² п/о раз в день в течение 1 недели, затем через день до возникновения рецидива или побочного действия кортикостероидов, в этом случае нужно уменьшить дозу и прекратить прием препарата; рекомендуется 1 мг/кг п/о ежедневно в течение 4 недель, затем через день в течение 78 недель.

СНОР. СНОР (циклофосфамид, доксорубин [гидроксидономицин], Онковин [винкристин] и преднизон) рекомендуется на поздней стадии лимфомы и при внеузловом расположении лимфом. Согласно сообщениям, средняя продолжительность жизни животного составляет 216 дней. Рекомендуются инъекции препаратов, указанных ниже, можно повторять через каждые 3 недели максимально в течение шести–восьми циклов.

- Циклофосфамид: 50 мг/м² п/о через день в течение 8 недель.

- Винкристин: 0,5–0,7 мг/м² в/в на 8-й и 15-й день.
- Преднизон: 20 мг/м² п/о 1 раз в день в течение 1 недели, затем через день до возникновения рецидива.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в в первый день каждого цикла.

СОАР. СОАР представляет собой более старый протокол лечения, в котором к обычным рекомендациям СОР добавлен цитозин арабинозид. Благодаря этой добавке полученный комплекс эффективен при лечении лимфомы центральной нервной системы и облегчает уничтожение лимфобластов из костного мозга. Эти рекомендации были первоначально опубликованы Тейленом (*Theilen, 1987*), а затем в современной обработке Добсоном и Горманом (*Gobson and Gorman, 1994*). По мнению Добсона, при выполнении указанных рекомендаций в течение 8 недель средняя продолжительность жизни составляет 25 недель, затем она сокращалась на одну неделю при лечении с перерывами в одну неделю. По прошествии шести месяцев лечения винкристин прекращали давать. При стерильном геморрагическом цистите мельфалан заменялся циклофосфамидом, и винкристин продолжали давать еще в течение 3–6 месяцев.

- Циклофосфамид: 50 мг/м² п/о через день в течение 8 дней.
- Винкристин: 0,5 мг/м² в/в 1 раз в неделю в течение 8 недель.
- Преднизон: 40 мг/м² п/о 1 раз в день в течение 1 недели, затем 20 мг/м² через день.
- Цитозин арабинозид: 100 мг/м² в/в ежедневно в течение 4 дней.

СДР. СДР (хлорамбуцил, дактиномицин и преднизон) могут использоваться клиентами с финансовыми проблемами, поскольку при этом противоопухолевый антибиотик дактиномицин заменяет более дорогой доксорубин. Его не нужно давать в больших дозах, поэтому не предполагается сильная токсичность и необходимость дорогостоящего стационарного наблюдения. Продолжительность жизни аналогична той, которая наблюдается при СОР-рекомендациях.

- Хлорамбуцил: 4 мг/м² п/о через день.
- Дактиномицин: 0,5–0,75 мг/м² в/в через каждые 2–3 недели.
- Преднизон: 20 мг/м² п/о через день.

ВСАА. Данный протокол лечения применяется в сочетании с моноклональным противолимфомным антителом CL/Mab231 для собак. Оно ускоряет ремиссию на 75%. Известно, что после моноклонального лечения с помощью антител средняя продолжительность жизни у собак составляет 591 день (*Jeglum, 1996*).

- L-Аспарагиназа: 400 МЕ/кг, внутривенно или п/к, 1-я неделя.
- Винкристин: 0,75 мг/м² в/в, 2-я неделя.
- Циклофосфамид: 75 мг/м² п/о, ежедневно в течение 4 дней, 3-я неделя.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в, 4-я неделя.

Новейшие сочетания лекарственных препаратов. Нижеследующие рекомендации меняются в зависимости от дозы и программы применения тех же самых пяти ле-

карств: циклофосфамида, винкристина, L-аспарагиназы, преднизона и доксорубина. Все они ускоряют ремиссию на 75–80%, и средняя продолжительность жизни составляет от 175 до 369 дней. Что касается избавления от рецидивов, большая часть этих рекомендаций предполагает увеличение продолжительности жизни в среднем примерно на один год (за исключением Т-клеточной лимфомы или лимфомы, связанной с гиперкальциемией, или при запущенной стадии заболевания). В протоколе Madison-Wisconsin к другим препаратам добавляется метотрексат, и среди принимавших его отмечено наибольшее количество пациентов с продолжительностью жизни 2 года (30%; Keller et al., 1993).

COPLA. COPLA (циклофосфамид, винкристин [онковин], преднизон, L-аспарагиназа, доксорубин [адреамин]) вызывают небольшое количество побочных эффектов и длительную ремиссию, благодаря добавлению доксорубина на конечном этапе введения препаратов, когда собаки находятся в состоянии полной клинической ремиссии.

- Циклофосфамид: 50 мг/м² п/о через день в течение 8 недель, затем заменяется хлорамбуцилом, 4 мг/м² п/о через день до возникновения рецидива или окончания двухлетнего лечения.
- Винкристин: 0,5–0,7 мг/м² в/в 1 раз в неделю в течение 8 недель, затем через неделю в течение двух циклов, затем через три недели в течение трех циклов, затем через 4 недели до возникновения рецидива или окончания двухлетнего лечения.
- Преднизон: 20 мг/м² п/о 1 раз в день в течение 1 недели, затем через день до возникновения рецидива или побочного действия кортикостероидов, в этом случае нужно постепенно сократить дозу и прекратить прием препарата.
- L-Аспарагиназа: 10 000 МЕ/м², в/м или п/к на 1-й и 8-й день и снова при возникновении рецидива.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в, 6-я, 9-я, и 12-я недели, и снова при возникновении рецидива.

АСОРА I и II. Этот протокол был разработан Коттегом (Stone et al., 1991). Его интенсивность меняется в зависимости от фазы введения, токсичности и длительности ремиссии. Фактически он поучителен в качестве сравнения интенсивности дозы по отношению к токсичности и длительности ремиссии. АСОРА I представляет собой рекомендации с интенсивными дозами, степенью ремиссии, равной 76%, средней продолжительностью ремиссии 330 дней, а у 48% пациентов ремиссия продолжалась 1 год. Однако наблюдался 12%-ный уровень смертности вследствие токсичности при введении препаратов. АСОРА II применяет те же препараты в другой последовательности. Токсичность в этом случае была меньше, но также и ремиссия (65%) и средняя ее продолжительность (228 дней; 34% пациентов находились в состоянии ремиссии в течение 1 года). В целом АСОРА I в наибольшей степени подходит для многих пациентов, при условии, что за день до L-аспарагиназы дается винкристин.

АСОРА I. При АСОРА I повторяются недели с 10-й по 16-ю через каждые 9 недель до 75-й недели. Мелфалан заменяется циклофосфамидом в случае стерильного геморрагического цистита, как указано ранее.

- Винкристин: 0,75 мг/м² в/в в течение недели, затем недели с 1-й по 4-ю, затем 7-я, 10-я, 13-я и 16-я недели.
- L-Аспарагиназа: 10 000 МЕ/м², в/м в течение недели, затем недели с 1-й по 4-ю, затем 7-я, 10-я, 13-я и 16-я недели.
- Циклофосфамид: 250 мг/м² п/о, 7-я, 13-я и 16-я недели.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в, 10-я неделя.
- Преднизон: 40 мг/м² п/о ежедневно в течение 7 дней, затем через день.

АСОРА II. Этот протокол лечения применяется после 29-й недели путем повторения недель с 10-й по 16-ю через каждые 9 недель до 75-й недели. Мелфалан заменяется циклофосфамидом в случае стерильного геморрагического цистита, как указано ранее.

- Винкристин: 0,75 мг/м² в/в, 4-я, 10-я, 13-я, 16-я, 19-я и 22-я недели.
- L-Аспарагиназа: 10 000 МЕ/м², в/м, 7-я, 8-я, 25-я и 26-я недели.
- Циклофосфамид: 250 мг/м² п/о, 4-я, 7-я, 13-я, 16-я и 22-я недели.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в 1-я, 10-я и 19-я недели.
- Преднизон: 40 мг/м² п/о ежедневно в течение 7 дней, затем через день.

АМС 2. Этот протокол лечения рассчитан на 6-недельный срок, с последующим повтором части протокола, относящейся к интервалу с 4-й по 6-ю неделю. Недели с 4-й по 6-ю повторяются с 2-недельными интервалами в течение 2 циклов, а затем повторяются с интервалом в 21 день в течение 2 циклов (Greenlee et al., 1990).

- Винкристин: 0,7 мг/м² в/в, 1-я и 4-я недели.
- L-Аспарагиназа: 400 МЕ/кг, внутривенно, рекомендуется в/м, 1-я неделя.
- Циклофосфамид: 200–250 мг/м² в/в, 2-я и 5-я недели.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в, 3-я, и 6-я недели.
- Преднизон: 30 мг/м² п/о ежедневно первая неделя; затем 20 мг/м² п/о ежедневно, 2-я неделя; затем 10 мг/м² п/о ежедневно, 3-я неделя.

VELCAP. После 28-й недели в этом протоколе повторяются недели с 12-й по 18-ю через каждые 9 недель до 75-й недели. До введения доксорубина после шестого цикла лечения выполняется эхокардиограмма. Мелфалан заменяется циклофосфамидом в случае геморрагического цистита (Ogilvie and Moore, 1995).

- Винкристин: 0,75 мг/м² в/в, недели с 1-й по 3-ю, 7-я, 12-я, 15-я, 18-я, 21-я и 27-я недели.
- L-Аспарагиназа: 10 000 МЕ/м², в/м (максимальная доза 10 000 МЕ), недели с 7-й по 9-ю, 24-я и 25-я недели.
- Циклофосфамид: 250 мг/м² п/о, 7-я, 12-я, 15-я, 21-я и 24-я недели.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в, 2-я, 4-я, 18-я и 27-я недели.
- Преднизон: 40 мг/м² п/о ежедневно, 1-я неделя, затем через день.

Madison-Wisconsin. После 17-й недели: недели с 11-й по 17-ю повторяются через каждые две недели до 25-й не-

дели, затем через каждые 3 недели до 49-й недели, а затем через каждые 5 недель. Хлорамбуцил при дозе 1,4 мг/кг перорально заменяет циклофосфамид после 11-й недели при полной ремиссии у собак (Keller et al., 1993).

- Винкристин: 0,5–0,7 мг/м² в/в, 1-я, 3-я, 6-я, 8-я, 11-я и 15-я недели.
- L-аспарагиназа: 400 МЕ/кг, в/м, 1-я неделя.
- Циклофосфамид: 200 мг/м² в/в, 2-я, 7-я и 13-я недели.
- Доксорубин: 30 мг/м² в/в, 4-я и 9-я недели.
- Метотрексат: 0,5–0,8 мг/кг в/в, 17-я неделя.
- Преднизон: 2 мг/кг п/о ежедневно, 1-я неделя; затем 1,5 мг/кг п/о ежедневно, 2-я неделя; затем 1,0 мг/кг п/о ежедневно, 3-я неделя; а затем 0,5 мг/кг п/о ежедневно, 4-я неделя.

Полезные рекомендации. У многих собак, принимающих лечение от лимфомы, в какой-то момент после начала ремиссии возникает рецидив. У клеток, которые ранее выжили после сублетального воздействия агентов индукции, может развиться резистентность к препаратам. Следующая рекомендация дается для появления повторной ремиссии (Ogilvie and Moore, 1995).

ADIC. Являясь одним из старейших лечебных протоколов, ADIC объединяет доксорубин с дакарбазином. Эти препараты считаются синергическими в сочетании друг с другом. Следует внимательно следить за сердечной токсичностью при введении высоких кумулятивных доз доксорубина в начальной рекомендации (всего более 200–240 мг/м²).

- Доксорубин: 30 мг/м² в/в через каждый 21 день.
- Дакарбазин: 200 мг/м² в/в ежедневно в течение 5 дней, рекомендуется 800 мг/м² при 8-часовом внутривенном введении.

МОРР. Это очень активная рекомендация с высокой степенью возникновения миелосупрессии и сепсиса. Следует внимательно следить за такими пациентами. Данные здесь рекомендации включают изменение дозы по сравнению с первоначальной для уменьшения токсичности, что привело к смерти 30% из 17 собак, принимавших лечение. Указанные рекомендации повторяются с 28-дневными интервалами.

- Мехлорэтамин: 3 мг/м² в/в, 1-й день.
- Винкристин: 0,7 мг/м² в/в, 1-й день.
- Прокарбазин: 50 мг/м² п/о, с 1-го по 14-й день.
- Преднизон: 30 мг/м² п/о, с 1-го по 14-й день.

Литература

- DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, p 375. *This is the textbook in human oncologic medicine. A "must-read" for the true oncophile.*
- Dobson JM, Gorman NT: Canine multicentric lymphoma 2: Comparison of response to two chemotherapeutic protocols. J Small Anim Pract 35:9, 1994. *Compares COP with COAP in 90 dogs.*
- Greenlee P, Filippa D, Quimby F, et al: Lymphomas in dogs: A morphologic, immunologic and clinical study. Cancer 66:480, 1990. *This article was very important in establishing the role of histology and immunophenotype in response of canine lymphoma to rotating sequential chemotherapy.*
- Jeglum KA: Chemoimmunotherapy of canine lymphoma with adjuvant canine monoclonal antibody 231. Vet Clin North Am Small Anim Pract 26:73, 1996. *Provides a comprehensive overview of all the published canine lymphoma protocols in table form.*
- Keller ET, MacEwen EG, Rosenthal RC, et al: Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma. J Vet Intern Med 7:289, 1993. *The Madison-Wisconsin protocol results in 30% long-term survivals of more than 2 years.*
- MacEwen EG, Young KM: Canine lymphoma and lymphoid leukemias. In: Withrow SJ, MacEwen EG, eds: Small Animal Clinical Oncology, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 451. *This textbook is currently the most comprehensive and up-to-date overview of veterinary oncologic medicine.*
- Ogilvie GK, Moore AS: Lymphoma. In: Ogilvie GK, Moore AS, eds: Managing the Veterinary Cancer Patient: A Practice Manual. Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995, p 228. *This chapter is highly readable and practical for the practitioner seeking to get a handle on the treatment of lymphoma in dogs.*
- Stone MS, Goldstein MA, Cotter SM: Comparison of two protocols for induction of remission in dogs with lymphoma. J Am Anim Hosp Assoc 27:315, 1991. *Cotter and company compare ACOPA I and ACOPA II in the usual meticulous style.*
- Theilen GH, Madewell BR: Chemotherapy. In: Theilen GH, Madewell BR, eds: Veterinary Cancer Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987, p 157. *This chapter supplies good chemotherapy information for the veterinarian and provides a very comprehensive overview and historical perspective.*

Новые противоопухолевые препараты и их применение в ветеринарной медицине

АНЖЕЛА Э. ФРИМБЕРГЕР

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Ифосфамид и месна

Ифосфамид (Ифекс, *Bristol-Myers Squibb*) является азотной горчицей, полученной в качестве аналога циклофосфамида широкого спектра действия. В онкологической практике у людей он применяется при лечении лимфомы, остеосаркомы и тестикулярной карциномы. Ифосфамид в меньшей степени провоцирует миелосупрессию, чем циклофосфамид, но систематически вызывает тяжелую уротелиальную токсичность (геморрагический цистит) при введении отдельно от других препаратов. Одновременное введение тиола месны (Меснекс, *Bristol-Myers Squibb Oncology*; см. далее дискуссию по поводу химиозащитных препаратов) в значительной степени предупреждает уротелиальную токсичность. Исследование увеличения доз при лимфомах и саркомах мягких тканей, проявляющих резистентность к химическим препаратам, проведенное на собаках, показало, что ифосфамид, вводимый с одновременным введением физиологического раствора для диуреза вместе с месной, обладает очень хорошей переносимостью в дозах 350–375 мг/м². Токсичность препаратов проявлялась в миелосупрессии, сопровождаемой заметно пониженной численностью нейтрофилов и в некоторых случаях тромбоцитопенией через неделю после введения препаратов, но в большинстве случаев без сопровождающих клинических признаков. Маленькие собаки бывают более чувствительными к миелосупрессии, поэтому им следует назначать меньшие дозы. Указанные препараты помогают при лимфоме; наблюдалась частичная стабилизация состояния больных наряду с улучшением их самочувствия, и благодаря положительному влиянию на качество жизни и хорошей переносимости ифосфамид считается особенно удачным препаратом. Исследуется его применение при саркомах мягких тканей и при остеосаркоме. Возможно, он окажется полезным дополнением к рекомендациям для этих заболеваний, а также при гематомах у собак, поскольку он активно помогает при аналогичных заболеваниях у людей.

Производные нитрозомочевины: ломустин и кармустин

Производные нитрозомочевины входят в небольшое число химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения опухолей мозга, поскольку благодаря своей липофильческой природе они обладают необычной способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер. Они также помогают при лечении лимфомы, поскольку не являются субстратами для протеина Р-гликопротеина с резистентностью ко многим препаратам и не обладают перекрестной резистентностью к другим алкилирующим препаратам.

Ломустин или CCNU (*CeeNU, Bristol-Myers Squibb*) представляет собой нитрозомочевину, которая применя-

ется для лечения опухолей мозга и лимфомы, подобной болезни Ходжкина у людей. Для людей интервал между дозами составляет 6 недель из-за затяжной миелосупрессии, возникающей через 3–4 недели после введения препарата. У людей часто бывает рвота через 24 часа после введения препарата. Клинические испытания у собак с опухолями мозга и лимфомой показали различную степень токсичности. Лишь периодически наблюдалась рвота. Хотя миелосупрессия была следствием токсичности, что вызывало ограничение дозы, через неделю после введения препаратов происходила деградация нейтрофилов в отличие от удлинения интервала, отмечаемого у людей. Более того, у собак после продолжительного лечения возникала кумулятивная тромбоцитопения; поэтому при использовании данного препарата надо постоянно следить за численностью тромбоцитов как составной части обычного клинического анализа крови (СВС). Рекомендуемая доза ломустина для собак составляет 90 мг/м² п/о через каждые 4–6 недель, при этом СВС делается 1 неделю после введения препарата и сразу же перед введением следующей дозы. Прекратите введение препарата при численности тромбоцитов менее 200 000/мл и до устранения тромбоцитопении. Объективные реакции наблюдались при лимфоме, резистентной к другим химиотерапевтическим препаратам, при опухолях тучных клеток и при опухолях мозга различных гистологических типов.

Кармустин или BCNU (*BiCNU, Bristol-Myers Squibb*) также прошел оценку в одном клиническом испытании для лечения опухолей мозга у собак. Применяемая доза составляла 50 мг/м² в/в через каждые 6 недель. Ограничение дозы вызывала миелосупрессия, возникающая в результате токсичности, сопровождаемая деградацией нейтрофилов через 7–9 дней после введения препарата, которая длилась 15 дней. У одной из собак развился не установленный клиническим наблюдением легочный фиброз, который является возможным побочным действием на данный препарат у людей. Другие проявления его токсичности у людей включают миелосупрессию, гепатотоксичность и нефротоксичность. У всех собак с глиомой в данном исследовании наблюдалась частичная ремиссия, при этом продолжительность жизни была аналогична той, которая была при лучевой терапии.

Карбоплатин

Карбоплатин (Параплатин, *Bristol-Myers Squibb Oncology*) является аналогом цисплатина. Спектры активности этих двух препаратов похожи друг на друга. Главное клиническое различие между этими препаратами заключается в их токсичных показателях: карбоплатин не нефротоксичен, но в большей степени вызывает миелосупрессию, чем цисплатин. В настоящее время карбоплатин чаще всего используется при лечении собак. Однако у кошек этот новый препарат пока не применялся из-за

отсутствия в прошлом системного лечения платиновыми препаратами. Необходимая доза несколько противоречива: испытание, проведенное на здоровых кошках, и одно клиническое испытание показали, что максимально переносимая доза составляет 200–210 мг/м², в то время как другое клиническое испытание показало дозу, превышающую 260 мг/м². До разрешения этого противоречия благоразумно применение меньшей дозы (210 мг/м²) через каждые 3–4 недели в виде медленного болюсного в/в введения. Препарат нужно развести в концентрации 10 мг/мл в 5%-ном растворе декстрозы в воде, а не в 0,9%-ном NaCl, поскольку присутствие ионов хлорида в растворителе может способствовать превращению карбоплатина в цисплатин в растворе. Хотя карбоплатин не является нефротоксичным, он удаляется из организма через почки, поэтому в случае почечной недостаточности дозу нужно сократить, иначе токсичность усилится. Следствием токсичности бывает миелосупрессия, которая может возникнуть через 21 день после введения препарата; поэтому перед введением каждой дозы нужно провести клинический анализ крови, и лечение нужно отложить, если количество нейтрофилов будет ниже 3000/мл. Карбоплатин обладает активным действием против различных карцином и сарком мягких тканей у кошек. При лицевом плоскоклеточном раке у кошек карбоплатин также применяется для химиотерапии внутри пораженных участков.

Лобоплатин

Лобоплатин является еще одним аналогом платины, не оказывающим токсичного действия на почки. У людей побочные эффекты включают слабую тошноту, рвоту и миелосупрессию, и так же, как при карбоплатине, при нарушении почечной функции необходимо уменьшение дозы. В настоящее время лобоплатин применяется в клиническом испытании у собак с остеосаркомой, при дозировке 35 мг/м² в/в в течение трех недель после операции (либо при ампутации, либо с сохранением конечности). Предварительные данные показывают хорошую переносимость этой дозы, при этом токсичное проявление препарата в виде миелосупрессии имеет место на 7–10-е дни после введения препарата, а временная депрессия и рвота бывают в первые два дня и с 7-го по 10-й дни после введения. На сегодняшний день по эффективности препарат можно сравнить с цисплатином и карбоплатином.

Паклитаксель

Паклитаксель (Таксол, *Bristol-Myers Squibb*) прошел интенсивные испытания на людях благодаря своей беспрецедентной эффективности при лечении некоторых карцином, в особенности рака груди и яичников. Ранес вызывала проблему трудность добывания паклитакселя из тисовых деревьев, но в настоящее время данный препарат можно получить синтетическим путем. Паклитаксель действует как митотический ингибитор, препятствуя разделению микроканальцев, таким образом «блокируя» ими клетку (в отличие от винка-алкалоидов, которые препятствуют сборке микроканальцев). Паклитаксель является гидрофобным; поэтому для растворения его используется носитель кремофор EL. Кремофор также обладает значительным фармакологическим действием, в частности, вызывает сильную депангуляцию

тучных клеток у собак и кошек. Собакам нужно предварительно назначить преднизон (в дозе 1 мг/кг п/о в течение 5 дней), затем циметидин (4 мг/кг в/в), дифенгидрамин (4 мг/кг в/м) и дексаметазона натрия фосфат (1 мг/кг в/в) за час до введения паклитакселя для уменьшения тяжелой анафилактической реакции. За собаками нужно вести тщательное наблюдение во время инфузии, поскольку даже при предварительном лечении скорость введения препарата часто приходится уменьшать, чтобы следить за реакциями. Рекомендуемая доза составляет 165 мг/м², разведенная в 0,6 мг/мл 0,9%-ного NaCl, вводимая непрерывно внутривенно по крайней мере в течение 2 часов и через каждые 3 недели. Признаки токсичности включают рвоту и диарею, которые бывают выраженными в течение первой недели после введения препарата, миелосупрессию, сопровождаемую падением количества нейтрофилов, которая возникает в течение одной недели после введения, и выраженную алопецию. Объективные реакции наблюдаются при карциноме и лимфоме; однако степень реакции при саркомах чрезвычайно низка.

Паклитаксель также проходит исследование для применения у кошек. Предварительные виды лечения и ожидаемые признаки токсичности у них аналогичны тем, которые встречаются у собак, но в добавление к этому у кошек также бывает отечность в области ушных раковин и лап. Экспериментальная доза у кошек равна 5 мг/кг.

Эпирубицин

Эпирубицин (Фарморубицин, *Pharmacia & Upjohn*) является стереомером доксорубицина, который используется в клинических испытаниях, проводимых на людях, и была обнаружена его меньшая кардиотоксичность по сравнению с доксорубицином. Большое рандомизированное клиническое исследование, проведенное во многих медицинских учреждениях по поводу сравнения эпирубицина с доксорубицином как единственных препаратов, применяемых для лечения лимфомы у собак, показало аналогичную эффективность этих двух препаратов. На основании миокардиальной гистопатологии было установлено, что эпирубицин обладает несколько меньшей кардиотоксичностью, но эхокардиографические и другие изменения, связанные с кардиотоксичностью, наблюдались при применении обоих препаратов. Оба препарата аналогичны друг другу в отношении острой токсичности, миелосупрессии и желудочно-кишечной токсичности.

Метоксиморфолино-доксорубицин

FCE-23762 (*Pharmacia*) является новым метоксиморфолиновым производным доксорубицина. Данный препарат прошел исследование в первой и второй фазе больших клинических испытаний у собак с онкологическими заболеваниями (*Sheafor et al., 1997*) и получил довольно благоприятные результаты. Препарат обладает активностью *in vitro* противоопухолевых клеток, резистентных к доксорубицину, и это обеспечивает его эффективность при химиорезистентной лимфоме, при этом степень общей реакции составляет 33%. У собак с нелеченной лимфомой наблюдалась полная реакция. У собак с саркомой общая степень реакции составляла 20%, а при карциноме — 33%. Токсичность проявлялась в слабой или умеренной миелосупрессии и желудочно-кишечной токсич-

ности. Кардиотоксичность не наблюдалась. Рекомендуемая доза составляет 80 мг/кг в/в через каждые 3 недели (Sheafor S.E., 1998).

Ингибиторы топоизомеразы I: 9-аминокамптотецин

Камптотецины являются единственными химиотерапевтическими препаратами, действие которых основано на подавлении репликации ДНК и транскрипции фермента топоизомеразы I. Как таковые они не имеют ничего общего с другими химиотерапевтическими препаратами, применяемыми для лечения лимфомы у собак. 9-аминокамптотецин (*Pharmacia & Upjohn*) в настоящее время исследуется для применения у собак при лимфоме. У людей режим введения препарата играет необычайно важную роль по отношению к токсичности и эффективности препарата, и то же самое справедливо для собак. Суммарная доза, равная 3,7 мг/м², вводимая в/в в виде непрерывного введения инфузионного раствора в течение 72 часов, приводила к значительным объективным реакциям у собак с лимфомой и хорошо переносилась многими собаками. Токсичность проявлялась в миелосупрессии, которая была кумулятивной. И снова маленькие собаки оказываются более подверженными миелосупрессии под действием этого препарата, поэтому их нужно лечить с осторожностью, меньшими дозами. Дозировка данного препарата скорее должна основываться на весе тела, чем на площади его поверхности; однако еще не был проведен анализ фармакокинетических данных. Хотя известно, что данный препарат обладает высокой биологической доступностью для орального введения, необходимая оральная доза для собак до сих пор не установлена.

МОДИФИКАТОРЫ БИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Пироксикам

Пироксикам (Фелден, 10- и 20-мг таблетки, *Pfizer Laboratories*) является нестероидным противовоспалительным препаратом (NSAID). Было доказано, что данный препарат активно действует против различных опухолей у людей и собак. Он не обладает непосредственным противоопухолевым действием *in vitro*, и основная роль его заключается в подавлении циклооксигеназы; поэтому механизм его действия считается иммунологическим. У собак он наиболее интенсивно используется при лечении переходноклеточного рака (ТСС), и в этом случае его эффективность при отдельном применении сравнима с цисплатином. Он помогает при лечении плоскоклеточного рака (SCC), аденокарциномы молочной железы и заразных венерических опухолей (TVT). Дозировка составляет 0,3 мг/кг п/о через каждые 24 часа, и данный препарат хорошо переносится многими пациентами. Как и у большинства NSAIDs, основным проявлением токсичности пироксикама является раздражение желудочно-кишечного тракта, поэтому данный препарат следует давать с пищей. Собакам, которые плохо переносят NSAIDs, можно давать мизопростол (Цитотек 100- и 200-мг таблетки, *Searle*) в дозе от 3 мг/кг перорально через каждые 8 часов. При появлении признаков сильного раздражения или возникновения язв прием препарата нужно прекратить и начать лечение от язвы желудка (была установлена эффективность циметидина и сукральфата). При исчезновении признаков можно снова давать пироксикам в сочетании с мизопростолом. При отдельном применении пирок-

сикама при посмертной проверке отмечался другой известный побочный эффект действия NSAIDs, медуллярный некроз почек, но это не являлось клинической проблемой. Однако когда сочетание пироксикама и цисплатина применялось для лечения ТСС мочевого пузыря у собак, пироксикам усиливал нефротоксичность цисплатина. Поэтому до получения более подробных данных о взаимодействии этих двух препаратов их нужно применять в сочетании друг с другом с крайней осторожностью, если вообще стоит это делать. Пироксикам особенно подходит в качестве химиотерапевтического средства для собак благодаря легкости его применения в домашних условиях и малой токсичности. Более того, он является также анальгетиком; поэтому может играть паллиативную роль, даже если не оказывает эффективного химиотерапевтического действия. Пироксикам еще не прошел оценки для применения у кошек.

L-MTP-PE

Инкапсулированный в липосомах мурамил трипептид фосфатидилэтаноламин (L-MTP-PE) является активатором моноцитов и макрофагов, полученным из оболочек бактериальных клеток. Было доказано, что при его применении в сочетании с химиотерапией он значительно улучшает результаты по сравнению с одной химиотерапией при лечении гемангиосаркомы и остеосаркомы селезенки у собак (*MacEwen and Kurzman, 1996*). В настоящее время он также проходит клинические испытания на людях. Но, несмотря на эти обнадеживающие результаты, L-MTP-PE в настоящее время не имеется в продаже, но в будущем он станет доступен.

Ретиноиды: этретинат и изотретиноин

Этретинат (Тегисон, 10- и 25-мг капсулы, *Hoffman-LaRoche*) применялся в качестве превентивного и дифференцирующего химического средства при различных опухолях у людей. Имеются данные о пользе его применения для лечения SCC и предраковых повреждений (актинического кератоза), кожной лимфомы и грибкового микоза (эпителиотрофической Т-клеточной лимфомы) у собак и кошек и различных доброкачественных опухолей кожи, в том числе внутрикожной ороговевшей эпителиомы у собак. Рекомендованные дозы составляют 1 мг/кг через каждые 12–24 часа в течение от 90 дней до 6 месяцев для собак с доброкачественными и предраковыми поражениями кожи, и 3–4 мг/кг через каждые 24 часа или в дробных дозах через каждые 12 часов при кожной лимфоме и грибковом микозе у собак; и 10 мг на 1 кошку через каждые 24 часа для кошек.

Изотретиноин, или 13-*cis*-ретиноевая кислота (аккутан, 10-, 20- и 40-мг капсулы, *LaRoche*) обладает активным действием против кожной лимфомы и грибкового микоза у собак и кошек, а также различных кожных опухолей у собак. Не эффективен при лечении лицевой SCC у кошек. Рекомендуемые дозы составляют 1–2 мг/кг через каждые 24 часа при опухолях кожи, 3–4 мг/кг через каждые 24 часа или дробными дозами через каждые 12 часов при кожной лимфоме и грибковом микозе у собак и 10 мг на кошку через каждые 24 часа при кожной лимфоме и грибковом микозе у кошек.

Показатели токсичности у этих двух препаратов похожи. Наиболее распространенной побочной реакцией

на ретиноиды у собак является сухой кератоконъюнктивит (KCS), но у кошек, принимавших ретиноиды, он не отмечался. Собакам, принимавшим ретиноиды, нужно делать базисное испытание на разрыв Ширмера и после этого наблюдать за ними ежемесячно. При появлении KCS он может прекратиться, если перестать давать препарат, и в этом случае помогают циклоспориновые глазные капли. Другие виды токсичности и побочные эффекты являются обратимыми, если перестать принимать препарат, но собак, в истории болезни которых есть панкреатит, гепатит и сахарный диабет, надо лечить с осторожностью. Бывает тяжелый тератогенез и уменьшение сперматогенеза в течение двух лет после прекращения курса этретината, поскольку данный препарат накапливается в телесном жире; поэтому ретиноиды не следует применять при разведении животных. К счастью, у большинства собак не отмечается побочных эффектов, а при возникновении таковых они обычно бывают слабыми. Кроме того, побочные действия чаще возникают при применении изотретиноина; следовательно, для длительного лечения более пригоден этретинат. Кошки обычно лучше переносят ретиноиды, у них редко возникают побочные эффекты, за исключением анорексии; однако у кошек, принимавших этретинат, наблюдались возвратная эритема и алопеция в области морды, нижних конечностей, области живота и промежности. При появлении подобной реакции прием препарата следует прекратить или уменьшить дозу.

ХИМИОЗАЩИТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Месна

Месна (Меснекс, *Bristol-Myers Squibb Oncology*) представляет собой соединение тиола, разработанное с целью предупреждения уротелиальной токсичности (геморрагический цистит), наблюдаемой после приема ифосфамида и циклофосфамида. Месна образует димеры в системе кровообращения, которые расщепляются в почечном клубочковом эпителии, выделяя свободные активные теологруппы в мочу, где они связывают уротоксичные метаболиты. При лечении людей ифосфамид, применяемый без месны, вызывает настолько тяжелую и устойчивую уротелиальную токсичность, что данный препарат нельзя использовать изолированно. В клиническом испытании ифосфамида на собаках доза месны, составляющая 20% от дозы ифосфамида, вводилась три раза вместе с инъекцией, и при этом не наблюдалось признаков геморрагического цистита. Месна вводилась собакам на фоне одновременного в/в введения высокой дозы циклофосфамида в дозе, составляющей 40% от дозы циклофосфамида. Препарат вводили 6-ти-кратно с интервалом в 3 часа, начав одновременно с введением циклофосфамида.

Дексразоксан

Дексразоксан (Цинекард, *Pharmacia & Upjohn*) является хелатором железа, который в значительной степени способствует предупреждению хронической кардиотоксичности, вызванной кумулятивным введением доксорубина. Дексразоксан не изменяет фармакокинетики доксорубина и не предупреждает миелосупрессию и желудочно-кишечную токсичность, поэтому едва ли способен изменить противоопухолевое действие. Он доказал свою большую эффективность в предупреждении кар-

диотоксичности у людей и животных; однако кардиотоксичность все же имеет место при очень высоких дозах доксорубина. Дексразоксан вводится в дозовом соотношении с доксорубином 10 к 20:1 или (у собак) 25 мг/кг в/в за 15 минут до доксорубина. Несмотря на явное кардиопротекторное действие дексразоксана, до сих пор не было точно доказано, что пациенты получают длительную пользу, например, у них увеличивается продолжительность жизни после применения данного препарата; поэтому общая ценность лечения дексразоксаном остается противоречивой.

ПАЛЛИАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Повязка с фентанилом

Чрескожная повязка (Duragesic System, *Janssen Pharmaceutical*) сделала возможным введение наркотического анальгетика фентанила амбулаторным больным на несколько дней. Такие повязки обеспечивают следующие дозы препарата: 25, 50, 75 и 100-мг/час. В клиническом испытании, проведенном на людях, было установлено, что у большинства амбулаторных больных такие повязки обеспечивают эффективную анальгезию. В одном исследовании (*Kyles et al., 1996*) фармакокинетики фентанила после наложения повязки с 50-мг/час на здоровых биглях концентрация плазмы в крови поднялась до анальгетического уровня примерно через 24 часа после наложения повязки, и он оставался неизменным до удаления повязки через 72 часа после ее наложения. После удаления уровень плазмы быстро падал в течение последующих 12–24 часов. Ни у одной из собак в данном исследовании не проявлялись опиоидные побочные эффекты, такие как угнетение дыхания или седативный эффект; однако у них отмечалось заметное индивидуальное различие в фармакокинетике. Клинический эксперимент с собаками, страдающими опухолью, также показывает, что необходимая доза значительно меняется, но в общих случаях для обеспечения анальгезии для собак средних размеров нужна повязка с дозой 50 мг/час и две повязки с дозами 50 мг/час для очень больших собак или 3–5 мг/кг. Минимальная доза для лечения этим препаратом широка, и если она не обеспечивает анальгезии и седативного эффекта, ее можно с безопасностью увеличить; однако при таких дозах периодически наблюдалось седативное действие и возбуждение животного, которое проходило после удаления повязки. Для наложения повязки на животное у него в паховой области выстригают шерсть, осторожно протирают спиртом и клейкой подкладкой прикладывают к обстриженной коже. Другие предпочитают накладывать повязку между лопатками, чтобы лекарство не попало в корм (соблюдайте осторожность, чтобы по случайной небрежности препарат не попал детям в рот). Нужно также стремиться расположить повязку таким образом, чтобы она не стягивала кожу или шерсть. Поскольку препарат начинает действовать через 24 часа, повязку нужно наложить заранее, до возникновения боли, если ее можно предвидеть (например, вечером накануне операции). Когда требуется немедленное обезболивание, можно внутривенно ввести болюс фентанила в 30 мг/кг в то же время, когда накладывалась повязка. При необходимости обезболивания более чем на несколько дней через каждые 72 часа накладывают новую повязку, а

старую не убирают до тех пор, пока новая не пробудет на месте 24 часа.

Пироксикам

Пироксикам (Фелден, *Pfizer*) представляет собой нестероидный противовоспалительный препарат (NSAID) с противоопухолевым действием (см. выше). Это также хорошо переносимый анальгетик, который может применяться для облегчения состояния собак, даже если не показан в качестве химиотерапевтического препарата. См. ранее обсуждение дозы и побочные эффекты.

Буторфанол

Буторфанол (Стадол, *Bristol*) является наркотическим препаратом с противорвотным действием, кроме того, он является анальгетиком и помогает при кашле. Несмотря на наличие других противорвотных средств, только буторфанол эффективен для предупреждения вызываемой цисплатином рвоты. В произвольном клиническом исследовании у собак, которым вводили буторфанол (0,4 мг/кг внутримышечно) в конце введения цисплатина, рвота была в 19% случаев, в то время как у собак, которым не давали противорвотных препаратов, рвота наблюдалась в 89% случаев. В данном исследовании буторфанол не давал побочных эффектов, и он рекомендуется обычно вместе с лечением цисплатином. Буторфанол в указанной дозе также способствует уменьшению рвоты, вызываемой другими химиотерапевтическими препаратами.

Ондансетрон

Ондансетрон (Зофран, *Glaxo*) представляет собой рецепторный антагонист серотонина (5-HT₃), который сравнительно недавно стал применяться для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией и анестезией. Данный препарат чрезвычайно эффективен для борьбы с тошнотой и рвотой у людей и сильно уменьшает болезненность химиотерапии для многих пациентов. Он не оказывает действия на противоопухолевую эффективность и у людей вызывает меньше побочных эффектов, чем метоклопрамид. Нет сомнения, что он также необычайно эффективен у собак, и основным сдерживающим средством его применения в ветеринарной онкологии является его цена. Следует подумать о применении данного препарата, если не удастся бороться с рвотой с помощью обычных противорвотных средств и если стоимость препарата не имеет большого значения. Дозировка составляет 0,1–1,0 мг/кг перорально через каждые 12–24 часа или за 30 минут до и через 90 минут после начала введения цисплатина.

Ципрогептадин

Ципрогептадин (Периактин, 4-мг таблетки, *Merck*) был рекомендован для стимуляции аппетита у кошек и собак. Для кошек доза составляет 1–4 мг/на кошку или 0,35–1 мг/кг один или два раза в день. Время стимуляции аппетита у кошек превышает 18 часов. При исследовании аллергического зуда, вызванного ципрогептадином, (он не уменьшал зуд), проведенном двойным слепым методом под контролем плацебо на собаках, доза в 0,1–0,2 мг/кг вызвала полифагию у 25% собак. У кошек иногда наблюдалось возбуждение, которое прошло после уменьшения дозы или прекращения введения препарата.

НОВЫЕ СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Внутриполостное введение

При лечении опухолей серозных оболочек, таких как мезотелиома и карциноматоз, химиотерапия производится непосредственно в грудную и брюшную полости. Этот метод введения препаратов особенно эффективен в случаях, когда выпот, особенно в грудную полость, является главной клинической жалобой. Имеются документальные данные о внутриполостной химиотерапии цисплатином (*Moore et al., 1991*). Концентрация препарата в опухолевых клетках бывает увеличена по сравнению с той, которая достигается при внутривенном введении препаратов, только для первых трех миллиметров ткани, поэтому большие опухоли не лечатся соответствующим образом с помощью этого метода. Цисплатин усваивается всем организмом, поэтому не следует превышать общую безопасную дозу. При этом нужно использовать протокол с в/в солевыми препаратами для стимуляции диуреза, как если бы цисплатин вводился внутривенно. Также может наблюдаться рвота, как при внутривенном введении цисплатина; поэтому нужно использовать буторфанол или ондансетрон (см. ранее). Подсчитанную дозу цисплатина разводят 0,9%-ным NaCl во флаконе, соединенном с внутривенной капельницей (смешивать препараты следует непосредственно перед их введением). Объем составляет 250 мг/м² для введения в грудную полость и 1 000 мг/м² — в брюшную. Если предстоит лечение органов грудной клетки, желательно сделать пункцию в межреберное пространство справа, в область сердечной вырезки. Если предстоит лечение органов брюшной полости, собаке нужно дать возможность опорожнить мочевой пузырь перед лечением (особенно при диурезе), и пункцию следует делать вдоль средней линии каудально по отношению к пупочному кольцу. Вводить катетер рекомендуется под контролем УЗ аппарата, чтобы не травмировать внутренние органы. Шерстный покров в области установки катетера выстригают, выполняется лидокаиновая блокада, после чего вводят жесткий внутривенный катетер №14. Перед введением препарата вводится от 10 до 20 мл физиологического раствора для проверки катетера; появление кашля или любого дискомфорта свидетельствует о неправильной установке катетера. Физиологический раствор должен проходить свободно. Во время введения препарата нужно следить за всей областью введения, не появятся ли признаки подкожного поступления раствора. После окончания процедуры нужно на несколько минут наложить марлевую давящую повязку, после чего животное следует заставить подвигаться для распределения жидкости в полости.

Введение препаратов, инкапсулированных в липосомы

Липосомы представляют собой частицы синтетических двухслойных липидов, инкапсулирующие водную фазу. В последние годы была произведена энергичная разработка липосом в качестве средств доставки препаратов, поскольку они способны заметно изменять их фармакокинетику. Липосомная инкапсуляция повышает время нахождения многих препаратов в системе кровообращения, усиливая их воздействие на опухолевые клетки и в то же время уменьшая токсичность путем понижения максимального их количества в плазме крови. Простые

липосомы быстро перемещаются с помощью ретикулоэндотелиальной системы (RES), что делает их идеальными для доставки модификаторов биологических реакций (например, L-MTP-PE), но не химиотерапевтических препаратов. Однако при анализе инкапсулированного в липосомах доксорубина у здоровых собак была обнаружена его гораздо меньшая кардиотоксичность, чем у природного препарата. Липосомы, в которые включен полиэтиленгликоль (PEG) на внешней их поверхности, не перемещаются с помощью ретикулоэндотелиальной системы (RES), приводя к увеличению времени нахождения препарата в системе кровообращения, что обеспечивает более эффективную химиотерапию. Полиэтиленгликолированный, инкапсулированный в липосомах препарат на основе доксорубина (Доксил, *Sequus Pharmaceuticals*) прошел исследование в клинических испытаниях на кошках и собаках. Предварительные результаты показывают уменьшение токсичности и значительную противоопухолевую эффективность при дозах доксорубина, аналогичных дозам, применяемым при использовании природного препарата; однако возникала кожная токсичность, не наблюдаемая при применении природного доксорубина, что заставляло уменьшить дозу. Также были разработаны и прошли преклиническое испытание инкапсулированные в липосомах препараты винкристина и цисплатина, и в настоящее время они начинают испытываться на животных. Липосомы также могут модифицироваться путем добавления антител на их поверхность для задания им конкретного типа клеток. Специально предназначенные липосомы также станут в будущем средствами до-

ставки цитокинов и будут использоваться как векторы трансфекции для генной терапии.

Литература

- Veterinary Cancer Society Proceeding of Annual Conferences. *The best overview of recent developments in veterinary oncology, containing abstracts relating to current clinical trials often a year or more before publication in journals. To receive VCS newsletters and proceedings contact Dr. Richard E. Weller, Treasurer, Veterinary Cancer Society, Developmental Toxicology Section, Batelle, Pacific Northwest Labs, P.O. Box 999, Mail Stop K810, Richland, WA 99352.*
- Ogilvie GK, Moore AS: Managing the Veterinary Cancer Patient. Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems, 1995. *A user-friendly practice manual and thorough, up-to-date review of the literature relating to veterinary oncology.*
- Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, et al: Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 29:214, 1992. *The largest published study to date of piroxicam therapy in veterinary patients.*
- Kyles AE, Papich M, Hardie EM: Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *Am J Vet Res* 57:715, 1996. *A pharmacokinetic study of the fentanyl patch in normal dogs.*
- MacEwen EG, Kurzman ID: Canine osteosarcoma: Amputation and che-moimmunotherapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26:123, 1996. *Although specifically about osteosarcoma, this is the most recent veterinary publication by the group of researchers who have been studying L-MTP-PE in animals and have published their findings extensively in the veterinary and human medical literature.*
- Moore AS, Kirk C, Cardona A: Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *J Vet Intern Med* 5:227, 1991. *The original description of the use of intracavitary chemotherapy in veterinary medicine.*

Резистентность ко многим препаратам

Филип Дж. БЕРГМАН

Для ветеринарных специалистов, использующих в лечении химиотерапевтические противоопухолевые препараты для собак, резистентность к препаратам является распространенным явлением и наиболее частой причиной неудачи лечения. Например, многие химиотерапевтические препараты способны вызывать быструю ремиссию у собак с лимфомой; однако возможность эффективного лечения этих пациентов бывает значительно снижена в случае, если у них хотя бы раз возник рецидив. Эта неспособность эффективного лечения пациентов после рецидива, возможно, бывает следствием множества резистентных факторов, которые проявились в последние десятилетия. Во многих здоровых клетках, вероятно, присутствуют многочисленные механизмы резистентности, и это обеспечивает надежную защиту клеток и всего организма. К сожалению, многие раковые клетки приспособились эти резистентные механизмы использовать для своей собственной защиты.

Резистентность ко многим препаратам обычно бывает внутренне присущей организму и приобретенной,

причем механизмы действия этих форм могут частично совпадать. Кроме того, резистентные механизмы можно рассматривать с точки зрения организма и клеточных уровней. Хотя за общую резистентность отвечают многие известные процессы в организме, существует также много других, которые мы, врачи, можем легко обойти с помощью малой дозировки химиотерапевтических препаратов и неправильного режима их введения. Другие механизмы, которые мы не в силах контролировать, включают плохую абсорбцию и ошибочную биологическую доступность оральных препаратов, пониженную активацию препаратов, улучшение восстановления после повреждения, нанесенного приемом препаратов, ускоренное выведение препарата из организма и плохое проникновение препарата в опухоль. В последние десятилетия проводились поиски путей обхода этих в прошлом неприкосновенных резистентных механизмов; фактически некоторые из них можно клиническими способами повернуть вспять. В данном об-

зоре речь пойдет о некоторых важных клеточных механизмах резистентности.

Р-ГЛИКОПРОТЕИН

Наиболее изученной формой клеточной резистентности препаратов является повышенная экспрессия мембранного протеина плазмы под названием Р (проницаемость)-гликопротеин или Р-170 (протеин с молекулярным весом 160–180 кД). Резистентность в отношении к повышенной экспрессии Р-гликопротеина является одним из наиболее важных факторов, ведущих к резистентности данного фенотипа ко многим лекарственным препаратам (MDR). Благодаря MDR раковые клетки приобретают резистентность к различным препаратам, распространенным в ветеринарной медицине, таким как доксорубин, винкристин, актиномицин D и митоксантрон (таблица 1). Такие препараты обычно получают из природных источников; они являются гидрофобными, но во всем остальном они имеют мало сходных черт в своих механизмах действия и химических структурах. Не только у раковых клеток вырабатывается резистентность к этим химиотерапевтическим препаратам, но и те же самые препараты вызывают образование MDR-фенотипа. Гены Р-гликопротеина были обнаружены в бактериях, вирусах, растениях, у насекомых, нематод и млекопитающих; столь важное эволюционное сохранение показывает значимость этого гена и его протеина.

Р-гликопротеин действует как насос для утечки препарата в плазменную мембрану, которая активно выгоняет препараты из раковых клеток, ограничивая тем самым цитотоксичность данного препарата на участках его действия в клетках. Обычные функции Р-гликопротеина выяснены не полностью, но была установлена его экспрессия в здоровых почках, печени, толстом кишечнике, головном мозге, легких, периферической крови и клетках костного мозга, а также в многочисленных эмбриональных клеточных линиях. Поэтому была высказана гипотеза, что Р-гликопротеин обычно действует в качестве насоса, способствующего выделению препарата. Кроме того, было обнаружено, что Р-гликопротеин способствует резистентности к цитотоксичности, вызванной комплексами, и электрохимических избыточных выделений, проходящих через плазменную мембрану. Многие опухоли, выделенные из вышеупомянутых анатомических органов, выделяют большое количество Р-гликопротеина, что позволяет объяснить обычно присущую им резистентность к химиотерапевтическим препаратам. Клиническая важность MDR при лечении людей, больных раком, доказывается тем, что увеличение уровня экспрессии Р-гликопротеина определенно соответствует отсутствию реакции или ремиссии после соответствующих видов химиотерапии. Многие исследования Р-гликопротеина сосредоточивались на его местонахождении в плазменной мембране; однако в последних работах высказывается мнение, что Р-гликопротеин также действует в раковой клетке в качестве цитоплазмического вакуольного насоса, создавая еще одну возможность уменьшения цитотоксичности химиотерапевтических препаратов внутри клеток.

Возможным объяснением того, почему у собак с лимфомой, принимающих химиотерапию, в том числе цик-

лофосфамид, винкристин (онковин) и преднизон (COP), бывает более короткий период ремиссии, чем у тех, которых лечили только доксорубином, может служить MDR. Известно, что два препарата из числа COP вызывают MDR-фенотип, в то время как доксорубин вызывает MDR-фенотип единственным образом. Аналогично применение кортикостероидов до начала химиотерапии при лимфоме у собак является отрицательным фактором прогноза, возможно, связанным с индукцией экспрессии Р-гликопротеина через посредство преднизона.

Два исследования, проведенных в ветеринарной медицине, показали важность Р-гликопротеина у собак с лимфомой. В первом исследовании (*Bergman et al., 1996*) преобладание позитивной окраски Р-гликопротеина посредством иммуногистохимического анализа было установлено у 58 собак с лимфомой. Пробы, взятые у собак, прошли оценку до начала химиотерапии, во время рецидива, во время некропсии, а у некоторых пациентов анализ проб был сделан во всех трех случаях. В соответствии с предшествующими данными по исследованию Р-гликопротеина у онкологически больных людей, степень экспрессии Р-гликопротеина значительно увеличивается при рецидивах и некропии по сравнению с ее уровнем в начале химиотерапии. Данное исследование также показало, что уровень окрашивания Р-гликопротеина до начала химиотерапии обратно пропорционален ремиссии и продолжительности жизни; в то же время уровень окрашивания Р-гликопротеина при рецидиве обратно пропорционален времени, прошедшему от рецидива до смерти. Таким образом, пациенты, которых предварительно лечили высокими дозами Р-гликопротеина, имели значительно более короткое время ремиссии и продолжительности жизни, а у пациентов с высоким уровнем Р-гликопротеина при рецидивах значительно сокращалось время, проходящее от рецидива до смерти. Дополнительное поразительное наблюдение заключалось в том, что окрашивание Р-гликопротеина в начале химиотерапии являлось наиболее важным фактором прогноза у всех пациентов, прошедших обследование в данном исследовании (включая, в числе других, фазу заболевания, подфазу, наличие гиперкальциемии, возраст, вес и пол).

Во втором исследовании *Lee* с коллегами (1996) установил экспрессию Р-гликопротеина путем иммуногистохимического анализа, и было обнаружено, что предварительное лечение экспрессии Р-гликопротеина является независимым отрицательным прогнозом общей продолжительности жизни. Кроме того, экспрессия Р-гликопротеина после рецидива была сильнее, чем в пробах до лечения. Когда эти исследования принимаются во взаимодействии друг с другом, получается, что перспективное определение экспрессии Р-гликопротеина у собак с лимфомой хорошо помогает при предварительном лечении и является средством диагностики во время лечения. В этих работах также высказывается мысль, что лимфома у собак представляет собой прекрасную сравнительную модель для исследования человеческого Р-гликопротеина. Назрела необходимость в будущих перспективных исследованиях резистентности к препаратам у собак, включая определение экспрессии Р-гликопротеина, а также механизмов резистентности, приведенных ниже.

Таблица 1. Обзор резистентности ко многим препаратам (MDR)

Препараты, проявляющие перекрестную резистентность при MDR вследствие Р-гликопротеина	Препараты, изменяющие активность Р-гликопротеина	Механизмы резистентности ко многим препаратам
Винкристин Винбластин Доксорубицин Даунорубицин Митоксантрон Актиномицин D Этопозид Митоминин С Таксол/таксаны Кортикостероиды Прочие	Верапамил Хинин Циклоспорин Резерпин Хлорокин Трифтороперазин Тамоксифен Различные сурфактанты Прогестерон Кортикостероиды Прочие	Р-гликопротеин Протеин, связанный с резистентностью ко многим препаратам (MRP) Протеин, связанный с резистентностью легких (LRP) Глютатион и глютатион-S-трансфераза Топоизомеразы Апоптозная резистентность (например, Bcl-2) Дигидрофолат редуктазы Тимидилат синтазы O ⁶ -алкилгуанин-ДНК-алкилтрансфераза Альдегид дегидрогеназы Прочие

Существуют многочисленные способы попытаться изменить MDR, вызванную Р-гликопротеином; однако мало видов лечения приносило значительную клиническую пользу. Ряд препаратов конкурентно связываются с Р-гликопротеином для подавления его истекающего действия (таблица 1). К сожалению, многие из этих препаратов оказывали неожиданно тяжелое токсичное действие на уровни, необходимые для инверсии Р-гликопротеина. Кривые зависимости «доза-эффект» очень крутые; поэтому одним из путей обхода резистентности является использование более высоких доз у пациентов. Однако обычным результатом бывает значительная токсичность. Поскольку для многих химиотерапевтических препаратов миелосупрессия вынуждает ограничить дозу, врачи взяли тот же самый ген, который вызывает MDR в раковых клетках, и поместили его внутрь клеток костного мозга. Первоначальные исследования, проводимые на людях, показывают, что данная процедура значительно увеличивает переносимость пациентом интенсивных доз химиотерапевтических препаратов. Кроме того, новые лекарственные средства, инкапсулированные в липосомах препараты, сигнальные трансдукторы, конъюгаты препаратов в настоящее время находятся в процессе исследования присущей им способности блокировать вызванную Р-гликопротеином MDR.

ПРОТЕИН, СВЯЗАННЫЙ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ КО МНОГИМ ПРЕПАРАТАМ (MRP)

Многочисленные исследования показали, что при отсутствии Р-гликопротеина MDR фенотип все же возможен, что предполагает действие других резистентных механизмов при MDR. Вторая наиболее часто проверяемая форма резистентности препарата осуществляется с использованием MRP. MRP представляет собой 190-кД протеин, который локализуется в цитоплазме большинства здоровых тканей, в то время как плазматическая мембрана в основном локализуется в онкологических тканях, что свидетельствует об экскреторной функции раковой клетки. Обычная функция MRP заключается в переносе конъюгатов глютатиона С и глюкуронидов билирубина в клетку, а затем выделении этих конъюгатов из клетки. Обычно наиболее сильная экспрессия MRP происходит в различных эпителиях, макрофагах, сердце и тканях с экскреторной функцией, например, через легкие, почки и другие органы, что очень похоже на обычную экспрессию Р-гликопротеина. Поэтому многие называют MRP «менеджером токсичных отходов» клетки для токсинов,

конъюгированных системой глютатиона, которая, к сожалению, представляет собой обычную систему детоксификации для многих часто употребляемых химиотерапевтических препаратов в ветеринарной медицине (см. также раздел о глютатионе). Что касается клинической важности MRP, у крыс и человека с мутациями MRP имеется хроническая конъюгированная гипербилирубинемия (синдром Дубина-Джонсона [желтуха]).

На момент написания статьи в ветеринарной онкологии не было опубликованных исследований по MRP; однако в онкологии у людей начинает реализовываться прогностическая значимость MRP. Многие опухолевые клеточные линии одновременно выделяют Р-гликопротеин и MRP, в то время как другие с MDR-фенотипом без экспрессии Р-гликопротеина могут обладать сильной MRP-экспрессией. Очевидно, что при острой лейкемии, переходноклеточных и плоскоклеточных карциномах бывает наиболее сильная экспрессия MRP, что свидетельствует о том, что здоровые клетки, подвергшиеся злокачественной трансформации, сохранили свою MRP-экспрессию. На сегодняшний день не было опубликовано исследований, касающихся методов изменения MDR, связанных с MRP.

ПРОТЕИН, СВЯЗАННЫЙ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ЛЕГКИХ

Протеин, связанный с резистентностью легких (LRP), является 110 кД протеином, первоначально выделенным из раковой клетки легкого человека, который является дальним родственником Р-гликопротеина и MRP. Обычная функция этого протеина – быть основным «опорным» протеином, который регулирует перенос веществ между ядром и цитоплазмой данной клетки, и это говорит о том, что LRP участвует в переносе цитотоксичных веществ. LRP был обнаружен в многочисленных раковых клеточных линиях и клинических пробах многих опухолей, в том числе при острой миелоидной лейкемии, карциноме яичников, миеломе, фибросаркоме и других. Повышенная экспрессия LRP при карциноме яичников дает неблагоприятный прогноз. На момент написания статьи нет опубликованных исследований, касающихся методов изменения резистентности к препаратам, связанной с LRP.

ТОПОИЗОМЕРАЗЫ

Топоизомераза II ДНК (Топо-II) является важным ферментом, который катализирует различные конформационные изменения в ДНК, необходимые для нормальных

стадий метаболизма ДНК. Топо-II образует временный разрыв двойных цепей ДНК, после которого следует перенос цепей ДНК, а затем повторное лигирование ДНК. Ингибиторы Топо-II препятствуют процессу повторного лигирования, замораживая «раскалываемый» комплекс, образованный между данным ферментом и ДНК и ведущий к некрозу клетки. Препараты, которые попадают в Топо-II, включают актиномицин D, эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антрацендионы (например, митоксантрон) и антрациклины (например, доксорубин и даунорубин). Препараты, принимающие участие в вызванной Топо-II MDR, включают все те, которые участвуют в вызванной Р-гликопротеином MDR, за исключением винка-алкалоидов и таксанов. В отличие от MDR, вызванной Р-гликопротеином, уменьшение чувствительности к химическим препаратам, вызванное Топо-II, является следствием понижения экспрессии или активности данного фермента. Попытки обойти MDR, связанную с Топо-II, обычно встречались с трудностями; однако в настоящее время проходит анализ новое поколение препаратов, нацеленных на Топо-II.

СИСТЕМА ГЛЮТАТИОНА

Основная роль глутатион-S-трансферазы (GST) и глутатиона (GSH) заключается в детоксификации цитотоксических препаратов. Многие раковые клеточные линии и клинические раковые пробы увеличили производство GST и GSH по сравнению со здоровыми тканями. Очевидно, что доксорубин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мельфалан и нитросульфазы и другие участвуют в GST-GSH-опосредованной MDR. На сегодняшний день попытки изменения GST-GSH-опосредованной MDR с помощью этакриновой кислоты в качестве ингибитора GST и бутионина сульфоксимида как ингибитора GSH-синтеза сопровождались слабой эффективностью и значительной токсичностью. До настоящего времени в ветеринарной онкологии не были опубликованы сообщения по GST-GSH-опосредованной MDR.

MDR, СВЯЗАННАЯ С АПОПТОЗНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

Апоптоз представляет собой внутренне запрограммированный механизм некроза клеток, морфологически и биохимически отличающийся от некроза, который предусматривает невоспалительное разрушение одной клетки. Многие виды химиотерапии и лучевой терапии убивают раковые клетки, подвергая их апоптозу. Были установлены различные эндогенные активаторы и супрессорные гены апоптоза. К сожалению, раковые клетки выработали механизмы контроля или активации этих супрессоров апоптоза. Хотя многое еще предстоит узнать об апоптозе и его взаимосвязи с биологией рака, очевидно, что резистентные к апоптозу раковые клетки проявляют резистентность даже к самым высоким дозам химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии. Следовательно, поскольку такие регуляторы апоптоза не связаны с нашими терапевтическими препаратами, срочно необходимо лучшее понимание действия апоптоза на резистентность и раковую терапию. Такое понимание откроет новые и замечательные клинические возможности для лечения рака, равно как и для аутоиммунных инфекционных и дегенеративных заболеваний.

Литература

- Beck WT, Grogan TM, Willman CL, et al: Methods to detect P-glycoprotein-associated multidrug resistance in patients' tumors: Consensus recommendations. *Cancer Res* 56:3010, 1996. *Workshop performed by the leaders in the field of human MDR research that reviews and contrasts the various methodologies of ascertaining P-glycoprotein levels and their respective importance in human tumor samples.*
- Bergman PJ, Ogilvie GK: Drug resistance and cancer therapy. *Compend Contin Educ Pract Vet (Small Anim)* 17:549, 1995. *Concise and general overview of the various mechanisms of neoplastic drug resistance and how such resistance impacts the treatment of cancer. Recommendations are made for the best way of treating veterinary cancer patients in light of these resistance mechanisms.*
- Bergman PJ, Ogilvie GK, Powers BE: Monoclonal antibody C219 immuno-histochemistry against P-glycoprotein: Sequential analysis and predictive ability in dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med* 10:354, 1996. *Immunohistochemical assessment of P-glycoprotein in 58 dogs with lymphoma. Levels of Pgp expression at the start of therapy, relapse, and necropsy were analyzed in relationship to various clinical end points, such as remission time, survival, and time from relapse to death.*
- Bergman PJ, Harris D: Radioresistance, chemoresistance, and apoptosis resistance: The past, present, and future. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27:47, 1997. *Concise review of resistance mechanisms for radiation and chemotherapy, with a review of the relationship of programmed cell death (apoptosis) resistance as a significant mechanism of combined radiation-chemotherapy resistance.*
- Broxterman HJ, Giaccone G, Lankelma J: Multidrug resistance proteins and other transport-related resistance to natural product agents. *Curr Opin Oncol* 7:532, 1995. *Excellent review of current understanding of MDR in relation to the numerous natural-product chemotherapies in clinical use today.*
- Ford JM: Modulators of multidrug resistance. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:337, 1995. *Examination of the various clinical and pre-clinical MDR modulators available.*
- Giaccone G, Pinedo HM: Drug resistance. *The Oncologist* 1:82, 1996. *Excellent clinically relevant review of the myriad of mechanisms of drug resistance in cancer cells.*
- Goldstein LJ: Clinical reversal of drug resistance. *Curr Probl Cancer* 19:65, 1995. *Review article covering the problems and difficulties encountered with MDR reversal strategies to date. Also concisely reviews the cancers for which effective MDR reversal has been realized.*
- Koc OM, Allay JA, Lee K, et al: Transfer of drug resistance genes into hematopoietic progenitors to improve chemotherapy tolerance. *Semin Oncol* 23:46, 1996. *Report on the use of infecting patients' bone marrow cells with MDR genes to improve the bone marrow's ability to handle higher dose chemotherapy in hopes of increasing the cure rates for various human malignancies.*
- Lee JJ, Hughes CS, Fine RL, et al: P-glycoprotein expression in canine lymphoma. *Cancer* 77:1892, 1996. *Immunohistochemical evaluation of P-glycoprotein in dogs with lymphoma with comparison to clinical end points.*
- Moore AS, Leveille CR, Reimann KA, et al: The expression of P-glycoprotein in canine lymphoma and its association with multidrug resistance. *Cancer Invest* 13:475, 1995. *Report on the use of Western blotting for the assessment of P-glycoprotein expression in dogs with lymphoma in comparison to response rates and times.*
- Pastan I, Gottesman M: Multiple-drug resistance in human cancer. *N Engl J Med* 316:1388, 1987. *Excellent older review of the MDR literature with special emphasis on the normal function, biochemistry, and potential clinical significance of P-glycoprotein in various human malignancies.*
- Roninson IB: The role of the MDR1 (P-glycoprotein) gene in multidrug resistance in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 43:95, 1992. *Review article particularly emphasizing the experimental*

research findings related to P-glycoprotein-associated multidrug resistance.

Thompson CB: Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 267:1456, 1995. *Concise review of the importance of apoptosis (programmed cell death) as a mechanism of cellular*

homeostasis to organisms ranging from nematodes to humans. Also reviews apoptosis in relationship to a variety of diseases, including cancer, neurodegenerative disorders, human immunodeficiency virus (HIV) infection, and other diseases related to apoptotic dysregulation.

Лучевая терапия: способы применения и выбор пациентов

МАРГАРЕТ С. МАКЭНТИ

Лучевая терапия быстро становится более доступной и чаще используется при лечении широкого спектра онкологических заболеваний. Источники лучевой терапии включают наружную лучевую терапию, брахитерапию и системно назначаемые радионуклиды. Ниже дан обзор имеющихся источников лучевой терапии и их применения.

НАРУЖНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Во многих устройствах для лучевой терапии используются мегавольтные радиотерапевтические приборы, либо приборы на основе кобальта-60, либо линейные ускорители для наружной лучевой терапии. Другие применяемые радиотерапевтические приборы включают ортовольтные приборы и циклотроны для протонной терапии или образования нейтронных лучей.

Ортовольтные приборы

Ортовольтные приборы дают рентгеновское излучение, образуемое бомбардировкой металлической цели высокоэнергичными электронами. Ортовольтный прибор является источником рентгенотерапии с относительно малым излучением энергии, обычно 250 кВ (в диапазоне 150–500 кВ). Другим признаком ортовольтных рентгеновских лучей является слой половинного ослабления (HVL), который определяется толщиной материала, требуемого для уменьшения энергии первоначального луча наполовину. Существует дифференциальная абсорбция дозы в ткани в зависимости от атомного числа, так что отмечается сравнительно более высокое отложение дозы радиации в костях по сравнению с мягкими тканями. В результате имеется повышенный риск поражения костей полем облучения и потенциального некроза костей. Кроме того, максимальная доза радиации осаждается на поверхности кожи, при этом с проникновением вглубь ткани доза уменьшается. Ортовольтные рентгеновские лучи не щадят кожу, в результате чего возникают повышенные острые реакции кожи на облучение по сравнению с мегавольтными рентгеновскими приборами. Кроме того, расстояние от источника до кожи при ортовольтном облучении меньше (50 см) по сравнению с мегавольтными приборами (например, 80 см для кобальта-60), что ограничивает размеры области лечения. Преимуществами орто-

вольтных приборов являются меньшие расходы, связанные с приобретением и обслуживанием оборудования и уменьшением требования к экранированию благодаря лучам со сравнительно низким излучением энергии. Эти приборы применяются для облучения поверхностных опухолей кожи и опухолей тучных клеток, а также назальных опухолей. Перед облучением назальных опухолей с использованием ортовольтных рентгеновских лучей необходимо сделать циторедуктивную операцию, по причине глубинных дозовых характеристик и неспособности проникнуть на полную глубину носовой полости. В ветеринарной литературе приводятся многочисленные данные по применению ортовольтных приборов в лечении широкого спектра опухолей. Ортовольтные приборы должны применяться главным образом при лечении поверхностных опухолей, особенно при растущей доступности высокоэнергетических мегавольтных рентгеновских приборов для лечения обширных и более глубоко расположенных опухолей.

Приборы на основе кобальта-60

Мегавольтные радиотерапевтические приборы на основе кобальта-60 излучают гамма-лучи со средней энергией 1,25 мегавольт (обладают приблизительно в 10 раз большей энергией, чем ортовольтные рентгеновские лучи). Рентгеновские и гамма-лучи являются эквивалентными видами электромагнитного излучения, но отличаются друг от друга способом образования. Гамма-лучи излучаются в результате распада радиоактивного нуклида. Источник кобальта-60 имеет диаметр примерно 2 см и располагается в экранированной передней части ящика, который после включения прибора ставит источник облучения в положение над пациентом. В приборах элементы на основе кобальта-60 бывают установленными на колонках и изоцентрическими. При установке элементов на колонках может использоваться одно или несколько лечебных полей, расположенных параллельно напротив друг друга. Во втором случае пациента располагают для воздействия первого поля, а затем под воздействием второго поля. Главными преимуществами изоцентрических приборов являются их широкий диапазон и увеличение точности положения лечебного

поля. Пациента укладывают на стол, устанавливают начальное положение лечебного поля, а затем поворачивают источник излучения вокруг пациента, в то время как сам пациент остается неподвижным. При повороте вокруг пациента на 360° имеется возможность многочисленных положений лечебного поля, при этом более сложные лечебные поля требуют лечения с применением компьютерной томографии (СТ). Приборам на основе кобальта-60 требуется минимальное обслуживание. Период полураспада кобальта-60 равен 5,25 лет. По мере ослабления радиоактивного источника мощность его излучения уменьшается, а время лечения увеличивается, поэтому источник заменяют примерно через каждые 5 лет. Приборы на основе кобальта-60 обычно получают в лечебных учреждениях для больных раком, где такие приборы заменяются линейными ускорителями; приборы же на основе кобальта-60 вызывают проблемы из-за риска отказа оборудования по мере устаревания элементов питания. Одним из преимуществ кобальта-60 является то, что он не разрушает кожу, несмотря на увеличение доз в заданном диапазоне и отложение максимальной дозы начиная с 0,5 см под поверхностью кожи. Кроме того, при применении кобальтовых приборов, в отличие от ортовольтовых, нет разницы между абсорбцией дозы облучения костями и мягкими тканями, и это позволяет проводить лечение более глубоко расположенных опухолей. Одним из недостатков кобальтовых приборов является усиление полутени (пучка ионизирующего излучения) или рассеянное излучение за пределами лечебного поля излучения, поскольку кобальтовый элемент 60 представляет собой блок, выполненный из материала, в отличие от точечного источника, применяемого в линейных ускорителях, равно как и в ортовольтовых приборах.

Линейные ускорители

Линейные ускорители являются наиболее распространенными мегавольтными приборами, применяемыми для лучевой терапии рака у человека в онкологических центрах, число которых увеличивается в ветеринарных академических учреждениях и пунктах оказания помощи. Линейные ускорители выделяют как высокоэнергетическое электронное излучение, так и рентгеновские лучи в диапазоне от 4 до 25 мегавольт. Электронное излучение используется для лечения поверхностных опухолей и выделяется с помощью высокочастотных электромагнитных волн, которые придают высокую энергию электронам при помощи микроволнового ускорителя. В других случаях, если высокоэнергетический пучок электронов встречает на своем пути какую-то цель, получают рентгеновские лучи для лечения глубоко расположенных опухолей. Применяемые вместо них линейные ускорители в ветеринарных центрах лечения рака бывают рассчитаны либо на 4, либо на 6 мегавольт. Преимуществом линейных ускорителей является возможность более однородного лечения обширных опухолей; лечения как поверхностных, так и глубоко расположенных опухолей; более высокая мощность, позволяющая лечить большее количество больных в день и меньшая полутень (пучок ионизирующего излучения) или рассеянное радиоизлучение за пределами лечебного поля. Подобное излучение не оказывает разрушающего действия

на кожу, меняясь в зависимости от мощности линейного ускорителя (например, при 4-мегавольтных линейных ускорителях максимальная доза располагается на глубине 1 см, а при 6-мегавольтных – на глубине 1,5 см). Линейные ускорители являются изоцентрическими приборами, которые способны лечить область с охватом 360° вокруг пациента, не заставляя его менять положение после установки первого лечебного поля. Главным недостатком линейных ускорителей являются более высокая стоимость и уровень требуемого обслуживания, в том числе частая калибровка приборов специалистом-рентгенологом.

Мегавольтные приборы радиотерапии применяют для лечения широкого спектра опухолей и участков. В число опухолей, облучение которых обычно производится при лечении рака у животных, входят *опухоли тучных клеток, саркомы мягких тканей, назальные опухоли, опухоли мозга, костей и различные оральные опухоли*. Мультимодальный подход к борьбе с раком стал общепринятым методом лечения, и многие пациенты, принимавшие лучевую терапию, также будут подвергнуты операции или дополнительной химиотерапии, или и тому и другому. В общих случаях реакция на лучевую терапию улучшалась в сочетании с операцией и облучением. Облучение пациентов проводилось либо до операции, либо после нее. В настоящее время продолжают прения по поводу оптимального подхода к комплексной терапии. Опухоли тучных клеток, саркомы мягких тканей и большая часть других твердых опухолей наиболее эффективно лечатся в сочетании с облучением и операцией. Назальные опухоли эффективно лечатся только мегавольтной лучевой терапией, и результаты ее улучшаются после предшествующей операции. При мегавольтной лучевой терапии имеется область, в которой накапливается доза облучения, и воздушные полости, возникшие в результате циторедуктивной операции до облучения, меняются и препятствуют облучению назальных опухолей. Применение паллиативной лучевой терапии (грубо фракционированной лучевой терапии) увеличивается благодаря подбору пациентов, которые лучше всего подходят для этого метода. Паллиативная лучевая терапия применяется для лечения пациентов с болезненными костными метастазами или обширными неудаляемыми опухолями, сопровождающимися метастазами или без них, и для облегчения непроходимости (например, нарушения дыхания) вследствие опухоли.

Другие приборы

Циклотроны имеют ограниченное применение в ветеринарной медицине. Они используются для ускорения протонов при протонной лучевой терапии и для образования нейтронного излучения. Преимуществом протонной лучевой терапии по сравнению с рентгеновскими лучами и гамма-лучами является быстрое уменьшение дозы до нуля в конце диапазона протонного излучения. В случае гамма-лучей, выделяемых кобальтовым прибором, или рентгеновских лучей, выделяемых линейным ускорителем, проявляется явная потеря энергии при проникновении в ткани. Доза, накапливаемая в тканях при протонной терапии, медленно увеличивается с глубиной проникновения в ткань и достигает максимального уровня

ближе к концу радиуса действия частиц, который называется пиком Брэгга, а затем снижается до нуля в конце данного радиуса действия. Кроме того, существует минимальное боковое рассеяние радиации протонами. В одном ветеринарном учреждении в Европе используется конформная протонная лучевая терапия с использованием 177 мегавольтных протонов для лечения рака у домашних животных.

Терапия с захватом нейтронов бора (BNCT) имеет ограниченную доступность и применяется главным образом при лечении опухолей мозга. BNCT включает внутривенное введение стабильного нерадиоактивного изотопа бора (^{10}B), который в основном концентрируется в опухолевых клетках. После этого опухоль облучают (одной дозой радиации) с применением пучка низкоэнергетических нейтронов, которые при абсорбции или захвате бором вызывают облучение с малым радиусом действия, сопровождаемое образованием преимущественно альфа-частиц. Альфа-частицы характеризуются высокоэнергетическим линейным переносом излучения (LET) с очень короткой длиной траектории, минимальным разрушением, уменьшением зависимости от присутствия кислорода для радиационного повреждения и способностью уничтожать как делящиеся, так и неделящиеся раковые клетки. Главным недостатком BNCT – кроме ограниченной доступности – является то, что нейтроны быстро ослабляются в ткани; поэтому трудно бывает лечить опухоли на значительной глубине. Очевидно, что BNCT эквивалентна обычной наружной лучевой терапии при лечении опухолей мозга у собак.

БРАХИТЕРАПИЯ

При брахитерапии источник радиации находится на близком расстоянии от тканей, которые предстоит облучать. Брахитерапия обычно использует изотопы в виде семян или игл, помещенные на пациенте или внутри его тела. Существует два вида брахитерапии. При *внутриполостной брахитерапии* источник радиации помещается в какую-то полость тела в непосредственной близости от опухоли. При *внутриканальной брахитерапии* радиоактивные семена имплантируются непосредственно в опухоль; это основной вид брахитерапии, применяемый для лечения больных раком животных. Для внутриканальной брахитерапии применяются либо временные, либо постоянные имплантаты. Наиболее часто применяемым радионуклидом является иридий 192 в качестве временного имплантата. Применяемая доза облучения зависит от множества факторов, включая количество и активность радиоактивных источников, их геометрическое распределение в опухоли и продолжительность времени, на которое имплантаты остаются в пациенте. При внутриканальной брахитерапии существуют два различных метода: с низкой и высокой мощностью дозы облучения. *Брахитерапия с низкой мощностью дозы облучения* использует радиоактивные источники относительно малой активности, которые помещаются в опухоль и обычно дают необходимую дозу радиации в течение 6–8 дней. При *брахитерапии с высокой мощностью дозы облучения* высокоактивные радиоактивные источники имплантируются в опухоль с использованием заряжающего устройства от радиоактивного источника методом дистанционного управления. Пациенту дают общий наркоз, после

чего катетеры имплантируют в опухоль. С помощью нерадиоактивных источников делают ортогональные рентгеновские снимки для визуализации расположения радиоактивных источников. Распределение и местонахождение этих источников вносят в компьютерную программу, чтобы установить распределение дозы и время лечения. Проводят один сеанс лечения, продолжительность которого зависит от дозы радиации от одного или нескольких источников и времени, необходимого, чтобы получить нужную дозу радиации для уничтожения опухолевых клеток.

Преимуществом внутритканевой брахитерапии является возможность обеспечения высокой местной дозы радиации за сравнительно короткий промежуток времени с минимальным облучением окружающих здоровых тканей. При удалении от источника доза быстро уменьшается, как следует из инверсивного квадратичного закона (доза из точечного источника меняется обратно пропорционально квадрату расстояния). Недостатки внутритканевой брахитерапии включают облучение персонала радиоактивными источниками в процессе их размещения и удаления и необходимость особого ухода за пациентами во время их госпитализации. Риск, связанный с радиоактивным облучением, можно свести к минимуму путем использования метода дистанционного управления при зарядке устройства от радиоактивного источника и изоляции от пациентов во время лечения. Катетер вводят в опухоль, делают расчет необходимой дозы, после чего методом дистанционного контроля источники радиации в виде игл или семян помещают в катетер. Другим недостатком внутритканевой брахитерапии является то, что для размещения радиоактивного источника нужна операция. В ветеринарной онкологии при лечении домашних животных брахитерапия применяется при опухолях носовой полости, кожи и подкожных тканей. Брахитерапию можно применять при лечении твердых опухолей, а также можно разместить радиоактивные источники для лечения остаточного онкологического заболевания после циторедуктивной операции.

Радиоактивные источники со сравнительно коротким периодом полураспада можно оставить в теле пациента. Йод 125 является наиболее часто применяемым перманентным внутриполостным имплантатом. Преимуществом перманентных имплантатов является необходимость лишь однократной анестезии для размещения источников, и при выписке пациента из больницы источники остаются в его теле.

Стронций 90

Другим видом брахитерапии является плезиотерапия, или поверхностная терапия, при которой радиоактивный источник-аппликатор контактирует с поверхностью опухоли. Аппликаторы стронция-90 применяются для доставки бета-частиц в поверхностную опухоль. Бета-частицы обладают ограниченной проникающей способностью. Глубина дозовых характеристик облучения стронцием-90 ограничивает его применение для опухолей глубиной менее 2–3 мм. Лечение также ограничивается поражениями сравнительно малого диаметра, так как стандартный аппликатор имеет активный диаметр менее 1 см. Период полураспада стронция-90 равен 28,9 лет. При распаде стронция-90 получается

итрий 90 (^{90}Y), который испускает бета-частицы с максимальной энергией 2,27 мегавольт. Для большинства аппликаторов 50%-ная изодозная кривая соответствует глубине в 2 мм, и вся энергия, идущая от излучения бета-частиц, эффективно поглощается первыми 4 мм ткани. Этот вид радиации использовался в основном для лечения плоскоклеточного рака у кошек с поверхностным поражением кожи. Данное лечение обеспечивает сравнительно высокую дозу радиации, порядка 100–200 Гр за один сеанс, и при необходимости лечение можно повторить. Острые реакции на облучение бывают незначительными и обычно проходят самопроизвольно с минимальными хроническими радиационными побочными эффектами или без них.

РАДИОИЗОТОПЫ

Радиоактивный йод (^{131}I)

Наиболее часто применяемым радиоизотопом в ветеринарной медицине является радиоактивный йод (^{131}I). Данный изотоп применяется при лечении гипертиреоза у кошек. Радиоактивный йод доступен во многих видах лечения, включая частную медицинскую практику и академические учреждения. Как правило, его вводят в виде внутривенного болюса, но он равным образом эффективен и при подкожном введении. Существует оральная форма введения ^{131}I , но лечение этой формой требует более высокой дозы, и введение ее представляет сложность, если у пациента рвота. Для определения дозы радиоактивного йода применяется несколько различных методов. Методы дозировки радиоактивного йода колеблются от фиксированной дозы (например, мКи) до выбора дозы в зависимости от сочетания факторов, включая тяжесть клинических признаков, размеры щитовидной железы и содержание тироксина (T_4) в сыворотке крови и до более сложных методов, основанных на дозе индикатора радиоактивного йода. Период полураспада ^{131}I составляет 8 дней. Радиоактивный йод поглощается и концентрируется в гиперпластической ткани щитовидной железы. Главной причиной некроза клеток является излучение радиоактивным йодом бета-частиц, которые могут проникать максимально на 2 мм в ткань и проходить среднее расстояние 400 мкм. Здоровая ткань щитовидной железы является защищенной, поскольку меньше радиоактивного йода поглощается ослабленной тканью щитовидной железы, и бета-частицы могут пройти лишь короткое расстояние. Кроме того, паращитовидные железы и другие ткани цервикальной области не разрушаются йодом ^{131}I . ^{131}I , не поглощаемый щитовидной железой, выводится с мочой и в меньшей степени с калом. Большинство кошек становятся эутиреозными (с нормальным функционированием щитовидной железы) в течение двух недель после введения однократной дозы ^{131}I , при этом 90% становятся эутиреозными через три месяца после лечения. Радиойод является альтернативным видом лечения при гипертиреозе у кошек.

Главным недостатком лечения радиоактивным йодом является требование госпитализации на 1–3 недели, пока доза на поверхности щитовидной железы не снизится до приемлемого уровня. Другими недостатками могут быть временное затруднение глотания вследствие вы-

званного радиацией тиреоидита, и у незначительного числа пациентов возникает гипотиреоз. Кошек со злокачественными карциномами щитовидной железы, страдающих также гипертиреозом, можно лечить радиоактивным йодом. Но им требуется более высокая доза ^{131}I (10–30 мКи). Рекомендуются лечить кошек с гипертиреозом и злокачественными карциномами щитовидной железы сочетанием циторедуктивной хирургии с и высокими дозами радиойода. Кроме того, ^{131}I использовался при лечении собак с функциональными метастатическими карциномами щитовидной железы и у собак с «нефункциональной» карциномой щитовидной железы, с отдаленными метастазами или без них. Пациенты с обширными легочными метастазами обладают повышенным риском развития радиационного пневмонита.

Фосфор 32 (^{32}P)

Радиоактивный фосфор ^{32}P имеет период полураспада 14,3 дней и является источником чистых бета-частиц с максимальной энергией 1,71 мегавольт. Радиоактивный фосфор, получаемый в виде фосфата натрия, накапливается главным образом в костях и локализуется на участках повышенного роста клеток в костном мозге. Данный радиоизотоп использовался у ограниченного числа собак с истинной полицитемией (*rubra vera*) и тромбоцитемией, при этом положительные реакции наблюдались у некоторого числа пациентов. Радиофосфор применялся у больных раком людей для облегчения боли, вызванной костными метастазами, но он мог вызывать супрессию костного мозга. Радиофосфор мало доступен для лечения больных раком животных.

Коллоидная суспензия ^{32}P в виде хромового фосфата может применяться для внутриместной инстилляции при лечении злокачественных выпотов. Поглощение клетками, выстилающими серозную поверхность, приводит к фиброзу и как следствие этого — уменьшению количества вырабатываемой жидкости.

Самарий-153 (^{153}Sm)

Самарий-153 EDTMP использовался главным образом при лечении костных опухолей у собак. Когда сармий-153 связывается с этилендиаминтетраметилеином фосфатом (EDTMP) и вводится внутривенно, он усваивается в основном метаболически активными костными клетками. Вводимая доза, которая применялась у собак, составляет 1,0 мКи/кг (37 МБк). Использование данного метода лечения костных опухолей еще не выверено до конца, но он может быть эффективным в лечении первичных и метастатических костных опухолей.

Литература

- Burk RL, King GK (eds): Radiation Oncology. Vet Clin North Am Small Anim Pract 27:1, 1997. A series of articles on veterinary radiation oncology. Topics covered include discussion of irradiation of specific tumor types and sites, radiation side effects, and basic principles of radiation biology and physics.
- Gillette EL (guest editor): Radiation Oncology. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 10:127, 1995. A comprehensive series of articles on veterinary radiation oncology, including basic principles, applications, results of therapy, and treatment complications.
- Lattimer JC, Corwin LA, Stapleton J, et al: Clinical and clinicopathologic response of canine bone tumor patients to treatment with samarium-153-EDTMP. J Nucl Med 31:1316, 1990. Description of

the treatment of 40 dogs with primary or metastatic bone tumors treated with one or two doses of the radionuclide samarium-153-EDTMP. Small lesions with minimal bone lysis, metastatic lesions, and axial skeleton lesions generally responded well. Large lesions with minimal bone formation responded poorly. The major side effects were thrombocytopenia and leukopenia, which persisted for as long as 4 weeks after treatment.

Peterson ME, Becker DV: Radioiodine treatment of 524 cats with hyper-thyroidism. J Am Vet Med Assoc 207:1422, 1995. Provides the results of subcutaneously administered radioiodine in a large series of hyperthyroid cats. Dose of radioiodine was based on severity of clinical signs, thyroid size, and serum thyroxine concentration. A good response to treatment was documented in 94.2% of the cats.

Smith M, Turrel JM: Radiophosphorus (^{32}P) treatment of bone marrow disorders in dogs: 11 cases (1970-1987). J Am Vet Med Assoc 194:98, 1989. Report of the use of radiophosphorus for the treatment of bone marrow disorders, including eight dogs with polycythemia vera (five responded to a single treatment) and three dogs with essential thrombocythemia (two responded to a single treatment).

Thompson JP, Ackerman N, Bellah JR, et al: ^{192}Ir Iridium brachytherapy, using an intracavitary afterload device, for treatment of intranasal neoplasms in dogs. Am J Vet Res 53:617, 1992. A report of the use of brachytherapy in the treatment of eight dogs with nasal cavity tumors. The paper provides a discussion of the details of brachytherapy, including techniques and dosimetry.

Гипертермия

МАРК У. ДЕВИРСТ

ВВЕДЕНИЕ

Ссылки на применение гипертермии как противоракового лечения можно найти еще в трудах Гиппократов. В наши дни интенсивное изучение гипертермии проводилось как на биологическом, так и на клиническом уровнях. Научное объяснение лечения с помощью гипертермии в сочетании с лучевой терапией, химиотерапией и цитокинами является многофакторным, и в настоящее время постоянно выясняются все новые доводы в пользу ее применения. Подробное обсуждение биологического объяснения действия гипертермии находится за пределами объема данной статьи, и читателя можно направить к последним замечательным публикациям на эту тему (*Seegenschmiedt et al.*, 1995 и 1996). Но несмотря на сильные биологические доводы в пользу гипертермии и проведенные испытания ее в фазах I–III за последние 30 лет, она до сих пор не нашла широкого применения для лечения по причине того, что (1) современные технологии гипертермии не позволяют обеспечить необходимую мощность для эффективного прогрева опухоли на всех участках; (2) отсутствие неинвазивных технологий по измерению температуры делает данный метод слишком громоздким, неточным и дорогим для повседневного применения; (3) многие возможные методы клинического применения гипертермии за пределами ее использования вместе с лучевой терапией не были изучены в достаточной степени; (4) что касается общей гипертермии всего организма для достижения клинической пользы, то здесь видно малое движение вперед.

Практически во всех областях клинических исследований научные работы, проведенные на домашних животных со спонтанными злокачественными заболеваниями, открыли путь для расширенных испытаний на людях. В данной статье сделан акцент на важности таких исследований для продолжения разработок данного метода лечения.

Четыре важные разработки могут совершить переворот в применении гипертермии для лечения местных и региональных заболеваний у человека. Во-первых, по-

следние положительные результаты исследований фазы III, проведенных на трех европейцах (с рецидивами в области головы, шеи и грудной стенки от рака груди и меланомы) и одном американце (с опухолями мозга на поздней стадии, ранее не подвергавшимися лечению), доказали возможность этого метода лечения в сочетании с лучевой терапией для улучшения местного лечения опухолей. В целом эти результаты оправдывают трату времени и ресурсов на дальнейшее улучшение технологий, чтобы можно было лечить глубоко расположенные опухоли. Интересно, что III фаза исследований спонтанных опухолей у домашних животных, в ходе которых производилось сравнение лечения с помощью гипертермии в сочетании с облучением и лечения одним облучением, дала положительные результаты еще за 10 лет до начала исследований на людях.

Во-вторых, был документально подтвержден метод термальной адекватности лечения гипертермией с помощью ретроспективного анализа термальных данных, полученных в ходе фазы II испытаний. И снова ранние подтверждения данного метода были продемонстрированы первоначально на животных, и примечательно сходство между термальной зависимостью реакции от дозы у животных и человека.

В-третьих, была доказана клиническая доступность неинвазивной термометрии с использованием визуализации методом магнитного резонанса. Другие неинвазивные методы термометрии, такие, как ультразвуковая и импедансная томография, также являются многообещающими и свидетельствуют о том, что клиническое применение гипертермии в конечном итоге окажется менее сложным, не требуя высокой цены и большого участия персонала.

В-четвертых, большие достижения в моделировании затрат энергии и передачи тепла в опухоли помогают спланировать предварительное лечение, равно как и контроль за лечением. В общем и целом эти достижения позволяют надеяться, что вклад в новые технологии гипер-

термии приведет к улучшению местного и регионального лечения остальных опухолей и даже глубоко расположенных, и эти новые технологии станут значительным скачком по сравнению с текущими методами применения гипертермии.

Новые исследования в области биологии гипертермии не только говорят в пользу ее применения совместно с облучением, но и также свидетельствуют о ее важной роли как средства увеличения чувствительности ко многим химиотерапевтическим препаратам, равно как и расширения новых методов лечения рака, таких как моноклональные антитела, липосомальные системы доставки препаратов и генная терапия.

Таким образом, существует разумное объяснение в пользу оживления интереса к гипертермии и продолжения ее развития с целью узаконить ее в качестве метода лечения рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАЗЫ III КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

За период с 1970 по 1984 гг. были опубликованы результаты фаз I и II нескольких испытаний, проведенных на людях; эти данные показали, что гипертермия усиливает возможную реакцию на лучевое облучение поверхностных опухолей. Особый интерес представляла серия исследований, в которых сравнивались реакции на аналогичные патологические изменения. Несмотря на некоторые различия в этих исследованиях, общее улучшение реакции в среднем приравнивалось к фактору 2, который достигался с помощью использования только лучевой терапии (*Dewhirst et al., 1993*). Основываясь преимущественно на этих результатах, группа специалистов по применению лучевой терапии в онкологии в 1981 году стала инициатором фазы III испытаний (RTOG 81-04), в которой производилось сравнение лечения с помощью одной лучевой терапии и комплексного лечения с помощью лучевой терапии и гипертермии. К сожалению, результаты этого исследования были отрицательными. Неудача RTOG 81-04 в попытке доказать преимущество лечения гипертермией, возможно, была вызвана проблемами с гарантией качества. В 1984 году Европейское общество гипертермической онкологии признало ограничения RTOG-испытания и приняло новые методы с гарантией качества, аналогичные ныне рекомендованным RTOG (*Seegenschmiedt et al., 1995, 1996*). Эти гарантии качества были использованы в проведении фазы III опубликованных испытаний на людях, которые показали лечебное преимущество использования гипертермии в сочетании с лучевой терапией по сравнению с применением одной лучевой терапии (*Vernon et al., 1996; Overgaard et al., 1995*). Кроме того, проведенная фаза III северо-американского исследования ранее не подвергавшихся лечению глиом на поздней стадии показала увеличение продолжительности жизни при использовании гипертермии в качестве вспомогательного средства в сочетании с брахитерапией по сравнению с одной брахитерапией (*Sneed et al., 1998*).

ВАЖНОСТЬ ТЕРМАЛЬНОЙ ДОЗИМЕТРИИ В ПОИСКЕ ОПТИМАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ: СОЗДАНИЕ СРЕДСТВ ТЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Североамериканские исследователи признали важность недавних положительных клинических испытаний по-

верхностных злокачественных новообразований и настаивают на дальнейших исследованиях указанных методов для испытания их в качестве вспомогательного средства для лечения более тяжелых, глубоко расположенных опухолей. Успех подобных усилий будет зависеть от понимания того, как найти оптимальное решение, поскольку гораздо труднее прогревать глубоко расположенные новообразования, чем поверхностные. Необычайно важным для продолжения прогрессивных исследований клинической гипертермии является развитие системы количественной и воспроизводимой термальной дозиметрии, чтобы сделать возможным написание и проверку термального рецепта (*Dewhirst., 1993*). В этой области были достигнуты важные успехи. Наиболее убедительные из них сформировали основу для проведения перспективных термальных исследований увеличения дозы, проводимых во многих медицинских учреждениях.

Общепризнано, что распределение температуры в опухолях при лечении с помощью гипертермии бывает неравномерным. Эта неравномерность вытекает из двух источников, различных в пространственном отношении: затрат энергии и перфузии крови в опухоли. Двумя наиболее часто применяемыми дескрипторами для измерения распределения температур, связанных с результатами лечения, являются минимальная температура в опухоли и 10%-ная температура (обычно ее называют T_{90}), которая представляет собой температуру, превышаемую на 90% в измеренных точках внутри опухоли. Цитотоксичность гипертермии зависит от температуры и от времени. Поэтому вышеупомянутые дескрипторы часто бывают интегрированы во времени и превращаются в эквивалентное число минут при заданной температуре, например при 43 °C (обозначаемой как EQ43T₉₀). Интегрированный во времени дескриптор температуры обеспечил возможность развития термальной дозиметрии.

В 1984 году при исследовании спонтанных опухолей у домашних животных, которых лечили термолучевой терапией, было доказано, что интегрированный во времени дескриптор по отношению к минимальной допустимой температуре зависит как от степени реакции, так и от продолжительности местного контроля. Олесон (*Oleson*) с коллегами показали, что при трех различных видах заболеваний у людей (поверхностных опухолях, саркомах мягких тканей и глубоко расположенных опухолях) EQ43T₉₀ зависела от степени реакции. В специальном исследовании рецидивов узелков на грудной стенке при раке груди (*Kapp et al., 1995*) было установлено, что EQ43T₉₀ связана как с реакцией, так и с продолжительностью местного контроля. Особый интерес представляло то, что взаимосвязь с реакцией на дозу в исследованиях, проводимых на людях и собаках, была совершенно одинакова (рис. 1). Аналогичные результаты опубликованы в настоящее время для рецидивов рака грудной стенки и меланом, лечение которых проводилось в фазе III европейских испытаний. В общем и целом эти результаты свидетельствуют о том, что применяемая в настоящее время инвазивная термометрия, при которой обычно производится имплантация одного-трех катетеров для обеспечения термометрического доступа, может быть использована в качестве основы для исходной термальной дозиметрии. Однако вышеуказанная связь с результатом лечения была произведена ретроспективно, поэтому не-

известно, приведет ли перспективный контроль за термальной дозой к определению того же типа зависимой от дозы взаимосвязи.

Один из методов, который может быть использован для увеличения термальной дозы при опухолях, состоит в применении гипертермии всего организма в сочетании с местной гипертермией. Логическое объяснение данного метода состоит в том, что нагревание крови, входящей в опухоль, приведет к сглаживанию термальных градиентов вокруг опухоли и увеличению минимальных температур. Данный подход прошел испытание в рандомизированном исследовании на собаках с саркомами мягких тканей, в котором проводилось сравнение лучевой терапии с лечением либо одной местной гипертермией, либо местной гипертермией в сочетании с гипертермией всего организма (*Thrall et al., 1996*). Несмотря на наличие измеримых различий в минимальных температурах, достигаемых в опухолях, не было доказано различия в местном лечении опухолей между этими двумя вышеупомянутыми методами. Кроме того, в группе собак, которым проводилась гипертермия всего организма, было обнаружено более частое возникновение отдаленных метастаз по сравнению с группой, получавшей лишь местную гипертермию. Поэтому пришлось отказаться от данного метода увеличения термальной дозы. Очень важно, что этот результат избавил от необходимости проводить более дорогое и рискованное испытание данной комплексной терапии на людях.

В настоящее время проводятся перспективные термальные исследования, связанные с увеличением дозы, на опухолях у людей и собак, в которых данная проблема рассматривается по-другому. В настоящих испытаниях переменными величинами являются число гипертермических фракций и продолжительность лечения за одну фракцию. Кроме того, больше внимания уделено достижению заданных температур, что ведет к увеличению минимальных температур в подогреваемом объеме.

РАЗВИТИЕ НЕИНВАЗИВНОЙ ТЕРМОМЕТРИИ И МЕТОДОВ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Главным компонентом, необходимым для продолжения исследования гипертермии, является метод неинвазивного измерения температур. Несмотря на то, что инвазивные методы позволяют получить достаточно данных в пользу поддержки термальной дозиметрии, эти методы имеют некоторые ограничения. Во-первых, получаемые данные представляют собой малую линейную пробу, взятую от всего объема опухоли, и имеют место ошибки при взятии проб из-за неравномерного распределения температуры в трех проекциях. Во-вторых, введение катетера в поверхностные опухоли обычно бывает несложным, но для глубоко расположенных опухолей оно более проблематично. В-третьих, инвазивные методы не привлекательны для пациентов и довольно дороги из-за необходимого постоянного участия врача.

Кроме практических ограничений, которые имеют описанные выше методы инвазивной термометрии, бывают также ограничения, связанные с конструкцией и использованием гипертермического аппликатора, возникающие в результате ограничений инвазивной термометрии. В настоящее время разработаны довольно сложные приборы с большим количеством источников питания,

которые позволяют в большей степени следить за затратами энергии. Примерами могут служить ультразвуковые и радиочастотные приборы (rf) с многочисленными элементами, обладающие способностью чередования фазы и амплитуды. Теоретически эти приборы могут применяться для значительного увеличения подачи энергии в опухоли с одновременным снижением затрат энергии в здоровых тканях. Однако ни один из этих приборов не применяется в полной мере из-за ограничений термометрических данных. Успешное применение неинвазивной термометрии обеспечит лучшее использование этих приборов, равно как и развитие высших гипертермических технологий. Такое улучшение технологий помогает установить оптимальные затраты энергии за реальное время в отношении таких факторов, как перфузия тканей и движения пациента.

В наиболее разработанном методе неинвазивной термометрии используется визуализация методом магнитного резонанса. Недавние исследования с применением изображений с диффузионным весом показали доступность и точность данного метода в исследованиях на фантомах и *in vivo*. Более чувствительным методом является измерение магнитного резонанса по химическому сдвигу воды. Было доказано, что данный метод обеспечивает рассасывание опухоли при $0,5^{\circ}\text{C}$ в $0,02\text{ см}^3$ элементов объемного изображения в нормальных и злокачественных тканях. Пример такого типа измерений у больной собаки с саркомой мягких тканей в области лапы показан на рис. 1. Данный метод также имеет некоторые ограничения. Он более чувствителен к движениям пациента внутри отверстия в магните, к стабильности системы и к возможным изменениям перфузии. В настоящее время исследуются способы исправления этого. Оба метода магнитного резонанса имеют время воспроизведения изображений, равное 20 секундам, поэтому они позволяют следить за температурой в реальное время. Эта возможность означает, что они могут быть использованы для контроля за фазой и амплитудой в многоэлементных гипертермических приборах в реальное время.

Другим ограничением применения технологии гипертермии является трудность решения, каким образом установить прибор для подачи оптимальной энергии в опухоль. В настоящее время разрабатываются методы компьютерного моделирования затрат энергии для реальных пациентов, и была доказана его клиническая доступность. После того как станут известны энергетические затраты, следующим шагом станет использование этих данных в сочетании с измерением перфузии, что позволит подсчитать распределение температур (рис. 3). Данный метод является альтернативным по отношению к неинвазивной термометрии и может стать мощным средством для планирования предварительного лечения, особенно для современных более сложных многофакторных гипертермических приборов.

В целом достижения в области неинвазивной термометрии и моделирования процессов могут привести к лучшему использованию имеющейся в настоящее время технологии гипертермии, а также к развитию сложных и в то же время удобных для пользователя методов, которые способны менять подачу энергии в опухоль как в пространственном, так и во временном отношении.

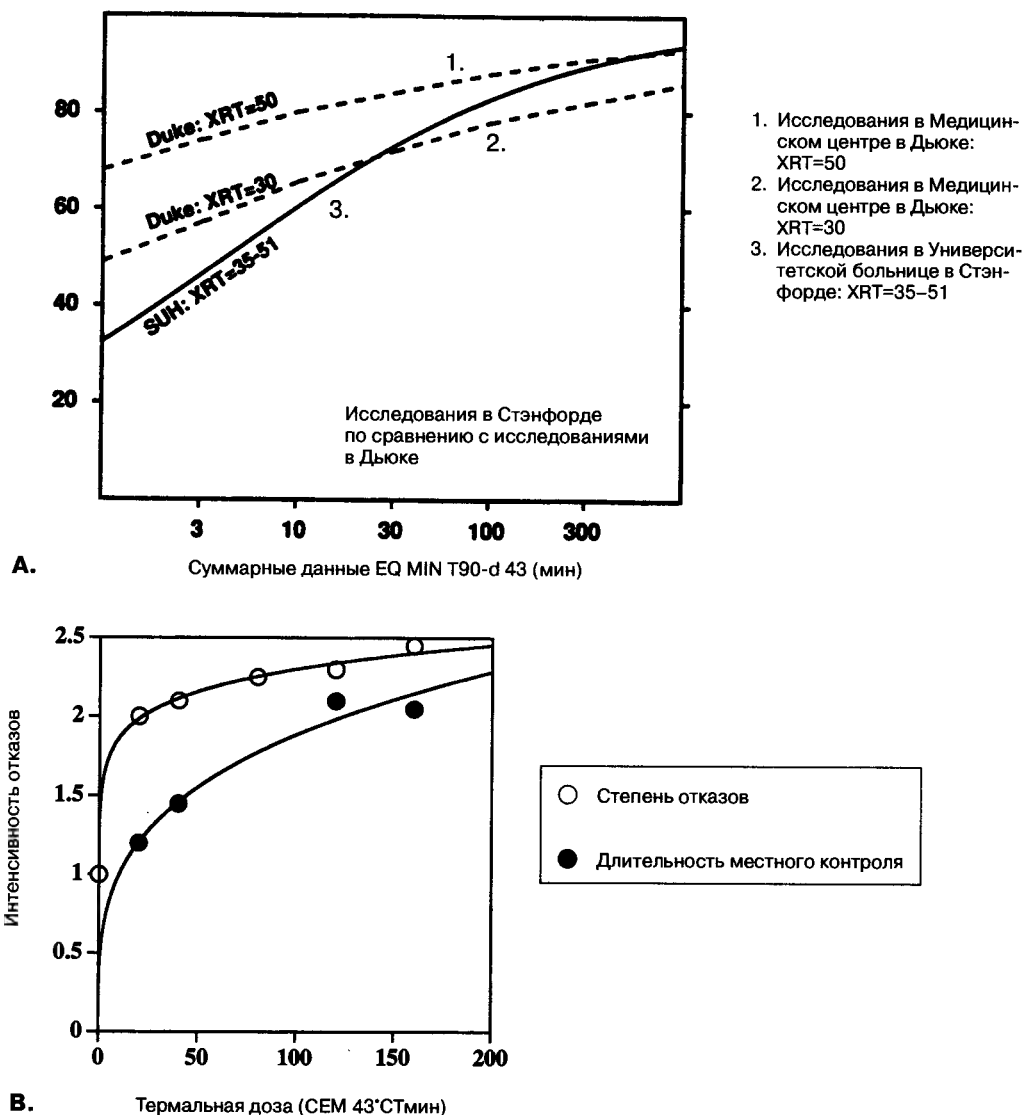


Рис. 1. Клинические термальные взаимодействия между реакцией и дозой. **А.** Модель логистической регрессии для начальной полной реакции, на которую оказала влияние EQ43T₉₀ термальная доза при рецидивах поверхностного узелкового рака груди у женщин, лечение которого проводилось в Университетской больнице в Стэнфорде и других поверхностных опухолей (Медицинский центр Университета в Дьюке). Кривые зависимости дозы от реакции в этих двух исследованиях были совершенно одинаковыми. Две кривые, сделанные в Дьюке, показывают влияние дозы радиации на реакцию (30 по отношению к 50 Gy). В Стэнфордском исследовании тот же самый параметр также предсказывал длительность местного контроля. **Б.** Модели логистической регрессии показывают изменение интенсивности отказов для полной степени реакции и продолжительности местного контроля для увеличения EQ43СТмин у домашних животных, больных раком, которых лечили гипертермией и лучевой терапией. Формы кривых интенсивности отказов аналогичны тем, которые наблюдались при исследовании человека (А). (Рис. А взят из работы Kapp DS, Cox RS. Термальные параметры лечения в наибольшей степени предсказывают результаты у пациентов с узелками одной опухоли на лечебное поле при повторной аденокарциноме груди [см. комментарии]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:887-899, 1995, с разрешения автора. Рис. В взят из работы Dewhirst MW, Sim DA: The utility of thermal dose as a predictor of tumor and normal tissue responses to combined radiation and hyperthermia. *Cancer Res Suppl* 44:4772s-4780s, 1984, с разрешения автора.)

ГИПЕРТЕРМИЯ ВСЕГО ОРГАНИЗМА

Логическое обоснование применения гипертермии всего организма связано в основном с тем, что многие раковые опухоли имеют системную природу. Поэтому, чтобы воздействовать на продолжительность жизни пациента, нужно подумать об улучшении системной химиотерапии. Однако в свете гипертермии всего организма трудно

с готовностью признать величину лечебной пользы, поскольку многие здоровые ткани будут иметь ту же температуру, что и опухоль. Тем не менее, в поисках такого решения были предприняты некоторые исследования на собаках со спонтанными опухолями.

В одной группе исследований делался акцент на применение платиносодержащих препаратов в сочетании

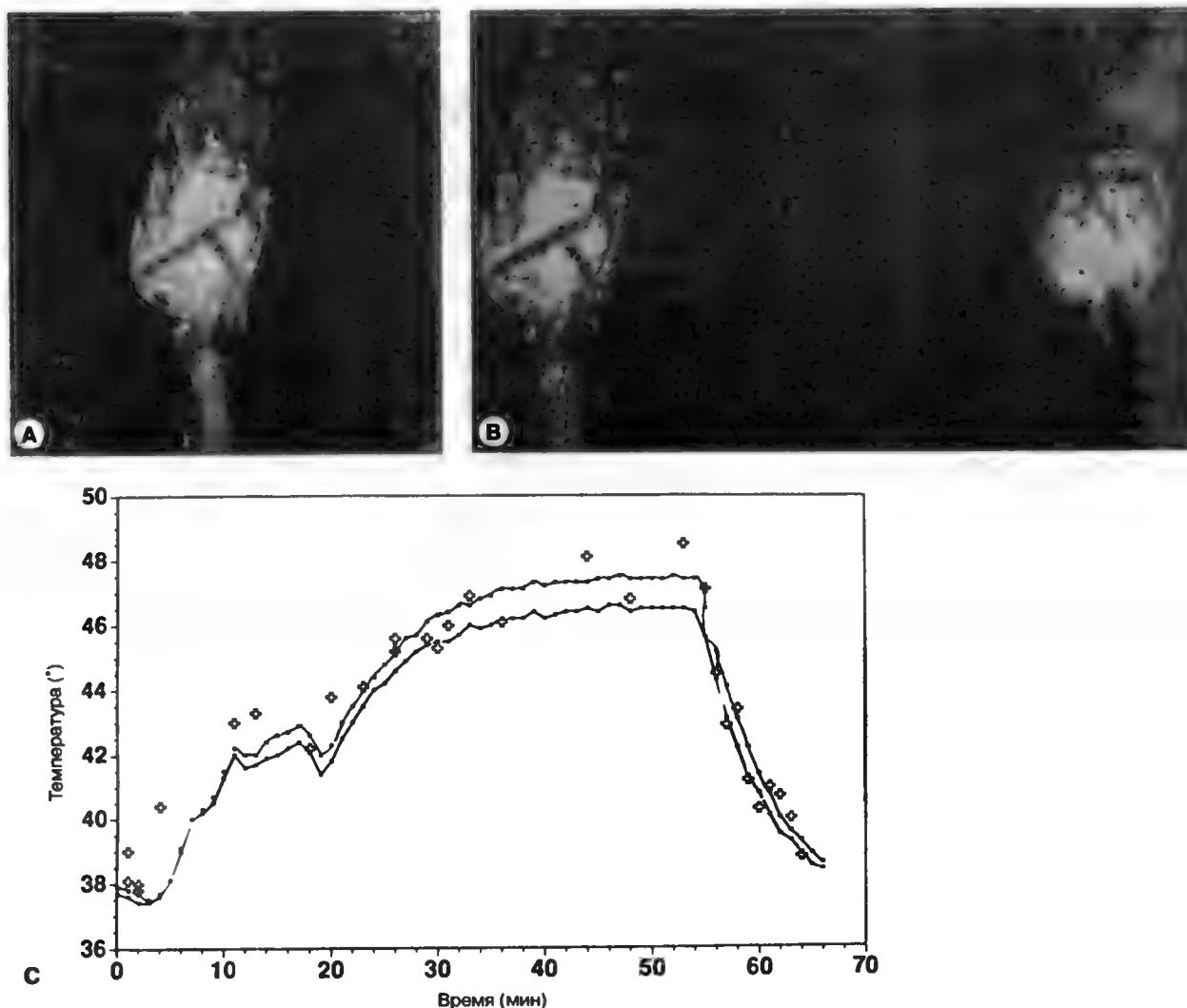


Рис. 2. Изображение передней конечности собаки с саркомой мягких тканей, полученное методом магнитного резонанса с химическим сдвигом. А. T2-весовое изображение саркомы, показывающее расположение внутриопухолевых катетеров, используемых для контроля за температурой. В. Двухфазные изображения в двух планах опухоли, сделанные во время статической стадии лечения гипертермией. Изображение слева сделано в той же плоскости, что и в А. Сдвиг по фазе воды зависит от температуры, что является основой для данного метода измерения температуры. С. Сравнение температур, измеренных термометрами при перекрещивании двух катетеров методом фазового сдвига. Было достигнуто соглашение по отклонениям в величине и времени (Данные любезно предоставлены врачами Самульски и Прескоттом.)

с гипертермией всего организма. Первоначальные фармакодинамические исследования, проведенные на здоровых животных, показали возможность получения лечебной пользы благодаря разнице в расположении тканей, вызванной гипертермической процедурой (Page and Thrall, 1994). В частности, наблюдалось увеличение переноса препарата в легкие по сравнению с другими здоровыми органами. Эти результаты показали, что данный подход может оказаться полезным при заболеваниях, склонных образовывать метастазы в легких. Однако после того как были проведены подтверждающие исследования на собаках с легочными метастазами, не было найдено доказательств увеличения потребления платины метастатическими узелками по сравнению со здоровыми легкими. В дополнение к этому применение гипертермии всего организма в сочетании с цисплатином либо карбо-

платином вызывало усиление токсичности здоровых тканей, из-за чего приходилось сокращать дозу, чего можно было достигнуть при условиях нормальной температуры тела. Спектры токсичности, наблюдаемые у каждого из этих препаратов, не отличались друг от друга, различалась лишь доза, при которой наблюдалась токсичность. При 42 °C гипертермии фактор сокращения дозы равнялся 0,6 для цисплатина и 0,8 для карбоплатина.

Дополнительные испытания гипертермии всего организма проводились с целью исследования, способен ли такой вид лечения усилить эффективность доксорубицина и митоксантрона в качестве единственных препаратов, применяемых для лечения не-ходжкинской лимфомы у собак. Фаза I испытаний показала отсутствие изменения дозы-эффекта при гипертермии всего организма на толерантность здоровых тканей к любому из этих препаратов.

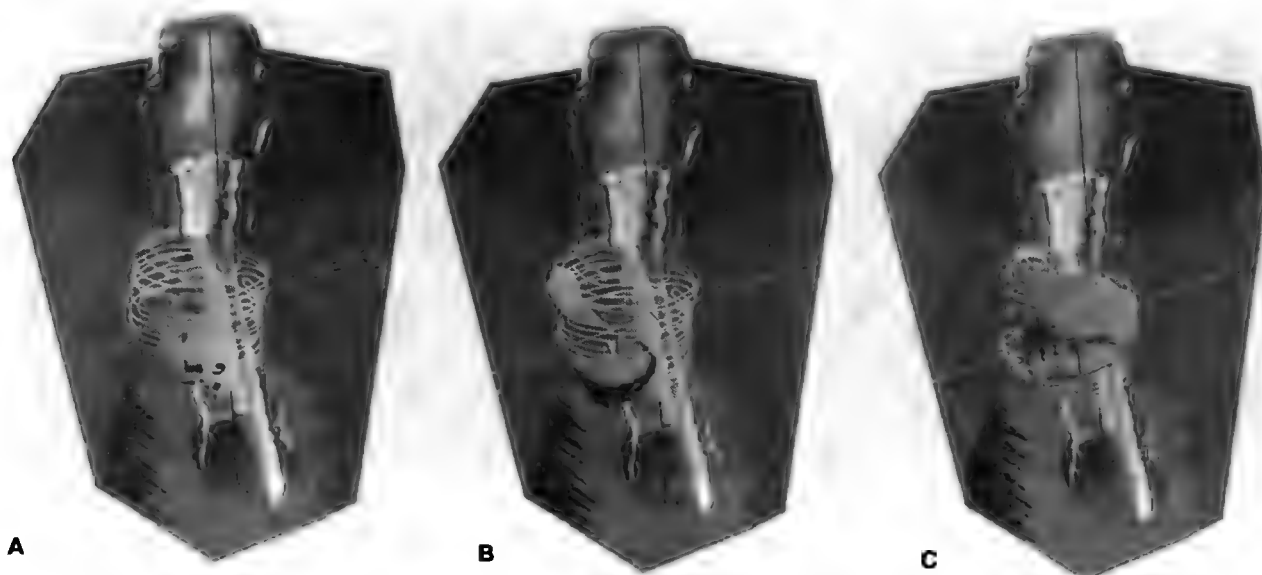


Рис. 3. Компьютерное моделирование затрат энергии и распределения температур с помощью радиочастотного прибора (rf) в области передней конечности собаки с саркомой. **А.** Измерение показателя относительной перфузии было выполнено с использованием контрастного вещества гадолиния для визуализации методом магнитного резонанса. Светло-серая поверхность отображает область наибольшей относительной перфузии. Район опухоли показан очерченными линиями. Эти данные были использованы для моделирования распределения температур, показанного на рис. С внизу. **В.** Оптимальная подача энергии в опухолевую массу от прибора с шестью микроволновыми антеннами в виде шестиугольника, окружающего опухоль. Светло-серый цвет показывает 20%-ный максимальный изоэнергетический контур. **С.** Итоговое распределение температуры, подсчитанное при помощи модели передачи тепла, для оптимальной установки фазы и амплитуды шестиугольного расположения антенн. Светло-серый цвет показывает контур изоэнергии при 42°C. Модели передачи тепла с использованием действительных измеренных данных температуры, полученных во время лечения, для моделирования всего распределения температуры в целом. (Данный рисунок любезно предоставлен доктором Скоттом Клегом. Моделирование было выполнено по экспериментам, проведенным доктором Деборой Прескотт.)

Фаза III исследования гипертермии всего организма с применением доксорубина показала уменьшение реакции при совместном применении с гипертермией всего организма. Эти результаты идут вразрез с известным влиянием гипертермии на токсичность доксорубина *in vitro*. Возможным объяснением отсутствия лечебной пользы может служить изменение распределения препарата в тканях, усиление резистентности к препарату при реакции на тепловой удар и введение одного и более цитокинов или лимфокинов, ускоривших рецидив. Представляют интерес несколько последних исследований, которые выдвигают новое разумное объяснение для получения лечебной пользы от применения гипертермии всего организма в сочетании с химиотерапевтическими препаратами и цитокинами. Например, было доказано на модели опухоли у мыши, что при более низкой температуре и длительной гипертермии всего организма, возможно, в сочетании с альфа-фактором опухолевого некроза (TNF- α) обеспечивается гораздо большая безопасность. Кроме того, некоторое количество цитокинов выделяется при гипертермии всего организма, что может оказать благоприятное действие для защиты здоровых тканей. Необходимы и оправданы дополнительные исследования в данной области.

НЕДАВНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИИ ГИПЕРТЕРМИИ

В данном отрывке речь пойдет о недавних разработках в области биологии гипертермии, связанных с клиничес-

ким применением гипертермии. Есть много замечательных разработок, касающихся изучения реакции на стресс, и нет сомнения в том, что использование гипертермии в качестве средства, вызывающего стресс клеток, было полезным для подобных исследований. Ограниченные рамки этой статьи не позволяют привести здесь краткого изложения данной работы.

Действие гипертермии на оксигенацию опухолей

Традиционно считалось, что гипертермия вызывала сосудистое повреждение опухолей, и этого действия следовало избегать при применении облучения в сочетании с гипертермией. Однако в большинстве ранних работ речь шла о термальных дозах, которые превышали те, что достигались клиническим путем. В дальнейшем исследования опухолей, проводимые на людях, показали, что сосудистая сеть опухолей у людей более устойчива к термальному повреждению, чем у грызунов. Было признано, что гипертермия действительно способна вызывать реоксигенацию тканей, степень которой зависит от уровня достигнутой цитотоксичности. Дальнейшее увеличение реоксигенации может быть достигнуто путем введения карбогена к лечению гипертермией.

У людей с саркомой мягких тканей, которую лечили терморентгенотерапией, отсутствуют данные реоксигенации после одной недели лучевой терапии, применяемой до гипертермии, но один сеанс лечения гипертермией приводил к заметной реоксигенации через 24–48 часов после лечения гипертермией. При возникновении

реоксигенации она непосредственно связана со степенью некроза в момент хирургической резекции (Brizel *et al.*, 1996). Данное действие, однако, не отмечается при всех опухолях, поэтому необходимы дальнейшие исследования для определения его причины и обстоятельств, при которых его можно ожидать. Во всяком случае, реоксигенация может быть еще одним средством, с помощью которого гипертермия усиливает цитотоксичность лучевой терапии.

Увеличение доставки препаратов, моноклональных антител, липосом и вирусной инфекции при гипертермии

Много лет назад было установлено, что гипертермия может использоваться для увеличения цитотоксичности и изменения резистентности к химиотерапевтическим препаратам. Такое действие, в частности, вызывается увеличением потребления препарата клетками. Было доказано, что гипертермия также дает дополнительные преимущества в отношении доставки препарата, в особенности если препараты или их носители имеют сравнительно большие размеры (большие или равные макромолекулярным размерам). Например, в нескольких исследованиях было доказано, что применение гипертермии способно увеличить доставку моноклональных антител в опухоли, что приводило к улучшению антиопухолевого действия (Hauck *et al.*, 1995). Также было доказано, что гипертермия увеличивает доставку препаратов и противоопухолевое действие при использовании препаратосодержащих липосом по сравнению с использованием свободных или инкапсулированных в липосомах препаратов, вводимых при условиях нормальной температуры. Работа, проведенная в лаборатории автора, свидетельствует о том, что выход липосом из сосудов в ткани увеличивается в 40–50 раз по сравнению с лечением при нормальной температуре (Gaber *et al.*, 1996; рис. 4). В отличие от этого применение гипертермии не увеличивает потребления препарата тканями, когда он вводится в свободной форме. Таким образом, применение гипертермии является многообещающим средством увеличения доставки новейших противоопухолевых терапевтических препаратов. Данный подход может привести к значительному улучшению (на 1–2 порядка в доставке препарата по сравнению с тем, что было при введении свободного препарата). В будущем подобный подход также будет использоваться в качестве средства улучшения селективной доставки генной терапии.

Модификация потока крови в опухолях и микросреда

Существуют также новые многообещающие методы усиления цитотоксического действия гипертермии, в которых делается акцент на временном ослаблении внутриклеточного pH. Известно, что острое внутриклеточное окисление может привести к активизации гипертермической цитотоксичности. Однако трудно найти безопасный способ получения этого действия *in vivo*. В прежних исследованиях изучалась доступность использования гипергликемии для получения окисления. Логическое обоснование данного метода состоит в том, что чрезмерное количество глюкозы приводит к увеличению анаэробного метаболизма и накоплению молочной кислоты.

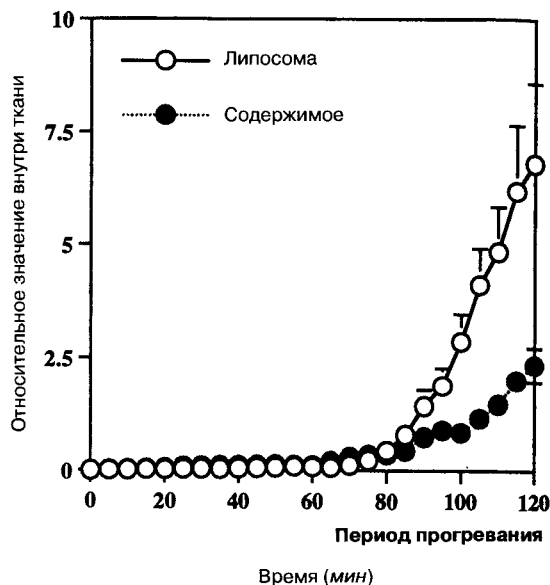


Рис. 4. Количественное флуоресцентное измерение выхода липосом из сосудистой сети опухоли в ткани при нормальной температуре (в первые 60 минут) и гипертермии (42°C в последние 60 минут). Общее количество вытекшей жидкости из сосудов после прогревания в среднем в 40 раз превышает количество жидкости, вытекшей за 60 минут при нормальной температуре. Содержимое (доксорубин) самогасится внутри липосомы, но выделяется при прогревании, что доказывает накопление флуоресцентного сигнала за время вторых 60 минут. Эти конкретные липосомы проявляли термальную чувствительность при 42°C. (Взято из работы Gaber MH, Wu NZ, Hong K, *et al*: Thermosensitive liposomes: Extravasation and release of contents in tumor microvascular networks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1177–1187, 1996, с разрешения.)

Однако тщательные исследования на грызунах, которым глюкоза вводилась внутривенно, показали, что окисление опухолей, возможно, явилось результатом понижения кровяного давления и перфузии опухолей. Такое действие создавалось повышением осмотического давления внутри брюшной полости, что приводило к гиповолемии, а также к изменениям реологии эритроцитов. Более современные исследования показали возможность вызыва гипергликемии внутривенным путем, что позволяло добиться окисления опухоли без падения кровяного давления. Исследования орального введения глюкозы у человека показали адекватное окисление у некоторых пациентов, но полученные результаты были неустойчивыми. Парентеральное введение глюкозы собакам с саркомами мягких тканей не приводило к уменьшению внутриклеточного pH в опухоли.

Сонг (Song) с коллегами доказали, что ингибиторы насосов ионов водорода могут привести к внутриклеточному окислению с усилением цитотоксичности *in vivo* и задержке роста опухоли в сочетании с гипертермией. Также возможно, что внутриклеточного окисления можно достигнуть путем использования вазоактивных препаратов, поскольку такие препараты часто вызывают уменьшение потока крови в опухоли. Однако для успешного

применения этих препаратов потребуются найти такой из них, который не будет сильно уменьшать кровяное давление для достижения желаемого результата. В настоящее время в процессе разработки находятся дополнительные методы исследования других вазоактивных препаратов, поскольку определение эффективного препарата также может помочь в увеличении температуры при гипертермии в результате уменьшения способности передачи тепла. В конечном итоге уменьшение внутриклеточного pH может потребовать сочетания всех трех вышеуказанных методов для достижения желаемого эффекта. Результаты исследований в данной области научных изысканий имеют важное значение для других видов лечения рака, в том числе для применения некоторых химиотерапевтических препаратов, внутриклеточный прием которых модифицируется в результате изменений, которые оказывает градиент pH на клеточную мембрану.

Литература

- Brizel DM, Scully SP, Harrelson JM, et al: Radiation therapy and hyperthermia improve the oxygenation of human soft tissue sarcomas. *Cancer Res* 56:5347, 1996. *Hyperthermia improves oxygenation of soft tissue sarcomas, which results in an improved anti-tumor effect.*
- Dewhirst MW, Griffin TW, Smith AR, et al: Intersociety Council on Radiation Oncology essay on the introduction of new medical treatments into practice. *J Natl Cancer Inst* 85:951, 1993. *This paper reviews the scientific and economic constraints on the development of new technology for cancer therapy.*
- Gaber MH, Wu NZ, Hong K, et al: Thermosensitive liposomes: Extravasation and release of contents in tumor micro vascular networks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:1177, 1996. *Hyperthermia greatly enhances the delivery of liposomes to target tissue as well as the release of contents.*
- Hauck ML, Zalutsky MR, Dewhirst MW: Enhancement of radiolabeled monoclonal antibody uptake in tumors with local hyperthermia. In: Torchilin VP, ed: *Handbook of Targeted Delivery of Imaging Agents*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995, p 335. *Reviews rationale and issues related to the enhancement of antibody delivery to tumors with hyperthermia.*
- Kapp DS, Cox RS: Thermal treatment parameters are most predictive of outcome in patients with single tumor nodules per treatment field in recurrent adenocarcinoma of the breast [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:887, 1995. *This paper shows the relationships between thermal doses achieved and response rates and duration of local control of chest wall recurrences of breast cancer treated with hyperthermia and radiation.*
- Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA, et al: Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: Implications for thermal goals of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:289, 1993.
- Overgaard J, Gonzalez D, Hulshof MCCM, et al: Randomised trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma. *Lancet* 345:540, 1995. *This paper reports the first positive phase III trial in humans, comparing radiation therapy alone to radiation therapy plus hyperthermia for the treatment of malignant melanoma.*
- Page RL, Thrall DE: Therapeutic hyperthermia: Contribution from clinical studies in dogs with spontaneous neoplasia. *In Vivo* 8:851, 1994. *This paper reviews the scientific contributions that studies in dogs have made to the overall progress in therapeutic hyperthermia.*
- Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC: *Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy*, vol 1, Biology, Physiology, and Physics; vol 2, Clinical Applications. New York: Springer-Verlag, 1995 and 1996. *A recent two-volume set that reviews all aspects of hyperthermia, including basic biologic concepts, physical methods of application, and clinical trial results.*
- Sneed PK, Stauffer PR, McDermott MW, et al: Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost $\pm$ hyperthermia for glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:287, 1998.
- Song CW, Lyons JC, Makepeace CM, et al: Effects of HMA, an analog of amiloride, on the thermosensitivity of tumors in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30:133, 1994.
- Thrall DE, Prescott DM, Samulski TV, et al: Radiation plus local hyperthermia versus radiation plus the combination of local and whole-body hyperthermia in canine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34:1087, 1996. *This paper demonstrates the lack of enhancement of the hyperthermia effect when whole body hyperthermia is added to local hyperthermia, in combination with radiation therapy, for the treatment of canine soft tissue sarcomas.*
- Vernon CC, Hand JW, Field SB, et al: Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: Results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 35:731, 1996. *This paper reports positive phase III trial results for hyperthermia plus radiation therapy in the treatment of chest wall recurrences of breast cancer.*

Генная противораковая терапия

РОБИН Э. ЭЛМСЛИ
СТИВЕН В. ДОУ

В последнее время генная терапия стала предметом оживленных дебатов, частично из-за чрезмерных требований, выдвигаемых ранними сторонниками генной терапии. В разгаре этих продолжающихся дебатов генная терапия быстро проникла в клинические испытания. Почти все испытания в генной терапии, проводимые на людях в настоящее время, посвящены лечению рака,

главным образом из-за того, что наиболее впечатляющие успехи экспериментальной генной терапии связаны с исследованиями генной терапии рака. Цель данной статьи заключается в обзоре настоящего положения генной терапии рака, с клинической оценкой ее методов и возможных преимуществ и недостатков каждого из них. Кроме того, также рассматриваются предваритель-

Таблица 1. Методы лечения рака

Суицидная генная терапия
Вирус простого герпеса – тимидин киназа (HSV-tk)
Цитозин деаминаза
Цитохром Р-450
Генетическая иммунотерапия
Цитокины
Костимулирующие молекулы
Генная терапия подавления опухоли
p53
Ген ретинобластомы
p21
BCL- χ_s
Генная терапия, устойчивая к лекарственным препаратам
MDR1
Дигидрофолат редуктазы
Глютацион-S-трансфераза
O ⁶ -метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза

ные результаты генной терапии рака, проводимой на собаках и кошках.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

В настоящее время в генной терапии существует четыре общих метода лечения рака (таблица 1). Сюда входят суицидная генная терапия, генетическая иммунотерапия, генная терапия подавления опухоли и введение генов, резистентных к лекарственным препаратам.

Суицидная генная терапия

Суицидная генная терапия заключается в трансфекции раковых клеток с помощью гена, продукт протеина которого трансформирует неактивное пролекарство в сложное соединение, токсичное по отношению к трансфектируемой раковой клетке. Лучшим примером этого метода генной терапии является система гена тимидин киназы против вируса простого герпеса (HSV-tk). Опухолевые клетки, трансфектированные геном HSV-tk, становятся чувствительными к цитотоксичному действию ганцикловира. *Culver* с коллегами (1992) установили, что у 11 из 14 крыс с глиомой, которых лечили ганцикловиrom, наступила полная ремиссия после того, как в их опухоли вводили HSV-tk ретровирусные векторные трансфектируемые фибробласты. Токсичности соседней мозговой ткани не наблюдалось. Регрессия отмечалась в опухолях, содержащих до 10% HSV-tk-трансфектированных раковых клеток. Видимо, такое «наблюдательное» действие было вызвано иммунными клетками пациентов, выделяющими цитокины, такими как интерлейкин-1 (IL-1), и альфа-фактором клеточного некроза (TNF- α). Этот HSV-tk ген в настоящее время проходит клиническое исследование на людях для лечения рака яичников. Полная ремиссия была достигнута у 2 из 14 пациентов с запущенной формой рака яичников. Также в процессе разработки находятся исследования, проводимые на людях, по применению данного суицидного гена для лечения опухолей мозга, а у крыс пока достигнута 10%-ная степень ремиссии.

При суицидной генной терапии полезное действие оказывает цитозин деаминаза, так как она трансформирует нетоксичный 5-флуороцитозин (5-FC) в токсичный 5-флуороцил (5-FU). 5-FU преобразуется в 5-флуороцил монофосфат и 5-флуороцил трифосфат, которые блокируют тимидилат синтетазу и транскрипцию мРНК соот-

ветственно. У мышей с раком толстой кишки, трансфектированным цитозин деаминазой, и фибросаркомой наблюдалось значительное подавление опухоли после лечения 5-FC.

Другими многообещающими генами при суицидной генной терапии являются фермент цитохром Р-450 и гены дезоксицитидин киназы. У опухолевых клеток, трансфектируемых этими генами, значительно повышается чувствительность к алкилирующим препаратам (циклофосфамиду и ифосфамиду) и цитозин арабинозиду соответственно.

Генетическая иммунотерапия

Генетическая иммунотерапия для лечения опухолей преследует три цели: (1) она притягивает Т-клетки, макрофаги и дендриты клетки на участок расположения опухоли; (2) помогает распознать специфические для данной опухоли антигены и способствует активации клеток иммунного эффектора и (3) вызывает системный противоопухолевый иммунитет. В случаях, когда невозможно полное уничтожение опухоли, необходим длительный противоопухолевый иммунитет, вырабатываемый клетками иммунной памяти, для обнаружения и уничтожения вновь образующихся метастатических опухолевых клеток и для длительного наблюдения за ростом основной опухоли.

Роль костимуляции в отторжении опухоли. Особая важность взаимодействия CD-28-B7 и CD28 костимулирующего сигнала в активации Т-клеток и отторжении опухоли была подтверждена экспериментами *in vivo*. При отсутствии костимулирующего сигнала, доставленного соединением B7 с CD28, вызываемого Т-клеточным рецептором, узнавание пептид МНС-комплекса приводит к Т-клеточной анергии (невосприимчивости), препятствуя как выработке IL-2, так и восприимчивости к IL-4. Предположительно индукция Т-клеточной анергии является одним из механизмов, с помощью которого злокачественные клетки уклоняются от распознавания иммунной системой. Анергического состояния можно избежать либо путем костимуляции с B7, либо большими дозами IL-2, что приводит к постепенному восстановлению активного, восприимчивого состояния. Некоторые исследования на мышах показали, что B7-трансфектированные меланомы отторгались, в то время как B7-негативные опухоли прогрессировали. Экспрессия B7-трансфектированными клетками меланомы давала костимулирующий сигнал своему контррецептору CD28, вызывая экспрессию IL-2, рост Т-лимфоцитов и клональное расширение, что приводило к CD8+-опосредованному уничтожению опухолевых клеток. B7 и другие костимулирующие молекулы также требовались для участия природных клеток-киллеров (NK) в отторжении опухоли.

На мышах было проведено исследование влияния B7-трансфекции на онкогенность нескольких опухолевых клеточных линий. B7-трансфекция сравнительно иммуногенных опухолевых клеточных линий, таких как RMA, E6B2, P815, EL4 и K1735, препятствовала образованию опухолей и защищала от последующих проблем, связанных с дикими (не мутантного типа), нетрансфектированными опухолями. В настоящее время в стадии разработок находятся клинические испытания на людях

с целью установить, будет ли вакцинация B7-трансфектированных клеток меланомы, взятых у той же особи после облучения, стимулировать системный противоопухолевый иммунитет.

Также была изучена трансфекция опухолевых клеточных линий в сочетании с B7 и IL-2 генами. Экспрессия B7 и IL-2 генов в клеточную линию фибросаркомы CMS5 вызывает отторжение опухолей у мышей, в то время как экспрессия одного из этих генов ведет к быстрому образованию опухолей. Кроме того, экспрессия только одного B7 или IL-2 оказывает незначительное действие на онкогенность клеточной линии аденокарциномы со слабой иммуногенностью NC, в то время как комбинированная экспрессия B7 и IL-2 вызывает мощную противоопухолевую реакцию, в том числе отторжение укоренившихся опухолей. Усиление противоопухолевой реакции, наблюдаемое при комбинированной экспрессии B7 и IL-2, может быть следствием отмены анергии. Проведенные ранее исследования показали, что высокая степень экспрессии IL-2 может препятствовать началу анергии и повернуть вспять уже имеющуюся анергию. Выделение IL-2 опухолевыми клетками также помогает преодолеть нарушение трансдукции сигнала, часто наблюдаемое у Т-лимфоцитов, взятых у мышей, страдающих опухолями. Эти данные подчеркивают важность исследований по оценке терапевтической значимости комбинированной экспрессии костимулирующих генов вместе с иммуномодуляторными цитокинными генами.

Цитокины. Гены цитокинов применялись в экспериментах по вакцинации опухолевых клеток для повышения противоопухолевого иммунитета. В экспериментах с вакциной из опухолевых клеток производилась трансфекция этих клеток *in vitro* наряду с переносчиком инфекции, выделяющим представляющий интерес цитокинный ген. Трансфектируемые опухолевые клетки облучались, чтобы предупредить продолжительное их деление, но опухолевые клетки могут продолжать образовывать цитокины еще в течение нескольких дней, пока не погибнут. Эти трансфектированные облученные опухолевые клетки затем вводили в мышей. Через несколько недель после вакцинации опухоли мышам вводились дикие (не мутантного типа, не трансфектированные и необлученные) опухолевые клетки, чтобы можно было оценить образование иммунитета, специфического для данной опухоли. Наиболее впечатляющие результаты были получены с опухолевыми клетками, трансфектируемыми при помощи гранулоцит-макрофагного колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IL-2, IL-4, IL-6 и IL-12.

Эксперименты, построенные на лечении уже укоренившихся опухолей, обеспечивают более строгую, клинически более важную оценку генной терапии рака, чем эксперименты с применением вакцинации. Мышам вводились «дикие» (немутантного типа, не модифицированные) опухолевые клетки, которым затем позволялось расти до тех пор, пока не образовывалась опухоль умеренных размеров (от 7 до 14 дней). После этого мышам вводилась вакцина, содержащая опухолевые клетки, для оценки действия вакцины на регрессию опухоли. При данных условиях некоторые цитокинные гены проявляли эффективность против небольших укоренившихся опухолей, в том числе IL-2, IL-4, IL-6, IL-12 и GM-CSF.

Ни один из этих цитокинов не проявил свою эффективность против большой опухоли, что вызывает некоторые сомнения относительно конечной пользы данного конкретного вида генной терапии для лечения рака у человека с большими опухолями. Причиной отсутствия эффективности против больших опухолей, возможно, являлся недостаточно мощный противоопухолевый иммунитет, неспособность эффекторных клеток продвигаться в незначительно оснащенные сосудами, громоздкие опухоли или неспособность большой растущей опухоли преодолеть высокую степень периферической иммунной толерантности. В некоторых случаях отсутствие эффективности может быть связано с кинетикой роста опухоли. При многих опухолях у мышей, вызываемых экспериментальным путем, быстрый рост опухоли просто опережает развитие иммунной реакции. Поэтому циторедукция громоздких опухолей может оказаться полезной, если ее провести до начала цитокинной генной терапии.

В исследовании, проведенном Метали (*Mehitali*) с коллегами (1996), производилась оценка экзогенных клеток почеч зеленой мартишки («веро-клеток»), трансфектированных вместе с человеческим IL-2-геном для лечения злокачественной меланомы собак и фибросаркомы кошек. Животных сначала лечили хирургическим путем и с помощью лучевой терапии, чтобы уменьшить размеры опухоли до микроскопического заболевания. Затем пациентам наугад делали повторные инъекции веро-клеток, трансфектированных вместе с человеческим IL-2 ДНК, или не проводили дальнейшего лечения. Через 16 месяцев после лечения у 69% контрольных кошек возник рецидив фибросаркомы, в отличие от 31% в группе, где вводились веро-клетки. Через 12 месяцев после лечения 6% контрольных собак все еще были живы, по сравнению с 37% из группы с веро-клетками.

При введении экзогенных трансфектированных клеток вместе с человеческим IL-2 в место расположения опухоли вызывалась воспалительная реакция против инородных клеток, и местная экспрессия IL-2 усиливала воспалительную реакцию. Результат, очевидно, был следствием активации NK-клеток. В настоящее время в Швеции и во Франции в стадии разработок находится фаза I испытаний, проводимых на людях, для оценки этого метода генной терапии для лечения рака.

Гены, кодирующие цитокины, также могут вводиться *in vivo* непосредственно в опухоль с использованием одной из нескольких систем доставки, включая липосомы, синтетические конъюгаты, аденовирусные векторы и генную пушку. Преимуществом данного метода является то, что экспрессия представляющего интерес иммуностимулирующего гена производится непосредственно в окружение опухоли, благодаря чему нет необходимости устанавливать опухолевые клеточные линии и производить трансфекцию опухолевых клеток *in vitro*. Для вызывания противоопухолевого эффекта обычно необходимо многократное введение цитокинного гена. Было доказано, что осуществленная с помощью генной пушки доставка IL-2 ДНК в укоренившиеся кожные опухоли у мышей вызывала полную регрессию опухолей (RENCA-карцинома, L5178Y-лимфома), частичную регрессию опухолей (MethA-саркома, SA-1-саркома) или уменьшение роста опухолей (P815-мастоцитомы, B16-меланома). Это выдающиеся результаты, поскольку впервые было доказано,

что инъекция ДНК вызывает устойчивую регрессию укorenившихся опухолей у мышей. В добавление к регрессии опухолей у принимавших лечение мышей развивался системный противоопухолевый иммунитет, что приводило к отсрочке начала метастаз, и у большинства мышей увеличилась продолжительность жизни.

Elmslie с коллегами (1995) сообщил о предварительных результатах лечения собак с оральной злокачественной меланомой, которым вводили серии внутриопухолевых инъекций плазмиды ДНК в комплексе с формулой катионных липидов. Злокачественная меланома у собак является крайне активным раковым заболеванием. Активное хирургическое вмешательство увеличивает продолжительность жизни у собак с небольшими опухолями (диаметром < 2 см), в то время большинство собак с обширными опухолями во время диагностики становятся жертвами метастаз в лимфатических узлах и легочных метастаз в течение 6 месяцев лечения. Лучевая терапия бывает паллиативной для собак с запущенной формой опухоли. Химиотерапия не дала значительного успеха в лечении меланомы у собак.

Во время генетических иммунотерапевтических исследований меланомы, проводимых на собаках, два иммуностимулирующих гена применялись в комбинации: бактериальный суперантигенный ген (*Staphylococcus* энтеротоксин В; SEB) плюс цитокинный ген (или GM-CSF или IL-2). SEB является мощным активатором CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов и способствует выделению лимфоцитов из нескольких цитокинов, включая интерферон-гамма (IFN- γ), TNF- α , IL-2 и IL-12. SEB-активированные лимфоциты также развивают сильную противоопухолевую цитолитическую активность и могут вызвать регрессию опухоли при переносе на страдающих опухолью мышей. В исследованиях, проводимых на собаках, цитокинный ген увеличивал противоопухолевое действие, вызванное суперантигенным геном. Лечение животных производилось внутриопухолевыми инъекциями плазмиды ДНК в комплексе с катионными липидами два раза в месяц, всего 12 и более сеансов лечения.

Производилась оценка пациентов на вызванную лечением токсичность, реакции на опухоль и продолжительность жизни. Бактериальные суперантигены представляют собой чрезвычайно мощные молекулы, и даже очень низкие их концентрации (до 1 мг) способны вызывать токсичный шоковый синдром у людей и других млекопитающих, включая собак. Однако побочные эффекты наблюдались лишь у 50 собак, которых лечили внутриопухолевыми инъекциями суперантигена плюс цитокином ДНК. Такое отсутствие токсичности, вероятнее всего, объясняется тем, что местная выработка суперантигенов в опухолевых тканях была достаточной для того, чтобы вызвать местные Т-клеточные реакции, но не достаточна для вызывания системной токсичности.

Лечение внутриклеточным SEB и цитокинами давало большой процент реакции опухолей у животных, подвергшихся лечению. Степень реакции (полная или частичная ремиссия) составляла 45% у собак с III стадией опухолей (метастазы лимфоузлов). Биопсия опухолей, производимая после инъекции ДНК и оцениваемая по иммуногистохимическому анализу, показала значительный инфильтрат CD4+ и CD8+ Т-клеток и макрофагов. Таким образом, местная реакция суперантигена и цито-

кинных генов была достаточной для притягивания Т-клеток и макрофагов в местное окружение опухоли и активации их. Предварительные исследования также выявили очевидность Т-клеточной активации в осушении лимфоузлов у принимавших лечение собак.

Пролеченные собаки также подвергались оценке на наличие системной противоопухолевой реакции. Степень противоопухолевой цитотоксичной Т-лимфоцитарной активности в периферической крови у пролеченных животных на стадии III была высокой по сравнению с теми же данными у не подвергавшихся лечению или не восприимчивых к нему животных. Еще более важно, что продолжительность жизни у принимавших лечение собак была значительно выше, чем у контрольных животных. Таким образом, непосредственная внутриопухолевая экспрессия мощных иммуностимулирующих генов позволяла не только обеспечивать местный контроль над опухолью у собак со спонтанной и высоко злокачественной опухолью, но также системные противоопухолевые реакции. Можно ожидать, что прогресс в генной инженерии в дальнейшем улучшит реакцию на этот вид генетической иммунотерапии.

Противоопухолевая супрессорная генная терапия

Противоопухолевый ген-супрессор p53 является важным отрицательным регулятором деления клеток. Синтез p53-протеина обычно сопровождается последующим расщеплением ДНК. P53-протеин, в свою очередь, сопровождается образованием p21, который препятствует репликации ДНК путем связывания с растущим клеточным ядерным антигеном. p21-протеин также препятствует фосфорилированию гена ретинобластомы, который затем, в свою очередь, способен изолировать факторы транскрипции, регулирующие рост клеток, таким образом поддерживая клетку в состоянии покоя. Комбинированные действия этих двух противоопухолевых генов-супрессоров могут предотвратить рост клеток и осуществлять контроль над клеточным циклом. Многие опухоли вызываются инактивирующими мутациями в p53-гене, что ведет к неконтролируемому росту клеток. Поэтому замена мутированного p53-гена функциональным геном явилась одним из генетических подходов к лечению рака.

Lesoon-Wood с коллегами (1995) добился заметной регрессии трансплантированных экзогенных карцином груди у голых мышей после системного введения p53-липосомного комплекса. Клинические испытания на людях с гепатоклеточной карциномой дали обнадеживающие начальные результаты, при этом у одного из восьми пациентов наблюдалась заметная регрессия опухоли. У одного из девяти пациентов с раком легких была достигнута полная ремиссия после p53-генной терапии *in vivo*.

Генная терапия, устойчивая к лекарственным препаратам

Для облегчения введения больших доз химиотерапии гены, устойчивые к лекарственным препаратам, вводят в гемопоэтические клетки пациента, чтобы уменьшить их чувствительность к действию химиотерапевтических препаратов. Этот вид терапии позволяет применять повышенные дозы цитотоксических препаратов без сопровождающего действия миелосупрессии. Гемопоэтические клетки, трансфектированные *ex vivo* с резистентным

геном 1 ко многим препаратам (MDR1), показали повышенную резистентность к широкому диапазону химиотерапевтических препаратов, включая паклитаксель, винка-алкалоиды, эпиподифиллотоксины и антрациклины. Трансфекция геном дигидрофолата редуктазы (DHFR) и геном O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы защищает клетки от антифолатных препаратов, таких как препараты метотрексата и нитрозомочевины (например, кармустин) соответственно. В стадии разработок находятся клинические испытания, проводимые на людях, по исследованию действия трансфекции вместе с MDR1-геном, но предварительные результаты пока отсутствуют.

МЕТОДЫ ДОСТАВКИ ГЕНОВ

Идеальная система доставки генов должна эффективно вводить интересующий ген почти в 100% заданных клеток, вызывая эффективную и длительную экспрессию генов, и осуществлять это с помощью системы доставки генов, которая является нетоксичной и прибыльной. Хотя оптимальная система доставки генов пока несовершенна, были разработаны многие методы переноса и экспрессии генов для применения *in vivo* и *in vitro* (таблица 2). Каждая система имеет свои преимущества и недостатки, которые следует учитывать, планируя метод генной терапии для лечения рака.

Ретровирусные векторы. Ретровирусные векторы представляют собой структуры переноса генов, которые используют механизм репликации и интеграции ретровирусов для эффективной инсерции генов в хромосомы клеток пациента. Способность ретровирусных векторов осуществлять инсерцию интересующего гена в клеточную хромосому является явным преимуществом ретровирусных векторов перед другими векторами, но это также и возможный риск. После трансдукции клетки ретровирусным вектором все потомки этой клетки будут также содержать трансформированный ген. Однако применение ретровирусных векторов для трансфекции *in vivo* ограничивается их неспособностью объединяться с неделяющимися клетками.

Существует три главные проблемы, связанные с безопасностью клинического применения ретровирусных векторов. Во-первых, степень генной терапии может сильно меняться у разных клеток, в зависимости от конкретного участка провирусной интеграции. Во-вторых, инсерция ретровирусных векторов в хромосомы пациента делается наугад; поэтому существует возможный риск инсерционного мутагенеза. Например, наличие последовательностей ретровирусных векторов может нарушить важные генетические регуляторные последовательности выше или ниже избранного участка цепей ДНК, что приведет либо к некрозу клеток, либо к клеточной трансформации и образованию злокачественного фенотипа. В-третьих, ретровирусные векторы, распространяющиеся *in vitro*, периодически вызывают репликационно-компетентные ретровирусы. Эти репликационно-компетентные вирусы способны интенсивно заражать пациента и размножаться в нем, что во многом напоминает дикий (не мутантного типа) ретровирус. Следовательно, необходимо проводить тщательную проверку вирусной биомассы, чтобы убедиться, что она свободна от

Таблица 2. Методы доставки генов в клетки млекопитающих и возможные применения *in vitro* и *in vivo*

Метод	Применение в генной терапии	
	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Вирусные векторы		
Ретровирусы (MoMuLV, HIV, пенистый вирус)	+	+
Аденовирусы (Ad2, Ad5)	+	+
Аденоассоциированный вирус (депендовирус; AAV-2)	+	+
Вирус простого герпеса (HSV)	+	+
Вирус Эпштейна-Барра (EBV)	+	+
Альфовирусы (вирус Синдбис, лесной вирус Симлики)	+	+
Вирус коровьей оспы	+	+
Парвовирусы	+	+
Невирусные или вирусно-вспомогательные методы		
DEAE-декстран	+	–
Ко-преципитация фосфата кальция	+	–
Электропорация	+	–
Катионные липиды	+	+
Микроинъекция	+	–
Непосредственная инъекция плазмидов ДНК	–	+
Микропроекторная бомбардировка ДНК	+	+
Опосредованный рецепторами эндоцитоз	+	+

DEAE – диэтиламиноэтанол.

репликационно-компетентных вирусов.

В течение ряда лет были опубликованы некоторые подробные обзоры, касающиеся безопасности ретровирусных векторов для генной терапии. Все имеющиеся в настоящее время данные показывают, что риск, связанный с их использованием, очень низок, особенно по сравнению с известной опасностью увеличения числа злокачественных заболеваний у людей после традиционных видов лечения, таких как лучевая терапия, химиотерапия и иммуносупрессия.

Аденовирусные векторы. Способность аденовирусов эффективно заражать неделящиеся клетки повышает возможное использование этой векторной системы для доставки гена *in vivo*. Для использования в генной терапии был разработан аденовирусный генотип, который может удалять определенные области, в том числе E1A область, ответственную за репликацию вируса. Получившиеся в результате модифицированные аденовирусные векторы очень эффективно заражают клетки и могут быть очищены и сконцентрированы до очень высоких титров. И что наиболее важно, в отличие от ретровирусов, аденовирусы способны вводить ДНК в нереплицирующиеся клетки, в которых введенная ДНК остается в эпизомальном положении, таким образом исключая риск инсерционного мутагенеза. Одним из недостатков, связанным с применением аденовирусных векторов, является то, что продолжительность экспрессии у взрослого иммунокомпетентного пациента бывает довольно короткой (1–2 месяца). Более того, до сих пор представляло сложность успешно производить повторное введение аденовируса того же серотипа после первоначального лечения из-за крайней иммуногенности аденовирусных векторов. Другой важной проблемой является то, что эти векторы, несмотря на сильную модификацию, все еще способны реплицироваться и вызывать болезни у человека, которые определенно являются организмами для развития в них аденовирусов.

Непосредственное введение плазмидной ДНК. Внимание привлекли методы введения плазмидной ДНК в ткани *in vivo*. Стимулом для этого метода явились поразительные наблюдения того, что плазмидные экспрессионные векторы с использованием сильных промоторов млекопитающих могли быть выделены в ткани млекопитающих *in vitro*. Техника трансфекции плазмидного гена дает значительные преимущества над доставкой опосредованного вирусами гена на основе биологической безопасности и уменьшения векторной иммуногенности. Главный недостаток заключается в сравнительно низкой эффективности данного метода по сравнению с вирусной доставкой гена. В настоящее время существует три основных метода введения плазмидной ДНК в клетки млекопитающих *in vitro*. Эти методы следующие.

Генная пушка (перенос гена посредством частиц). Частицы серебра или золота субмикронного размера в ДНК-оболочке ускоряются до высоких скоростей так называемой генной пушкой, бомбардирующей заданную клетку или ткань. Перенос и экспрессия генов высокоэффективны *in vitro*, и доступность этого была продемонстрирована для широкого разнообразия клеток и органов. Данный метод доставки генов является нетоксичным и прекрасно подходит для доставки гена *in vitro* в поверхностные ткани, такие как кожа. Главными недостатками являются неспособность трансфектировать на глубине нескольких микронов, необходимость громоздкого оборудования и расходы, связанные с применением серебряных и золотых частиц.

Перенос гена посредством липидов. Плазмидная ДНК может применяться в комплексе с поликатионными липидами, основываясь на взаимодействии зарядов, после чего липидные ДНК-комплексы могут вводиться *in vivo* несколькими различными путями. Липидная молекула сливается с клеточной мембраной, вводя плазмидную ДНК в клетку, которая затем перемещается к ядру, где имеет место транскрипция. Векторы плазмидной экспрессии поддерживаются в экстрахромосомальном положении и не сливаются с клеточной хромосомой организма. Эта черта векторов плазмидной экспрессии устраняет заботу о безопасности, связанную с применением ретровирусных векторов. Благодаря модификации состава липидов ДНК может доставляться в респираторный эпителий в виде аэрозолей или в различные внутренние органы (особенно легочные ткани) после внутривенной инъекции. Специфические органы (и опухоли) также могут трансфектироваться непосредственной инъ-

екцией внутрь органа (внутри опухоли) липидных ДНК-комплексов. Обычно требуется многократное введение по причине кратковременной экспрессии ДНК и уменьшения эффективности трансфекции по сравнению с другими системами доставки. Эта система хорошо приспособлена для введения *in vivo* благодаря сравнительно низкой стоимости и малой токсичности. Авторы продемонстрировали клиническую пользу непосредственной внутриопухолевой инъекции ДНК собакам со злокачественной меланомой (см. ранее).

Синтетические конъюгаты. Одним из факторов, ограничивающих эффективность генного переноса *in vitro* плазмидной ДНК, является сильная лизосомальная деградация ДНК после вхождения в клетку. Деградация ДНК можно частично избежать путем соединения ДНК с катионным полипептидом, таким как полилизин. Эти соединения усиливают эффективность переноса и экспрессии ДНК, но не продолжительность экспрессии. Благодаря связыванию протеина на поверхности клеток посредством полилизинного соединения с «голой» ДНК, поглощение плазмидной ДНК может быть направлено к заданным клеткам с экспрессией релевантного рецептора. Хотя данный метод доставки генов является многообещающим для попадания в нужные ткани, эффективность такого подхода *in vitro* все еще подлежит выяснению.

Литература

- Culver KW, Ram Z, Wallbridge S, et al: In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science* 256: 1550, 1992.
- Dow SW, Elmslie RE, Willson AP, et al: In vivo tumor transfection with superantigen plus cytokine genes induces tumor regression and prolongs survival in dogs with malignant melanoma. *J Clin Invest* 101:2406, 1998.
- Elmslie RE, Dow SW: Genetic immunotherapy for cancer. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 12:193, 1997.
- Elmslie RE, Dow SW: Pilot study of intravenous gene delivery for treatment of pulmonary metastatic disease. *Proceedings of the Veterinary Cancer Society, 16th Annual Conference, October 20-23, 1996, Pacific Grove, California*, pp 83.
- Lesoon-Wood LA, Kim WH, Kleinman HK, et al: Systemic gene therapy with p53 reduces growth and metastases of a malignant human breast cancer in nude mice. *Hum Gene Ther* 6:395, 1995.
- Quintin-Colonna F, Devauchelle P, Fradelizi D, et al: Gene therapy of spontaneous canine melanoma and feline fibrosarcoma by intratumoral administration of histoincompatible cells expressing human interleukin-2. *Gene Ther* 3:1104, 1996.
- Roth JA, Cristiano RJ: Gene therapy for cancer: What have we done and where are we going? *J Natl Cancer Inst* 89:21, 1997.

Поствакцинальная фибросаркома у кошек

Мэтти Дж. Хендрик

Имеются некоторые сообщения о наличии устойчивой взаимосвязи между введением вакцин, в особенности против вирусной лейкемии кошек и бешенства и последующего развития сарком у кошек в области вакцинации. Несмотря на то, что такие саркомы встречаются редко, примерно 1 случай на 1000–10000 кошек, которым была сделана вакцинация, эти саркомы отличаются активностью, а также значительной болезненностью и летальностью. Было доказано, что эти опухоли проявляют резистентность к обычным методам лечения, у многих кошек возникают многочисленные рецидивы, и в конце концов их приходится эвтаназировать.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ПОВЕДЕНИЕ

Большинство сарком, возникающих в результате вакцинации, появляется в слое подкожного жира в области лопатки, другие имеют место вдоль дорсальной и латеральной части грудной клетки и боковых частей, а также в мышцах бедер, то есть в менее распространенных участках вакцинации. Обычно опухоли бывают серовато-белого цвета, это плотные, четко очерченные и частично инкапсулированные образования. Большинство опухолей, обнаруженных владельцем животного или ветеринарным врачом, величиной более 4,0 см в диаметре с очагом некроза в центре, который придает им вид пузыря. Часто методом гистологического анализа внутри опухоли выявляются «языки», распространяющиеся от основной массы опухоли вдоль нее. Большинство поствакцинальных сарком представляет собой фибросаркомы, но наблюдались и злокачественные фиброзные гистиоцитомы (также называемые миофибросаркомами или миофибробластическими саркомами), остеосаркомы, хондросаркомы, рабдомиосаркомы, миксосаркомы и липосаркомы.

Гистологический анализ показал, что для большинства вызванных вакциной фибросарком характерна высокая степень ядерного плеоморфизма, нетипичность клеток и многоядерные гигантские клетки. Многие из них, но не все, имеют периферические агрегаты лимфоцитов и макрофагов. У некоторых из них макрофаги содержат глобулярное серо-коричневое вещество, и было доказано, что это алюминий, распространенный адъювант, применяемый в вакцинах для кошек.

В одном ретроспективном исследовании (*Hendrick et al., 1994*) 62% опухолей давали рецидивы после эксцизионной биопсии, многие в течение 6 месяцев. В целом у 22% кошек два, три или четыре раза возникали рецидивы фибросаркомы. Судя по опубликованным данным, метастазы у поствакцинальных сарком встречаются редко. В некоторых онкологических центрах наблюдается странное увеличение количества метастазов, но необходимо завершить дополнительные исследования, чтобы установить точную степень возникновения метастазов в результате вызванной вакциной саркомы.

ПАТОГЕНЕЗ

Судя по морфологическим и иммуногистохимическим данным, вызванные вакциной саркомы возникают из первичных мезенхимальных клеток, которые обладают характеристиками фибробластов и миофибробластов. Точное происхождение миофибробластов противоречиво, но многие считают, что они представляют «временную стадию», через которую проходят фибробласты или некоторые первичные мезенхимальные клетки в процессе заживления раны. Инъекция вакцины обычно вызывает локальную гранулематозную реакцию, которая варьирует по выраженности и продолжительности, в зависимости от вакцины и адъюванта.

Увеличение степени возникновения фибросарком у кошек стало наблюдаться в конце 1980-х годов, вскоре после введения и широкого распространения смертоносных, содержащих алюминий вакцин против бешенства и вируса лейкемии кошек, которые раньше не применялись для кошек. *Масу, 1996* нашел документальное подтверждение тому, что эти вакцины систематически вызывали у кошек осязаемые воспалительные опухоли в области инъекции. Предположительно поствакцинальные саркомы могут возникать в результате несоответствующих или сверхсильных воспалительных или иммунологических реакций, связанных с наличием компонентов вакцины в области вакцинации, которые приводили к неконтролируемому росту фибробластов и миофибробластов. Хотя вирус лейкемии кошек (ВЛК) и вирус саркомы кошек (ВСК) вызывают многие заболевания и новообразования у кошек, эти вирусы, очевидно, не играют важной роли в патогенезе поствакцинальных сарком (*Ellis et al., 1996*).

Проекты исследований, проводящихся в лаборатории автора и других ученых, сосредоточены на факторах роста и онкогенах как возможных участниках в этой трансформации новообразований. Многие исследования и опыты, проведенные на животных, поддерживают гипотезу о том, что факторы роста способствуют трансформации новообразований. Было доказано, что большой процент опухолей у людей обладает рецепторами для факторов роста, которые они сами образуют необычным или автономным образом. При помощи иммуногистохимических методов автор и его коллеги документально подтвердили это явление под названием *аутокринная стимуляция* при поствакцинальных саркомах у кошек. Кроме того, различные онкогенные продукты бывают гомологичными к факторам роста их рецепторам или к другим компонентам, принимающим участие в сигнале трансдукции в клетке, вызванном фактором роста. Было доказано, что повышенная экспрессия онкогенов и их здоровых копий, протогенов, ведет к неопластической трансформации клеток. Протоонкоген *c-jun*, который кодирует транскрипционный протеин, участвующий в росте в клетках и онкогенезе *in vitro*, выделен в повышенном количестве в поствакцинальных саркомах у кошек. И последнее: нарушение регуляции p53, опухолевого протеи-

на-супрессора, характерно для многих фибросарком у кошек, в том числе для тех, которые связаны с вакцинацией (Helfand et al., 1995). Ясно, что различия между геном организма пациента и изменениями в онкогене и экспрессией фактора роста играют роль в патогенезе этих опухолей и должны занять центральное место в будущих исследованиях.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, вызванные вакциной саркомы являются активными опухолями, которые часто дают рецидивы. Хирургическое удаление как наиболее распространенный метод лечения давало менее чем удовлетворительные результаты, со степенью рецидивов 62%. В некоторых случаях неудачи были следствием неполного удаления во время первой операции. Следует подчеркнуть: несмотря на то, что данная опухоль подвергается тщательной проверке для надлежащего описания, от опухоли простираются практически неразличимые небольшие «щупальца» неопластических клеток. Поэтому необходимо проводить обширное иссечение во всех направлениях, которое в некоторых случаях включает частичное удаление лопатки или эпаксиальных мышц и дорсальных цервикальных отростков позвонков. Также следует подумать об ампутации пораженной конечности. В одном исследовании, в котором производилось сравнение одной операции и операции в сочетании с лучевой терапией (Davidson et al., 1997), было доказано, что после полного хирургического иссечения поствакцинальных опухолей с низким потенциалом средней временной интервал без опухоли составлял 16 месяцев, при этом продолжительность жизни была более двух лет. У животных, которые подвергались лучевой терапии, средний временной интервал без опухоли и продолжительность жизни сокращались (соответственно 4,5 и 9 месяцев). Но во всех случаях попытки лучевой терапии предпринимались гораздо позже в ходе лечения заболевания, после одной или более предшествующих операций. Результаты другого исследования (Cronin et al., 1998) показывают, что у кошек, подвергавшихся лучевой терапии до хирургического иссечения опухолей, достигалась меньшая степень рецидивов и увеличивался временной интервал без заболевания; однако необходимы дальнейшие перспективные контролируемые исследования. Имеется много интересных случаев относительно лечебного действия различных химиотерапевтических и иммуномодулирующих препаратов, таких как ацеманнан, но мало научных данных об его эффективности.

Несколько центров в Соединенных Штатах занимаются исследованиями по оценке действия карбоплатина новообразования у кошек. Несмотря на начальную стадию этих исследований и очень малое количество случаев, есть сообщения о полной или частичной ремиссии вызванных вакцинами фибросарком после введения карбоплатина. В другом исследовании (Barber et al., 1996) внимание сосредоточено на комбинированном действии доксорубицина и циклофосфамида на фибросаркомы у кошек, не удаленные хирургическим путем. Хотя это сочетание препаратов не дало исцеления, все же оно привело к объективному уменьшению размеров первичных опухолей, и рентгеновскими снимками была зафиксирована регрессия метастатических поражений. Дальнейшее исследование

химиотерапии на основе доксорубицина служит средством контроля за поствакцинальными опухолями. Хотя имеющийся в продаже ацеманнан применяется для лечения животных с фибросаркомой, его терапевтическое действие неустойчиво и часто зависит от размера опухоли (наилучшие результаты с опухолями <2 см). Однако учитывая вероятную роль воспалительных медиаторов, таких как цитокины и факторы роста, в патогенезе вызванных вакцинами сарком, управление воспалительными и иммунологическими механизмами в области инъекции при помощи использования в качестве лечебных средств галактоманнанов, цитокинов (интерлейкин-2, фактор опухолевого некроза, интерфероны) и иммуноклональных антител против рецепторов факторов роста может оказаться важным для предупреждения, равно как и для лечения опухоли.

Как можно предположить, в настоящее время не существует успешного лечения вызванных вакциной сарком у кошек. Продолжаются исследования с целью определить лучшие методы их предупреждения, контроля и лечения. До определения этих методов здесь представлены следующие общие руководящие принципы, предложенные Специальной комиссией по поствакцинальной саркоме у кошек* с целью дальнейшей характеристики причинной связи и облегчения лечения данного заболевания.

1. Ветеринарные врачи должны стандартизировать методы вакцинации (и других инъекций) в своей практике и документально подтверждать и обосновывать место инъекции, тип вакцины или другого вводимого препарата, название фирмы-изготовителя и серийный номер вакцины в медицинской карте животного.
2. Рекомендуются выполнить следующие условия.
 - а. Вакцины, содержащие антигены к панлейкопении, герпесвирусной инфекции кошек типа 1 и калицивирусной инфекции кошек (с хламидиозом или без него), нужно вводить, согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, в область плеча справа.
 - б. Вакцины, содержащие антиген к бешенству (плюс любой другой антиген), согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, должны вводиться в правую тазовую конечность как можно более дистально.
 - в. Вакцины, содержащие антиген к вирусу лейкемии кошек (ВЛК) (плюс любой другой антиген за исключением бешенства), согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, следует вводить в левую тазовую конечность как можно более дистально.
 - г. Надлежит регистрировать области инъекций других лекарственных препаратов.

* Специальная комиссия по поствакцинальной саркоме кошек создана совместными усилиями Американской ветеринарной медицинской ассоциации, Американской ассоциации больниц для животных, Американской ассоциации практических врачей кошек и Ветеринарного общества рака. Ее членами являются представители вышеупомянутых групп, исследователи в области ветеринарии, клиницисты и представители Департамента сельского хозяйства Соединенных Штатов и Института здоровья животных. Основные направления работы данной комиссии основываются на обсуждении материалов, поставляемых этой группой, Академией медицины кошек и Ветеринарной медицинской ассоциацией штата Калифорния.

3. Лучше всего использовать флаконы с одной дозой вакцины.
4. Вакцинация является медицинской процедурой, и методы ее должны быть индивидуальны для каждого животного. Введение любой вакцины нужно производить только после того, как будут рассмотрены медикаментозная значимость и зоонозный потенциал инфекционного средства, риск, которому подвергается пациент, и учтены соответствующие юридические требования.
5. В добавление к непосредственному обращению ветеринарного специалиста к фирме-изготовителю данной вакцины, рекомендуется посылать отчеты о случаях вызванных вакциной сарком и о других побочных реакциях из Американской ветеринарной медицинской ассоциации (AVMA) в Фармакопею практикующих врачей Соединенных Штатов (U.S.P.). Информация об отчетной программе Фармакопеи практикующих врачей Соединенных Штатов и образец подачи отчета можно найти в JAVMA (Журнал американской ветеринарной Медицинской ассоциации), т. 208 № 3, 1 февраля 1996 года, сс. 361–363.

Литература

- Barber LG, Sorenmo KU, Cronin KL, et al: Effect of combined doxorubicin and cyclophosphamide therapy on nonresectable feline fibrosarcoma. Proceedings of the 16th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society, Pacific Grove, CA, 1996, p 53. *An abstract describing a retrospective study of the effects of combined doxorubicin and cyclophosphamide therapy on nonresectable fibrosarcomas in 10 cats.*
- Cronin KL, Page RL, Thrall DE: Radiation and surgery for fibrosarcoma in 33 cats. *Vet Rad Ultrasound* 39:51, 1998. *A retrospective study of 33 cats comparing the effectiveness of radiation therapy alone versus radiation and surgery.*
- Davidson EB, Gregory CR, Kass PH: Surgical excision of soft tissue fibrosarcomas in cats. *Vet Surg* 26:265, 1997. *A retrospective study evaluating differences in tumor-free intervals and survival times in cats that have had one surgery, more than one surgery, or surgery followed by radiation therapy.*
- Ellis JA, Jackson ML, Bartsch RC, et al: Use of immunohistochemistry and polymerase chain-reaction for detection of oncornaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded fibrosarcomas from cats. *J Am Vet Med Assoc* 209:767, 1996. *The authors attempt, unsuccessfully, to identify FeLV and FeSV antigens or expression in vaccine-associated tumors using immunohistochemistry and the polymerase chain reaction.*
- Helfand SC, Kisseberth WC, Wielgosh P, et al: Abnormal expression of p53 tumor suppressor protein in feline fibrosarcoma. Proceedings of the 15th Annual Conference of the Veterinary Cancer Society, Tucson, AZ, 1995, p 67. *An abstract discussing the role of p53 protein in neoplastic transformation in humans and cats.*
- Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, et al: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 205:1425, 1994. *A retrospective epidemiologic study describing differences between vaccination-site fibrosarcomas and nonvaccination-site fibrosarcomas in regard to signalment of cat, size of the tumor, vaccines given, recurrence, metastasis, and final outcome.*
- Macy DW, Hendrick MJ: The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26:103, 1996. *An overview of the history and pathogenesis of postvaccinal sarcomas, with emphasis on the role of specific vaccines and the inflammatory responses they evoke.*

Опухоли дыхательных путей

КЕВИН А. ХАН
ТЭММИ Э. АНДЕРСОН

НОСОВОЕ ЗЕРКАЛО

Патология и характеристика опухолей

Злокачественные опухоли носового зеркала распространены у кошек и редко встречаются у собак (таблица 1). Плоскоклеточная карцинома в настоящее время является наиболее частой злокачественной опухолью и результатом длительного воздействия ультрафиолетового излучения на непигментированную область носового зеркала. Солнечный дерматит с последующей эритемой, образованием корочек или изъязвлением данной области считается предраковым состоянием. О региональных и отдаленных метастазах не сообщается, но интенсивная местная инвазия носовой полости с разрушением лежащих в ее основе структур мягких тканей и костей характерна для всех типов опухолей носового зеркала и объясняет их слабую реакцию на большинство лечебных методов традиционной медицины (например, поверхностная эксцизия, локальное облучение).

Диагностический подход

При эрозивных или пролиферативных поражениях для установления степени инвазии и гистологического типа заболевания нужно провести глубокую клинообразную биопсию. Такие поверхностные поражения обычно воспаляются вследствие некроза опухоли и бактериального заражения; поэтому цитологический соскоб и поверхностная биопсия не имеют большого значения. Лимфатические узлы редко поражаются, за исключением очень запущенной стадии заболевания, и на рентгеновских снимках грудной клетки неизменно видны метастазы.

Лечение и прогноз

Опухоли носового зеркала могут излечиваться путем агрессивной хирургической резекции (*Withrow and Straw, 1990*). Необходимо удалить всю бесшерстную область носового зеркала, глубоко расположенный хрящ и носовыми раковинами сделать выборочную биопсию или удалить все области с предполагаемым глубоким инвазивным проникновением опухоли. Следует внимательно изучать клинические случаи, желательно перед началом

конкретного лечения воспользоваться таким современным методом получения изображения, как компьютерная томография, для определения более точного проникновения опухоли. Точная оценка проникновения опухоли имеет большое значение для определения четкой нижней границы при резекции носового зеркала, равно как и для планирования соответствующих границ в случае применения лучевой терапии. В одной серии случаев, при которых девять кошек и пять собак лечили агрессивной резекцией носового зеркала, средний послеоперационный интервал продолжительности жизни составлял 16 месяцев (1–27 + месяцев) для кошек и 24 мес. (14–48 + месяцев) для собак (*Withrow and Straw, 1990*). Лучевая терапия с использованием высоких доз и модифицированных схем лечения с фракционированными дозами привели к увеличению продолжительности жизни у кошек с глубоко инвазивным плоскоклеточным раком носового зеркала (*Theon et al., 1995*). После облучения при продолжительности жизни 1 и 5 лет вероятность выживания без прогрессирования заболевания составляли соответственно 60,1 и 10,3%.

НОСОВАЯ ПОЛОСТЬ И ПРИДАТОЧНЫЕ ПАЗУХИ НОСА

Патология и характеристика опухолей

У собак около двух третей внутриносовых опухолей являются эпителиальными по своему происхождению; несколько менее чем одна треть являются мезенхимальными, и только некоторые из них нейроэндокринного происхождения (таблица 2). Внутриносовые опухоли являются крайне агрессивными, и у многих животных наблюдаются симптомы, относящиеся к верхней дыхательной системе (например, носовое кровотечение, выделения из носовой полости, чихание, повторное чихание, одышка), в то время как у других животных опухает морда (что сопровождается или нет экзофтальмом), и неврологические признаки (например, судороги, изменения в поведении), что говорит о протяженности опухоли за пределы носовой полости и придаточных пазух носа, то есть о поражении мозга (*Hahn et al., 1992*).

Таблица 1. Злокачественные опухоли в области носового зеркала у собак и кошек

Гистологический тип	Естественное поведение	Признаки и симптомы	Диагностические данные	Варианты лечения
У собак и кошек Плоскоклеточный рак Редко сообщаемые Лимфома Фибросаркома Меланома Опухоль тучных клеток Лимфоматоидный гранулематоз	Медленно прогрессирующие, крайне инвазивные поражения, способные вызывать эритему, изъязвление или опухание назальной плоскости Метастазы крайне редки Прогностические характеристики не установлены	Чихание Носовое кровотечение Затрудненное дыхание Выделения из носовой полости Боль при осмотре Подчелюстная или предлопаточная лимфаденопатия	Нейтрофильный лейкоцитоз Рентгенографически – лизис плоской носовой кости Неопластические клетки наблюдаются при гистологии методом краевого биопсии-иссечения пораженной области	Операция: средний временной интервал без опухоли после активного местного удаления составляет 16 мес. (1–27 + мес.) для кошек и 24 мес. (14–48 + мес.) для собак. Лучевая терапия: у кошек может быть достигнут значительный временной интервал без прогрессирования заболевания

Таблица 2. Злокачественные опухоли носовой полости и придаточных носовых пазух у собак и кошек

Гистологический тип	Характеристика	Признаки и симптомы	Диагностические данные	Варианты лечения
У собак Аденокарцинома Дифференцированная Недифференцированная Плоскоклеточный рак Хондросаркома Фибросаркома Лимфосаркома У кошек Аденокарцинома Лимфома Редко сообщаемые Остеосаркома Гемангиосаркома Рабдомиосаркома Лейомиосаркома Опухоли перинеурия Нейробластома	Медленно прогрессирующие, с инвазивным разрушением носовой полости и придаточных пазух носа Более распространены у старых животных (8–10 лет); нет предрасположенности у определенных пород и пола Поражение мозга является плохим прогностическим признаком Распространение в мозг и/или метастазы в региональные лимфатические узлы, легкие и кости через 12–36 мес. после лечения; возможно замедление роста микрометастатических поражений, присутствующих во время первоначальной презентации	В начале заболевания у животного могут присутствовать односторонние признаки, затем при прогрессировании заболевания они становятся двусторонними Выделения из носовой полости Истечения из носоглотки Эпифора Чихание Повторное чихание Носовое кровотечение Анорексия Галитоз Деформация костей лицевой части черепа Экзофтальмоз Боль при осмотре Судороги (вследствие краниального распространения) Ретрофарингеальная или подчелюстная лимфаденопатия	Нейтрофильный лейкоцитоз Анемия вследствие хронического заболевания Реактивная, воспалительная или неопластическая медиальная ретрофарингеальная, подчелюстная, предлопаточная, грудинная или паховая лимфаденопатия Опухоль мягких тканей, лизис костей и/или отклонение перегородки носовых раковин, наблюдаемое рентгенографически или при исследовании методом компьютерной томографии или визуализации методом магнитного резонанса Метастатическое поражение легочных лимфоузлов Неопластические клетки наблюдаются гистологически при инцизионной биопсии, полученной во время риноскопического обследования или эксплоративной ринотомии	Операция: показана только в комбинации с лучевой терапией Лучевая терапия: рентгенотерапия вместе с операцией или без операции является правом выбора; средний уровень продолжительности жизни колеблется от 8 до 36 месяцев у собак и от 1 до 36 месяцев у кошек при использовании методов дистанционной лучевой терапии и брахитерапии Химиотерапия: есть сообщение, что платинол (цисплатин) уменьшает клинические признаки на 2–12 месяцев для негемопозитических опухолей; комбинированная химиотерапия рекомендуется при назальной лимфоме вследствие системного заболевания

При описании внутриносовых опухолей метастазы бывают редко; однако микрометастазы все же имеют место и могут оставаться бессимптомными в течение 12–36 месяцев предположительно после определенного лечения (*Hahn et al.*, 1997a). Метастатические участки могут захватывать региональные лимфатические узлы (например, медиальные ретрофарингеальные, подчелюстные, предлопаточные, паховые), легкие, печень, почки и кости. Чрезвычайно редко наблюдаемая у собак нейроэндокринная опухоль обычно дает метастатические поражения (>86%) и неудовлетворительный прогноз.

Хотя внутриносовые лимфомы и карциномы встречаются чаще у кошек, чем у собак, результаты ретроспективного исследования 16 кошек с внутриносовой опухолью показывают, что у собак и кошек с такого рода опухолью бывает одинаковое биологическое течение заболевания (*O'Brien et al.*, 1996). В этом исследовании метастазы встречаются редко (метастазы лимфатических узлов наблюдались только у двух кошек; у одной из них была нейробластома, у другой недифференцированная карцинома).

Диагностический подход

При наличии у собаки или кошки внутриносовой опухоли нужно произвести тщательную пальпацию головы и шеи и сделать рентгеновские снимки грудной клетки для идентификации имеющихся метастатических поражений. Разрушение носовых раковин, отклонение носовой перегородки, поражение мягких тканей и жидкостно-плотных поражений чаще всего наблюдаются на рентгеновских снимках у собак и кошек с внутриносовыми новообразованиями. Однако изображения прогрессирования заболевания, полученные при помощи компьютерной томографии или метода магнитного резонанса, гораздо лучше, чем обычные рентгеновские снимки, для определения то-

го, распространилось ли заболевание за пределы носовой полости и придаточных пазух носа (рис. 1).

Для постановки точного диагноза внутриносовой неоплазии требуется биопсия. Различные методы биопсии, такие как внутренняя катетерная биопсия или пункционная биопсия, могут эффективно сочетаться с первостепенной или ретроградной риноскопией для получения точного диагноза примерно в 80% случаев. Биопсия в сочетании с риноскопией менее инвазивна, менее дорога и болезненна, чем эксплоративная ринотомия, которая может понадобиться, если биопсия в сочетании с риноскопией не помогут поставить диагноз.

Лечение и прогноз

Внутриносовые новообразования обычно имеют быстрое клиническое течение после постановки диагноза (*Hahn et al.*, 1992, 1994). Общепринятым методом лечения является местное облучение носовой полости и придаточных пазух носа в сочетании с конхэктомией или без нее, что значительно увеличивает среднюю продолжительность жизни у собак и кошек с внутриносовыми опухолями. Средняя продолжительность жизни колеблется у собак от 8 до 36 месяцев с использованием методов дистанционной лучевой терапии (с фракционированными наружным облучением) или брахитерапии (кратковременная имплантация) (*Theon et al.*, 1993). Средняя продолжительность жизни у собак, не принимавших лечения, обычно менее 6 месяцев, и она не увеличивается после одной операции. Системная химиотерапия с применением цисплатина или *cis*-дизаминдихлороплатина II (Платинол; *Bristol-Myers-Squibb*) в дозировке 60 мг/м² раз в четыре недели (*Hahn et al.*, 1992) у некоторых собак приводила к ослаблению клинических признаков (например, носового

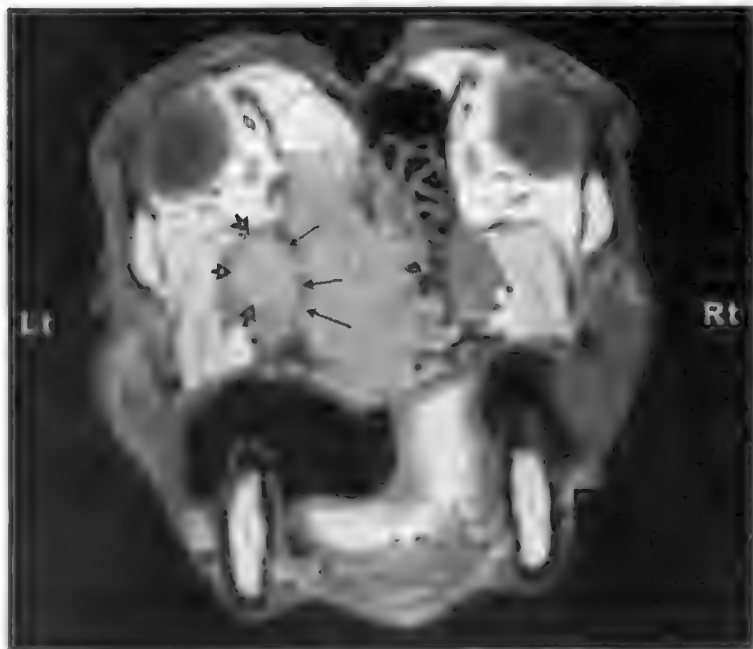


Рис. 1. Полученное методом магнитного резонанса T1-взвешенное аксиальное изображение каудального носового хода у собаки на уровне глазницы. Видна однородная, средних размеров опухоль, заполняющая левый носовой ход и распространяющаяся через хрящевую носовую перегородку в правый носовой ход. Эта опухоль разрушила небную кость (маленькие стрелочки) и прошла в глазницу. Часть этой вненосовой опухоли (концы стрелок) стирает среднюю крыловидную мышцу. (Данные материалы любезно предоставлены Dr. William H. Adams, University of Tennessee.)

кровотечения, боли после лицевой деформации) на 12 месяцев.

Имеется недостаточно сообщений о лечении внутриносковых опухолей у кошек; однако в одном исследовании, проведенном Теоном (*Theon*) с коллегами (1994), продолжительность жизни после 48 Gy дистанционной лучевой терапии кобальтом или ортовольтным облучением находилась в диапазоне от 1 до 36 месяцев. У собак, которые прожили 1 и 2 года, коэффициенты выживаемости были соответственно равны 44,3 и 16,6%. Гистологический тип опухоли и (10 карцином, 6 сарком) и клиническая стадия не имели прогностической значимости в данном ограниченном исследовании.

ГОРТАНЬ И ТРАХЕЯ

Патология и характеристика опухолей

Опухоли, возникающие в ларингеальных, периларингеальных и трахеальных тканях, редко встречаются у собак и кошек (таблица 3; *Hahn, 1996*). И у собак, и у кошек самцы болеют чаще самок. Породной предрасположенности к этим опухолям не выявлено. Доброкачественные костнохрящевые трахеальные опухоли распространены у молодых собак с активной остеохондральной оссификацией. Доброкачественные ларингеальные онкоцитомы также встречаются у молодых собак. Наиболее распространенным типом трахеальной опухоли у собак является остеохондрома, которая обычно возникает у собак моложе 1 года и подлежит полной резекции. Большинство других трахеальных опухолей у собак являются злокачественными эпителиальными или мезенхимальными опухолями. Имеются редкие сообщения о злокачественных эпителиальных и лимфоидных трахеальных опухолях у кошек. Эпителиальные опухоли и рабдомиомы (онкоцитомы) являются наиболее распространенными типами злокачественных опухолей гортани у собак. У кошек чаще встречаются злокачественные эпителиальные опухоли и лимфомы.

Клинические признаки у трахеальных и ларингеальных опухолей похожи. Частыми жалобами являются

одышка, хрипы, кашель, стридор. У некоторых животных, страдающих ларингеальными опухолями, отмечаются изменения голоса.

Диагностический подход

На рентгеновских снимках у большинства животных видна отчетливая клеточная опухоль, хотя у некоторых видно лишь сужение просвета в области трахеи и гортани. С помощью биопсии ветеринар ставит точный диагноз, но вначале использует ларингоскопию и трахеоскопию для оценки функций и структуры гортани и трахеи.

Лечение и прогноз

При злокачественных опухолях трахеи, несмотря на сложность оценки по данным из истории болезни, прогноз по всей вероятности плохой, особенно если опухоль захватывает адвентициальную поверхность трахеи. При лечении лимфоретикулярных опухолей лучевая терапия может быть полезной как вспомогательное средство к операции или отдельно от нее. Только при трахеальных остеохондромах рекомендуется полная резекция.

ЛЕГКИЕ

Патология и характеристика опухолей

Опухоли, возникающие внутри легочной паренхимы (первичная легочная неоплазия), редко встречаются у собак и кошек (таблица 4; *Ogilvie et al., 1989a; Hahn et al., 1997b*). Средний возраст при диагностике собак и кошек с первичными легочными опухолями составляет 10–12 лет. Породной и половой предрасположенности не наблюдается. Большинство первичных легочных опухолей возникает в дыхательных путях (например, бронхиальная аденокарцинома). Меньшее число случаев бывает на концах дыхательных путей или альвеолах (бронхиоларные-альвеоларные опухоли), и редко опухоли возникают в бронхиальных железах. Первичные легочные опухоли, возникающие в соединительных тканях, редко встречаются у собак и кошек (менее 2,5% из всех

Таблица 3. Злокачественные опухоли гортани и трахеи у собак и кошек

Гистологический тип	Характеристика	Признаки и симптомы	Диагностические данные	Варианты лечения
Трахеальные опухоли	Крайне редкие опухоли	Одышка	Необычные звуки из легких вследствие аспирационной пневмонии	Операция: локальные, сравнительно небольшие опухоли эффективнее всего лечатся удалением пораженных трахеальных колец, региональной резекцией трахеи или ларингэктомией, после чего следует перманентная трахеостомия
Лимфома	Локально инвазивные	Стридор	Кашель при пальпации трахеи	Лучевая терапия: показана при локальной лимфоме гортани или трахеи
Плоскоклеточный рак	Характеристики прогноза не установлены	Хрипы	Нейтрофилический лейкоцитоз	Химиотерапия: показана при лимфоме гортани или трахеи вследствие системного заболевания
Опухоль тучных клеток	Метастазы редки, поскольку многих животных усыпляют при диагностике опухоли	Кашель	Анемичность слизистых оболочек вследствие хронического заболевания	
Хондросаркома		Дисфагия	Полицитемия вследствие хронической гипоксии	
Аденокарцинома		Изменение или пропадание голоса	Рентгенографическое поражение мягких тканей, сужение просвета трахеи и гортани	
Остеосаркома		Осязаемая опухоль (редко)	Реактивная, воспалительная или неопластическая предлопаточная, грудная или паховая лимфаденопатия	
Анапластическая карцинома		Предлопаточная лимфаденопатия	Искривление черпаловидных хрящей	
Лейомиома			Аспирационная пневмония	
Ларингеальные опухоли			Неопластические клетки можно наблюдать цитологически или гистологически при помощи пункционной биопсии или инцизионной биопсии опухолевой ткани	
Лимфома				
Плоскоклеточный рак				
Опухоль тучных клеток				
Остеосаркома				
Меланома				
Аденокарцинома				
Хондросаркома				
Гранулярная клеточная миобластома				
Фибросаркома				
Анапластическая карцинома				
Лейомиома				

первичных легочных опухолей у собак и кошек). По имеющимся данным, у других домашних животных первичные неэпителиальные опухоли легких также встречаются редко.

При показе больного животного ветеринару наиболее распространенными жалобами владельца бывают потеря в весе, сонливость, одышка и кашель животного; однако такие симптомы могут не проявляться до наступления поздней стадии заболевания. Для кошек характерна хромота, которая может быть связана со скелетно-мышечными метастазами или с гипертрофической остеопатией.

Диагностический подход

Скопление жидкости в грудной клетке является важным фактором, вызывающим одышку во многих случаях первичной легочной неоплазии. При интенсивном скоплении прозрачной грудной жидкости нужно сделать плевростез, который предоставит дополнительную информацию о легких для точной оценки и выяснения наличия отторгнутых неопластических клеток. Цитологический анализ выпотной жидкости поможет дифференцировать первичную легочную неоплазию от других причин образования прозрачной жидкости, таких как краниальная медиастинальная лимфома и кардиомиопатия (Hahn et al., 1997b).

Рентгенографические данные, подтверждающие высокую степень подозрения на наличие первичной легочной опухоли, включают описание одной опухоли, для которой характерно уплотнение долей или рассеянные формы, содержащие едкий перибронхиальный инфильтрат, ретикулоузловую структуру и заполнение альвеол. Не имеется взаимосвязи между интерпретацией рентгеновских снимков грудной клетки и гистологическим ти-

пом опухоли. Наиболее часто первичные легочные опухоли возникают на правой каудальной легочной доле и второстепенной легочной доле у собак и левой каудальной легочной доле у кошек. Список возможных заболеваний при дифференциальной диагностике рентгенолученепроницаемых легочных поражений включает метастатическую неоплазию, гранулему, кисты, инфаркты, локальные кровотечения, локальную пневмонию, заворот органов и абсцессы.

При опознании опухоли на рентгеновских снимках для постановки диагноза при помощи пункционной биопсии производится цитологический анализ вещества, полученного из легочной опухоли. Поскольку огромное большинство первичных легочных опухолей является эпителиальным по своему происхождению, в них могут наблюдаться клетки карциномы. У одной группы кошек с первичными легочными опухолями диагноз был получен в 80,0% случаев до операции или некропсии, после выполнения пункционной биопсии (Hahn et al., 1997b).

Лечение и прогноз

При опухолях легких у собак и кошек лучше всего удалить опухоль хирургическим путем (т.е. легочная лобэктомия) (Ogilvie et al., 1989b; Hahn et al., 1998). Для хирургического лечения рака легких характерна значительная болезненность и смертность; поэтому необходимо установить и исключить тех пациентов, которым не поможет резекция. Собаки и кошки с неувеличенными трахеобронхиальными лимфатическими узлами, наблюдаемыми на рентгеновских снимках или во время операции, имеют значительно большую продолжительность жизни по сравнению с собаками и кошками с уве-

Таблица 4. Злокачественные опухоли легких у собак и кошек

Гистологический тип	Характеристики	Признаки и симптомы	Диагностические данные	Варианты лечения
У собак Аденокарцинома Плоскоклеточный рак У кошек Аденокарцинома Редко сообщаемые Бронхоальвеолярная карцинома Анапластическая карцинома Злокачественный гистиоцитоз Лимфоматоидный грунгулематоз	Старые животные (>10 лет) Метастазы в региональные лимфатические узлы и внутри легких распространены на ранней стадии заболевания; скелетно-мышечные метастазы чаще встречаются у кошек	Могут быть бессимптомными (случайное обнаружение) Хронический кашель (продуктивный или непродуктивный) Анорексия Тахипноз Рвота Диарея Одышка Потеря в весе Непереносимость нагрузки Сонливость Хромота Хрипы Кровохарканье	Цвет слизистых мембран от бледного до красного Необычные звуки во время дыхания Нейтрофилический лейкоцитоз Анемия вследствие хронического заболевания Полицитемия вследствие хронической гипоксии Метаболический ацидоз Реактивная воспалительная или неопластическая грудинная или паховая лимфаденопатия Одиночные или многочисленные легочные узелки Легочные узелковые метастатические поражения и/или плевральные выделения Рентгеновские снимки показывают наличие одного или более костных метастаз и/или гипертрофическую остеопатию Неопластические клетки наблюдаются при цитологическом или гистологическом анализе по пункционной или инцизионной биопсии опухоли	Операция: легочная лобэктомия является альтернативным методом лечения у животных без увеличения региональных лимфатических узлов или отдаленных метастаз; при здоровых лимфатических узлах продолжительность жизни больше, чем при увеличенных лимфатических узлах (345 по сравнению с 60 днями у собак; 335 по сравнению с 54 днями у кошек)

личными лимфатическими узлами (345 по сравнению с 60 днями у собак; 335 по сравнению с 54 днями у кошек; (Ogilvie et al., 1989b; Hahn et al., 1997c). Наличие плеврального выпота или отдаленных метастазов, в том числе распространение в трахеобронхиальные лимфатические узлы, является противопоказанием для легочной резекции у собак и кошек.

Литература

- Hahn KA: Chondrosarcoma, larynx/trachea. In: Tilley LP, Smith FWK, eds: The 5 Minute Veterinary Consult. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. A diagnostic and therapeutic review of laryngeal and tracheal tumors in the dog and cat.
- Hahn KA, Bravo L, Adams WH, et al: Naturally occurring tumors in dogs as comparative models for cancer therapy research. In Vivo 8:133, 1994. A review of common canine malignancies and current treatment methods.
- Hahn KA, Knapp DW, Richardson RC, et al: The clinical response of nasal adenocarcinoma to cisplatin chemotherapy in 11 dogs. J Am Vet Med Assoc 200:355, 1992. A prospective study describing the palliative effects of cisplatin therapy.
- Hahn KA, Adams WH, McGavin MD: Bilateral renal metastasis of nasal chondrosarcoma in a dog. Vet Pathol 34:352, 1997a. A case report and literature review regarding the late-onset metastatic behavior of nasal tumors in the dog.
- Hahn KA, McEntee MF: Feline lung primary lung tumors: A retrospective review of 86 cases (1979-1994). J Am Vet Med Assoc 211:1257, 1997b. A clinical, radiographic, and pathologic review of cats with primary lung tumors.
- Hahn KA, McEntee MF, Patterson MM, et al: Prognostic factors for tumor remission and survival in cats after surgery for primary lung tumor: 21 cases (1979-1994). Vet Surg 27:307, 1998. A review of the surgical approach and prognosis in cats with primary lung tumors.

- O'Brien RT, Evans SM, Workman JA, et al: Radiographic findings in cats with intranasal neoplasia or chronic rhinitis: 29 cases (1982-1988). J Am Vet Med Assoc 208:385, 1996. A retrospective study in cats.
- Ogilvie GK, Haschek WM, Withrow SJ, et al: Classification of primary lung tumors in dogs: 210 cases (1975-1985). J Am Vet Med Assoc 195:106, 1989a. A clinical, radiographic, and pathologic review of dogs with primary lung tumors.
- Ogilvie GK, Weigel RM, Haschek WM, et al: Prognostic factors for tumor remission and survival in dogs after surgery for primary lung tumor: 76 cases (1975-1985). J Am Vet Med Assoc 195:109, 1989b. A review of the surgical approach and prognosis in dogs with primary lung tumors.
- Patnaik AK: Canine sinonasal neoplasms: Clinicopathological study of 285 cases. J Am Anim Hosp Assoc 25:103, 1989. A retrospective review regarding the natural behavior of nasal tumors in dogs.
- Theon AP, Madewell BR, Harb MF, et al: Megavoltage irradiation of neoplasms of the nasal and paranasal cavities in 77 dogs. J Am Vet Med Assoc 202:1469, 1993. The efficacy of radiotherapy alone or radiotherapy following partial tumor resection in dogs with carcinomas (58) or sarcomas (19) of the nasal and paranasal cavity is reported along with a review of the current treatment literature.
- Theon AP, Madewell BR, Shearn VI, et al: Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. J Am Vet Med Assoc 206:991, 1995. A prospective evaluation of prognostic factors affecting the radiation response of 99 cats with squamous cell carcinoma of the nasal plane.
- Theon AP, Peaston AE, Madewell BR, et al: Irradiation of nonlymphoproliferative neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses in 16 cats. J Am Vet Med Assoc 204:78, 1994. The treatment, side effects, and prognosis of 16 cats with intranasal carcinomas and sarcomas is reported.
- Withrow SJ, Straw RC: Resection of the nasal planum in nine cats and five dogs. J Am Anim Hosp Assoc 26:219, 1990. A descriptive report regarding the surgical approach and prognosis of nasal planum tumors in dogs and cats.

Иммунофенотипирование у собак

ПИТЕР Ф. МУР

ВЕРЕНА К. АФФОЛТЕР

УИЛЬЯМ ВЕРНАУ

ВВЕДЕНИЕ

Иммунофенотипирование – это применение антител, специфических для антигенов дифференциации лимфоцитов и вспомогательных иммунных клеток с целью определения последовательностей этих клеток, присутствующих в реактивных (воспалительных) или неопластических заболеваниях, поражающих иммунную систему. Иммунофенотипирование является объективным вспомогательным средством для морфологического анализа в традиционной медицине. Оно может производиться на быстрозамороженных тканевых срезах, фиксированных в формалине, парафинных срезах, нефиксированных цитологических мазках, нефиксированных мазках крови, а также на жидкостях (например, крови) при помощи метода проточной цитометрии. При многих заболеваниях, которые будут упомянуты в этой статье, применение иммунофенотипирования является важным элементом как для получения точного диагноза, так и для определения точного прогноза. Иммунофенотипирование не применяется в широких масштабах, за исключением специальных лабораторий в пределах нескольких ветеринарных учреждений. Однако мы ожидаем изменения этой ситуации, поскольку интересы коммерческой патологии укрепляются и стремятся предоставить улучшение услуг для врачей многих стран. Таким образом, в данной статье приводится достаточно исходных данных для знакомства читателя с некоторыми основными понятиями в этой специализированной области.

Клеточные последовательности в иммунной системе

Лимфоциты распадаются на три отчетливые последовательности: В (синовиальная), Т (тимусовая) и NK (естественный киллер). Т-клетки существуют как два отдельных семейства, основанных на Т-клеточных рецепторных протеинах, выделяемых на их поверхности; имеются $\alpha\beta$ Т-клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки. $\alpha\beta$ Т-клетки во многом способствуют адаптивной иммунной реакции на патогены всех классов, раковые клетки и аллотрансплантаты. Существует две главные разновидности $\alpha\beta$ Т-клеток, основанные на экспрессии CD4 (разновидность помощника-индуктор) или CD8 (цитотоксическая супрессорная разновидность) антигенов дифференциации. CD4 Т-клетки реагируют на экзогенно приобретенные пептидные антигены, представляемые главным комплексом антигенов класса II на тканевую совместимость (МНС класса II), на профессиональные антиген-представляющие клетки, которые наиболее часто представляют собой вспомогательные иммунные клетки либо дендритической последовательности антиген-представляющих клеток (АРС), либо макрофаги. Активированные В-клетки часто представляют собой пептидные антигены к Т-клеткам по

средством молекул МНС класса II. CD8 Т-клетки реагируют на эндогенные пептидные антигены, представленные МНС-антигенами класса I, которые присутствуют на большинстве клеток организма. Эндогенные пептидные антигены могут, к примеру, происходить из вирусных антигенов, находящихся в зараженных вирусами клетках или мутированных протеинах пациента в раковых клетках.

$\gamma\delta$ Т-клетки являются загадочным семейством клеток. Они редко встречаются в крови и лимфоидных органах. В больших количествах они имеются на слизистых поверхностях, где обладают тропизмом для эпителия. Они также содержатся в довольно больших количествах в красной пульпе селезенки в тесной связи с макрофагами красной пульпы. Функции $\gamma\delta$ Т-клеток до сих пор являются предметом активных споров. Им часто не хватает экспрессии вспомогательных молекул CD4 и CD8, и поэтому они не бывают МНС-ограниченными в своих взаимодействиях. Предположительно их функции состоят в регуляции $\alpha\beta$ Т-клеточных реакций, регуляции процессов восстановления в эпителии и взаимодействии с макрофагами в присущих им иммунных реакциях с определенными патогенами. В-клетки (и клетки плазмы) представляют собой иммуноглобулин (Ig)-вырабатывающие клетки иммунной системы. Ig-классы, создаваемые В-клетками при реакции на антиген, в высокой степени поддаются регуляции, в особенности функционально отличительными CD4 Т-клетками под названием T_H1 и T_H2 , которые заметно отличаются по своим цитокинным характеристикам после Т-клеточной активации. С помощью иммунофенотипирования можно установить присутствие различных последовательностей лимфоцитов, дендритических антиген-представляющих клеток (АРС) макрофагов; но оно не показывает наличие неопластических клеток любой последовательности клеточных поколений и не предсказывает функциональную программу клетки (например, T_H1 в сравнении с T_H2). Для распознавания этих различий параллельно с иммунофенотипированием необходимо провести другие методы анализа.

Чаще всего иммунофенотипирование производится с моноклональными антителами (Маб). Исследования антигенов лейкоцитов сосредоточены на группировке моноклональных антител с аналогичным видом реактивности в различных клетках и тканях. Такой методичный подход привел к появлению общей терминологии человеческих антигенов и их гомологов в других видах («группа дифференциации» или CD-антигены). Исследования проводились на антигенах человека, крупного рогатого скота, овец, лошадей, свиней и собак, но до сих пор не проводились у кошек. За небольшими исключениями, моноклональные антитела специфических для ан-

тигенов лейкоцитов отмечают клетки различных последовательностей. Таким образом, для определения специфических типов клеток в поражениях часто бывает необходимо рассмотреть результаты, полученные с многочисленными моноклональными антителами.

Работа с тканями

Лишь меньшинство моноклональных антител, специфических для антигенов лейкоцитов, сохраняют свою реактивность в фиксированных формалином тканях, хотя еще предстоит сделать важные оценки этого материала. Более детальные исследования можно провести с быстрозамороженными тканями. Эта процедура требует перспективного планирования. К счастью, требования к работе с тканями являются толерантны. Образцы тканей нужно собирать в свежем виде, заворачивать в смоченную в физиологическом растворе хирургическую марлю, защищенную от высыхания в запечатанной пробирке или пакете, закрытом на молнию, и перевозить в иммунодиагностическую лабораторию в отдельной коробке, содержащей замороженный гелевый пузырь со льдом. Время транспортировки влияет на результаты: лучше всего доставить образец менее чем за 24 часа, хотя у авторов получались диагностические результаты и через 4 дня. Кровь (по крайней мере 2 мл) для иммунофенотипирования лейкемии методом проточной цитометрии должна поставаться в пробирках, содержащих кислотный цитрат декстрозы (лучше всего ACD с желтой крышечкой) или EDTA (с этилендиаминтетрауксусной кислотой; с фиолетовой крышечкой).

CD-антигены у собак

Терминология и сложность биологии антигенов лейкоцитов вызывает опасения. В настоящее время в иммунной системе человека было установлено 166 групп дифференциации (CDs), а также много других описанных молекул, которые еще не были определены в группы дифференциации. Гораздо меньше CD было определено у собак (Cobbald and Metkalf, 1994), а из тех CD-молекул, которые были определены, не все значимы для иммунодиагностики. В таблице 1 указаны CD и родственные молекулы, представляющие наибольшую важность в ветеринарной иммунодиагностике. Если не будет указано иначе, приведенные в таблице молекулы обнаруживаются только в нефиксированных клетках, которые могут включать нефиксированные высушенные воздушным путем цитологические сборы, антикоагулированную кровь и свежие ткани, которые были быстро заморожены и разрезаны.

КОЖНЫЕ ОПУХОЛИ ОКРУГЛЫХ КЛЕТОК

Более всего иммунофенотипирование необходимо для определения происхождения кожных опухолей округлых клеток у собак. Сходство морфологического вида гистиоцитомы, эпителиотрофической кожной лимфомы (грибковый микоз или MF), неэпителиотрофической кожной лимфомы (NECL), гистиоцитарной саркомы, опухоли тучных клеток, плазмацитомы и трансмиссивной венерической опухоли (TVT) вызывает тревогу по причине частоты ошибочных диагнозов даже у опытных ветеринарных патологов. Иммунофенотипирование обычных парафинных срезов, фиксированных в форма-

лине, обеспечивает значительные дополнительные данные для традиционной оценки данных случаев.

Кожа является сложным третичным иммунологическим органом. Клеточные компоненты связаны с кожей лимфоидной ткани (SALT) и включают В и Т-лимфоциты, дендритические APCs, макрофаги, тучные клетки и NK-клетки. Кожные хоминг-Т-клетки являются клетками памяти, которые в нормальной коже у собак в основном выделяют $\alpha\beta$ Т-клеточные рецепторы. Дендритические APCs или клетки Лангерганса (LCs) в коже у собак находятся в двух основных местах: внутри эпидермиса и внутри дермы, особенно по соседству с посткапиллярными венами. Клетки Лангерганса лучше всего определяются по их обильной экспрессии CD1-молекул, которые наряду с молекулами МНС классов I и II отвечают за подачу пептидов, липидов и гликолипидов в Т-клетке. Эпидермальные и дермальные клетки Лангерганса (дермальные дендроциты) различаются по их Thy-1 (CD90) экспрессии; в эпидермальных LCs отсутствует Thy-1, а в дермальных LCs выделяют большое количество Thy-1. Миграция LCs (как вуалевидных клеток) за пределы кожи в наружный, кортикальный слой лимфатических узлов имеет место после контакта с антигеном. Во время этой миграции клетки Лангерганса дифференцируются в мощные APCs и соответственно меняют фенотип своей поверхности. Частично в результате такой миграции образуются разобщенные дендритические APCs в наружном, кортикальном слое лимфатических узлов.

Эпителиотрофическая кожная лимфома

Это заболевание также известно как грибковый микоз (MF). Он обычно поражает старых животных (средний возраст 10 лет). Местные поражения кожи при MF у собак включают эритему, шелушение, зуд, нарушение пигментации кожи, алопецию, инфильтрирующие бляшки, изъязвление кожи, струпья на коже и образование узелков и опухолей. Поражения имеют место по всей коже, но наиболее заметно их действие на кожно-слизистую кайму (область губ, ресниц, носового зеркала, кожно-слизистой каймы ректальной области и вульвы) или оральную полость (десны, нёбо или язык). Со временем кожно-слизистая и кожная формы MF сливаются в процессе прогрессирования заболевания. Подобно человеческому MF, у собак грибковый микоз бывает в трех основных стадиях (пятно, бляшка и опухоль). Прогрессирование MF на стадию опухоли быстрее происходит у собак. Распространение за пределы кожи в лимфатические узлы и другие органы также часто наблюдается на опухолевой стадии MF. Синдром Сезари, лейкоемический вариант MF, наблюдался у собак, но он встречается крайне редко. Общий клинический курс случаев MF составляет от 3 месяцев до 4 лет. Т-клеточный специфический поверхностный антиген CD3, который является частью Т-клеточного антигенного рецепторного комплекса (TCR/CD3), последовательно выделяется в MF. Неопластические Т-клетки выделяют CD8 примерно в 80% случаев (Moore and Olivry, 1994). Кроме того, MF у собак в основном представляет собой $\gamma\delta$ Т-клеточную лимфому (70% случаев). Пагетоидная форма MF у собак, которая вначале целиком ограничена эпидермисом, является исключительно $\gamma\delta$ Т-клеточной лимфомой. Эти данные заметно отличаются от челове-

Таблица 1. Важные CD и родственные молекулы в ветеринарной иммунодиагностике

CD1

Охарактеризованы CD1a, CD1b и CD1c-молекулы. CD1-молекулы отдаленно связаны с MHC класса I; они представляют пептидные, липидные и гликолипидные антигены Т-клеткам. CD1-молекулы выделяются кортикальными тимоцитами, но не зрелыми Т-клетками. CD1-молекулы являются лучшими маркерами дендритических APCs, несмотря на то, что субпопуляции В-клеток и моноциты выделяют CD1c. Огромное большинство гистиоцитарских пролиферативных нарушений у собак связаны с дендритическими APCs и лучше всего определяются по экспрессии CD1-молекул

Т-клеточный рецептор/CD3

TCR/CD3-комплекс выделяется только на поверхности зрелых Т-клеток (и тимоцитов). Существует два типа TCR: $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$. Каждый из них связан с CD3-комплексом (пять полипептидов: CD3 ϵ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD3 ζ , CD3 η), который является частью сигнальной трансдукции рецепторного комплекса в обоих TCR-типах. Имеются моноклональные антитела (Mabs), специфические для CD3 ϵ -компонента CD3-комплекса. CD3 ϵ -экспрессия ограничена в основном зрелыми Т-клетками, хотя активированные человеческие NK-клетки могут выделять CD3 ϵ в своей цитоплазме. Оценка CD3-экспрессии возможна в фиксированной формалином ткани с использованием поликлональных антител либо Mab (CD3-12, Serotec, Oxford, UK), либо кролика (#A452, Dako, Carpinteria, CA), специфических для тщательно сохраненной пептидной последовательности цитоплазмического домена CD3 ϵ у различных видов животных (например, собаки, кошки, лошади, человека). Демонстрация CD3-экспрессии является одним из наиболее полезных иммунофенотипических анализов, выполняемых в настоящее время в ветеринарной иммунодиагностике, и используется для диагностики Т-клеточной лимфомы. CD3-экспрессия, за редкими исключениями, подтверждает присутствие в поражении Т-клеток, хотя не различает $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ Т-клетки. Mab, специфические для $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ Т-клеток, существуют у собак и могут применяться для этой цели

В-клеточный антигенный рецептор/CD79

В-клеточный антигенный рецепторный комплекс (BCR) включает в себя поверхностный Ig (sIg), соединенный с двумя инвариантными молекулами, которые функционируют как молекулы сигнальной трансдукции (CD79a, CD79b). Экспрессия CD79a (MB-1) происходит во всех стадиях развития В-клеток и продолжается в плазменной клеточной стадии (несмотря на отсутствие или уменьшение sIg на плазматических клетках). CD79a является полезным маркером для постановки диагноза В-клеточной лимфомы и лейкомии, поскольку он присутствует в BCRs всех В-клеток, несмотря на изотип sIg-рецептора. Теневой фенотип (распределение неспецифических маркеров), вызывающий Ig-окрашивание в тканях, также не является проблемой. CD79a применяется для диагностики кожной плазматомы (около 80% имеют фокальную или диффузную экспрессию) и обнаруживается в тканевых срезах, фиксированных формалином. HM57 также обладает хорошей реактивностью с В-клетками у собак, кошек и лошадей, хотя CD79a-последовательность отсутствует у этих видов животных

CD4

У собак CD4 выделяется MHC класса II рестриктированными Т-клетками-помощниками. Нейтрофилы у собак в значительной степени выделяют CD4 и в этом отношении отличаются от нейтрофилов всех остальных видов животных, для которых имеются подобные данные. В некоторых случаях макрофаги и дендритические APCs могут контролировать CD4

CD8

CD8 выделяется MHC класса I рестриктированными цитотоксическими Т-клетками. Т-клетки обычно выделяют CD8 $\alpha\beta$ -гетеродимеры; но они способны также выделять CD8 $\alpha\alpha$ -гомодимеры. Субпопуляция NK клеток также способна выделять CD8 $\alpha\alpha$ -гомодимеры

CD11/CD18

β_2 интегрины (CD11/CD18) являются важным семейством адгезионных молекул лейкоцитов. Отсутствие β_2 -интегринов вследствие мутаций CD18 приводит к синдрому дефицита адгезии лейкоцитов (LAD-I), описанному у людей, собак породы ирландский сеттер и голштинской породы крупного рогатого скота. У больных животных не возникает эффективных воспалительных реакций, и они гибнут от сепсиса спустя несколько месяцев после рождения. Большинство лейкоцитов выделяют один или более членов данного семейства. CD18 является β_2 -субъединицей, которая образует пару с одной из четырех α -субъединиц, формируя гетеродимер. Следовательно, окрашивание CD18 отображает присутствие β_2 -субъединицы, но не показывает, какая из четырех молекул интегрин присутствует. Четыре α -субъединицы включают CD11a (все лейкоциты), CD11b (гранулоциты, моноциты, некоторые макрофаги), CD11c (гранулоциты, моноциты, дендритические антиген-представляющие клетки) и α_D (макрофаги и Т-клетки в красной пульпе селезенки, а также большие гранулярные лимфоциты). Макрофаги и гранулоциты выделяют в 10 раз больше CD18, чем лимфоциты. У собак CD18 и α_D обнаруживаются с помощью Mab в тканевых срезах, фиксированных в формалине. При отсутствии CD3 или CD79a-экспрессии повышенная CD18-экспрессия большими моноядерными клетками является признаком дифференциации макрофагов или дендритических APC. Для подтверждения необходимы замороженные срезы ткани или нефиксированные цитологические мазки, окрашенные на наличие CD1

CD21

CD21 является C3 dg-рецептором (CR2), который соединяется с компонентами В-клеточного антигенного рецепторного комплекса (sIg, CD79a, CD79b), CD19 и CD35 (CR1). CD21 выделяется на зрелые В-клетки и фолликулярные дендритические клетки зародышевого центра. Обнаружение CD21 помогает при диагностике В-клеточной лимфомы и В-клеточной лейкомии

CD45

CD45 является обыкновенным семейством антигенов лейкоцитов, и все лейкоциты выделяют один или более CD 45-изоформ. При альтернативном сплайсинге мРНК (вырезание интронов из пре-мРНК с последующим лигированием экзонов и образованием зрелой мРНК в ходе процессинга) образуются восемь возможных изоформ из трех альтернативно сплайсированных экзонов. CD45RA является одной из этих изоформ. У собак CD45RA обнаруживается с помощью Mab в тканевых срезах, фиксированных в формалине. CD45RA выделяется всеми В-клетками и стопроцентно В-клеточными лимфомами с лимфатическими узлами. Периферические Т-клеточные лимфомы обычно имеют место в Т-клетках памяти у старых животных. Клетки памяти переключаются с выделения CD45RA на CD45RO. Клетки памяти преимущественно движутся к кожным и слизистым участкам, и Т-клеточные лимфомы (CD3 ϵ^+) на этих участках обычно не выделяют CD45RA

ческого MF, у которого $\alpha\beta$ Т-клетки доминируют и CD4 выделяется примерно в 90% случаев. Сильное преобладание $\gamma\delta$ Т-клеток в MF у собак наряду с низкочастотностью $\gamma\delta$ Т-клеток в здоровой крови и лимфатических узлах делает метод проточной цитометрии для обнаружения Т-клеточных последовательностей в крови ценным дополнением к морфологическому анализу для

предсказания клинического прогрессирования MF-поражений у собак.

Неэпителиотрофическая кожная лимфома

Неэпителиотрофическая кожная лимфома (NECL) обычно встречается у старых собак (средний возраст 10 лет). Часто NECL представляют собой большие кле-

точные лимфомы в виде одного или многочисленных узелков и бляшек. Также бывает поражение оральной полости. Многие поражения инфильтрируются зоинофилами, и из-за этой инфильтрации часто данные поражения путают с недифференцированной опухолью тучных клеток. Реактивные дендритные APC и Т-клетки часто преобладают в областях NECL-поражений; в этих случаях часто ставят неправильный диагноз реактивного (кожного гистиоцитоза) или неопластических гистиоцитарных пролиферативных нарушений (гистиоцитарная саркома). Для лечения этих сложных случаев необходимо полное иммунофенотипирование замороженных срезов, хотя чаще всего бывает достаточно иммунофенотипирования парафиновых срезов, чтобы указать на наличие Т-клеточной неоплазии. NECL большей частью представляет собой Т-клеточную лимфому (85% случаев бывают CD3+, n=24). В-клеточные лимфомы встречаются редко. CD8 выделялась лишь в 44% анализированных случаев (n = 16), а CD4- лишь в одном случае. Большинство случаев были представлены CD4- и CD8- (50%). Предварительные данные показывают, что экспрессия TCR менее предсказуема у NECL, чем у MF. Вероятно возможно существование NK-клеточных лимфом (CD3-) в коже у собак. Доказательство существования таких лимфом ждет развития специфических для собак NK-клеточных маркеров. Прогрессирование NECL обычно происходит быстрее, чем MF; наблюдаются лимфатические узлы и системные метастазы. Во многих случаях производится эвтаназия животного из-за недостаточной реакции на химиотерапию или неблагоприятного прогноза.

Гистиоцитарные заболевания

Исследования иммунофенотипического анализ показали, что гистиоцитарные пролиферативные заболевания собак появляются главным образом в результате пролиферации дендритных APCs, а не макрофагов, на основании экспрессии CD1-молекул инфильтрирующими клетками. В парафиновых срезах повышенная экспрессия CD18 наряду с недостаточной экспрессией лимфоидных маркеров (CD3 или CD79a) явно свидетельствует о наличии гистиоцитов (дендритных APCs или макрофагов). Гистиоцитарные заболевания, такие как кожная гистиоцитома, кожный гистиоцитоз, системный гистиоцитоз, злокачественный гистиоцитоз и гистиоцитарная саркома, более подробно рассмотрены в других статьях данного издания. Кожный и системный гистиоцитозы представляют собой реактивные клеточные гистиоцитозы Лангерганса (LCHs) дермальных LCs (CD1+, CD11c/CD18+, MHC класса II+, Thy-1+, CD4+), возникающих вследствие нарушения иммунной регуляции; они реагируют на назначаемые эпизодически иммуносупрессивные препараты. В тяжелых случаях требуется продолжительная иммуносупрессия. Кортикостероиды эффективны менее чем в 30% случаев; в остальных случаях требуется применение циклоспорина А или лефлуномида. Кожные гистиоцитомы проявляют эпидермальный LC-фенотип (CD1+, CD11c/CD18+, MHC класса II+), и у них отсутствует экспрессия Thy-1 и CD4. Из-за явного эпидермотропизма, часто наблюдаемого у гистиоцитом, их можно спутать с более тяжелыми заболеваниями, такими как MF. Гистиоцитомы регулируют экспрессию адгезионных молекул, которые обычно встре-

чаются на активированных здоровых LCs во время миграции с кожи в лимфатические узлы после контакта с антигеном.

Миграция гистиоцитом в лимфатические узлы наряду с уничтожением последних происходит редко, кроме того, в лимфатических узлах может иметь место спонтанная регрессия без лечебного вмешательства. К сожалению, некоторых собак с блуждающей гистиоцитомой приходилось эвтаназировать. Поэтому истинные данные о числе спонтанных регрессий неизвестны. В трех случаях было документально установлено широкое распространение метастаз гистиоцитомы за пределы лимфатических узлов. Синдром множественных гистиоцитом чаще встречается у собак породы шар пей. Клиническое развитие этих поражений, которые могут быть достаточно серьезными, непредсказуемо. Наблюдалось затягивание спонтанной регрессии (до 9 месяцев). Злокачественный гистиоцитоз и гистиоцитарная саркома являются активными злокачественными опухолями дендритных APC (CD1+, CD11c/CD18+, MHC класса II+), которые образуются в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге и легких. Поражения кожи и подкожного слоя встречаются редко. Одиночные поражения успешно удаляются хирургическим путем. Животные, пораженные многоцентричной или диссеминированной гистиоцитарной саркомой (злокачественный гистиоцитоз) недостаточно реагируют на сеансы химиотерапии, и прогноз в этом случае неблагоприятен.

Кожная плазмацитома

Плазмацитома представляет собой обычную опухоль, которая встречается у старых собак и возникает преимущественно в области пальцев, губ, ротовой полости и в области наружного слухового прохода. Заметный клеточный плеоморфизм и присутствие многоядерных гигантских клеток является настораживающим цитологическим признаком; однако течение заболевания является большей частью доброкачественным. Анализ архивных фиксированных в формалине проб выявил экспрессию антигенов, характерных для В-клеток и клеток плазмы. CD79a, составная часть В-клеточного антигенного рецепторного комплекса, и CD45RA выделяются в 80% и 90% случаев соответственно. Эти оценки помогают отличить плазмацитому от более тяжелых заболеваний, таких как злокачественная меланома и гистиоцитарная саркома.

ЛИМФОМА

В отличие от кожной лимфомы, диагностику лимфомы лимфатических узлов нетрудно произвести по пробам биопсии. Но, несмотря на то, что при большинстве лимфом у собак бывает пролиферация В-клеток, примерно одна треть случаев — Т-клеточного происхождения. Таким образом, Т-клеточная лимфома чаще встречается у собак, чем у человека (20%). Иммунофенотипический анализ очень помогает при оценке пораженных лимфатических узлов. В ходе исследования, в котором производился многовариантный анализ прогностических факторов при лимфоме у собак, было установлено, что иммунофенотипический анализ сочетается с прогнозом. В конкретных случаях при Т-клеточных лимфомах прогноз гораздо неблагоприятнее. Интервал между достижением полной ремиссии после химиоте-

рации и рецидивом заболевания значительно короче, и общая продолжительность жизни уменьшается (Teske et al., 1994).

ЛЕЙКЕМИЯ

Иммунофенотипический анализ лейкемии лучше всего производить по анализу крови методом проточной цитометрии. Окрашивание осуществляется моноклональными антителами, отмеченными флюоресцентными красителями. Метод проточной цитометрии при диагнозе лейкемии в настоящее время производится в двух городах Соединенных Штатов (в университете штата Калифорния в Дейвисе и в университете штата Северная Каролина). Наиболее распространенной формой лейкемии в серии случаев, исследованных авторами, является хроническая лимфоцитарная лейкемия (CLL), при которой бывает благоприятный прогноз. Острая лейкемия менее распространена, и прогноз при ней крайне неблагоприятный. В данном случае желательно различать лимфоидную и миелоидную лейкемию, хотя такая дифференциация не всегда возможна при имеющихся методах (цитологический метод, иммунофенотипирование и цитохимический ферментный метод). Острая миелоидная лейкемия, несмотря на применение химиотерапии, быстро приводит к летальному исходу. При острой лимфатической лейкемии бывает некоторая ремиссия, однако она часто кратковременна.

Хроническая лимфоцитарная лейкемия

У человека CLL представляет собой распространенный вид лейкемии, часто с хроническим течением, который поражает пожилых людей особенно мужского пола (соотношение мужчин и женщин свыше 2:1). Более чем у 95% больных CLL бывает пролиферация В-лимфоцитов. Среди собак CLL встречается у старых животных (средний возраст 9,5 лет; в диапазоне от 1,5 до 15 лет; $n = 50+$ случаев). Численность лимфоцитов в крови составляет от 15 000/мл до 1 200 000/мл. Как ни странно, в 70% случаев CLL наблюдалась пролиферация Т-лимфоцитов (CD3+), и в 57% случаев CLL имела большая гранулярная морфология лимфоцитов (LGL); в случаях LGL CLL почти исключительно представляли собой пролиферации Т-клеток, которые выделяли CD8 и $\alpha\beta$ (CD11d), и чаще выделяли TCR $\alpha\beta$ (65%), чем TCR $\gamma\delta$ (35%). В случаях Т-клеточной CLL с отсутствием LGL (в 13% случаев CLL) наблюдалась пролиферация $\alpha\beta$ Т-клеток, в которых не было обнаружено устойчивой экспрессии CD4 и CD8. В-клеточная CLL, основанная на экспрессии CD21 или CD79a, составляла 30% случаев CLL у собак.

CLL собак часто бывает вялотекущим, медленно прогрессирующим заболеванием. Несколько случаев было обнаружено во время обычного полного анализа крови (СВС), взятого для других целей. У других собак наблюдалась сонливость и пониженный аппетит. Распространенными признаками были спленомегалия и

умеренная анемия. Иногда наблюдалась тромбоцитопения, а абсолютная нейтропения встречалась редко. Поражение костного мозга при Т-клеточной CLL наряду с пролиферацией LGL встречается на довольно поздней стадии клинического заболевания. В этих примерах рост новообразований берет начало в селезенке, и в большинстве случаев наблюдается экспрессия $\alpha\beta$ лейкоцитарного интегрин (CD11d), который выделяется в красной пульпе селезенки. Клиническое течение CLL бывает в высшей степени разнообразным, частично вследствие скрытой природы данного заболевания на его начальной стадии и из-за этого — значительной задержки первоначальной диагностики. Диагностику CLL бывает трудно произвести, особенно на ранней стадии заболевания с невыраженным лимфоцитозом. Иммунофенотипирование помогает при диагностике, особенно при наличии аномальных фенотипов, хотя CLL-фенотип не оказывает четкого влияния на прогноз. Наиболее объективным диагностическим анализом является молекулярный генетический анализ, который документально отражает клональное расширение хронического лимфоцитоза. Данная методология находится в стадии разработки и пока не применяется для собак. Несмотря на это, прогноз при CLL у собак в достаточной степени благоприятный, даже в некоторых случаях без проводимого лечения. Лечение следует проводить для тех пациентов, у которых наблюдаются клинические признаки заболевания, имеется значительная анемия и/или тромбоцитопения или инфильтрирующее заболевание, ведущее к органомегалии. Главными средствами лечения являются преднизон и хлорамбуцил (лейкеран). В серии опытов, проведенных авторами, у многих клинически больных собак с помощью этого лечения достигалась полная ремиссия и удавалось увеличить продолжительность жизни (более 3 лет).

Литература

- Cobbold SP, Metcalf S: Monoclonal antibodies that define canine homo-logues of human CD antigens: Summary of the First International Canine Leukocyte Antigen Workshop (CLAW). Tissue Antigens 43:137, 1994. *Presents a good source of information on clustering analyses of canine leukocyte antigens.*
- Moore PF, Olivry T: Cutaneous lymphomas in companion animals. Clin Dermatol 12:499, 1994. *Presents a detailed review of the clinical, pathologic, and immunophenotypic features of cutaneous lymphomas in dogs and cats.*
- Moore PF, Schrenzel MD, Affolter VK, et al: Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotropic Langerhans cell histiocytosis which expresses CD1 and specific β_2 integrin molecules. Am J Pathol 148:1699, 1996. *The first paper documenting the dendritic APC (Langerhans' cell) lineage of canine histiocytic diseases; it contains background information on the comparative biology and proliferative diseases of dendritic APCs.*
- Teske E, van Heerde P, Rutteman GR, et al: Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. J Am Vet Med Assoc 205:1722, 1994. *A well-designed study that correlates clinical, morphologic, and immunophenotypic findings with prognosis in canine lymphoma.*

Иммуносупрессивные препараты

КЛЕР Р. ГРЕГОРИ

Во второй половине XX столетия иммуносупрессивные препараты превратились из неспецифических миелотоксичных средств в препараты, использующие в качестве мишени особые ферменты, которые катализируют реакции, требуемые для нормальных иммунных функций. В настоящее время наше понимание Т-клеточной функции во многом основано на исследованиях, проводимых для понимания механизма действия циклоспорина. Как каждый элемент узнавания антигенов, Т-клеточная активация, цитокиновый синтез и Т-клеточный зависимый цитотоксический эффект не находят объяснения, и исследователи ищут специфические, менее токсичные и более эффективные препараты для предотвращения иммунной реакции. Данный процесс называется *рациональной разработкой препаратов*, и он заменяет собой выбор потенциальных иммуносупрессивных препаратов, основанный на их способности разрушать или препятствовать активации Т- и В-клеток *in vitro*. Хотя при лечении заболеваний у людей применяется специфическая иммуносупрессия с использованием вызванных естественным путем и генетически разработанных антител, растворимых фрагментов рецепторов и другие биологические методы, большинство из них не применимы при лечении заболеваний у животных. В обозримом будущем в клинической ветеринарной медицине иммуносупрессия будет продолжаться применяться с использованием химиотерапии. По мере того как будут становиться все более доступными новые иммуносупрессивные препараты и врачи будут знакомиться с их показаниями, действием и побочными эффектами, иммуносупрессия станет еще более специфической, эффективной и безопасной методикой.

МИЕЛОТОКСИЧНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Циклофосфамид

Главное действие циклофосфамида основано на алкилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) во время S-фазы клеточного цикла. Изменения в структуре ДНК могут оказаться смертельными для клетки или вызвать нарушение кодирования, препятствующее репликации клеток или транскрипции ДНК. Циклофосфамид вызывает Т- и В-клеточную лимфопению и подавляет как Т-клеточную активность, так и образование антител. Циклофосфамид назначается собакам для лечения кортикостероид-резистентной аутоиммунной гемолитической анемии, кортикостероид-резистентной тромбоцитопении, ревматоидного артрита и полимиозита (в сочетании с кортикостероидами). Циклофосфамид назначается кошкам при лечении аутоиммунной гемолитической анемии и ревматоидного артрита. Миелосупрессия, гастроэнтерит, алопеция и геморрагический цистит являются основными осложнениями, вызываемыми лечением циклофосфамидом.

Азатиоприн

Азатиоприн является аналогом пурина, который метаболизируется в рибонуклеотидные монофосфаты. Слабая

конверсия в дифосфаты и трифосфаты ведет к внутриклеточной аккумуляции монофосфатов, что вызывает подавление обратной связи ферментов, необходимых для биосинтеза пуриновых нуклеотидов. Образующиеся аналоги трифосфата сливаются с ДНК, что приводит к нарушению кодирования рибонуклеиновой кислоты (РНК) и ошибочной транскрипции. Азатиоприн оказывает более значительное действие на гуморальный, нежели на клеточно-опосредованный иммунитет. При лечении иммуно-опосредованных заболеваний у собак азатиоприн обычно назначался в сочетании с кортикостероидным препаратом и/или с циклофосфамидом. Азатиоприн применялся для лечения аутоиммунной тромбоцитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунных кожных заболеваний, хронического гепатита, тяжелой формы миастении (*myasthenia gravis*), иммуноопосредованной гломерулонефрита, хронического атрофического гастрита, системной красной волчанки (см. след. статью) и воспалительных заболеваний кишечника. Несмотря на сильную миелотоксичность азатиоприна при лечении кошек, данный препарат применялся у них для лечения аутоиммунных кожных заболеваний. При назначении в максимально переносимых дозах азатиоприн и преднизолон не подавляют эффективно реакцию отторжения почечных аллотрансплантатов, несовместимых с главным комплексом гистосовместимости у собак (МНС). Однако при приеме через день (1–5 мг/кг) в сочетании с циклоспорином азатиоприн применялся для успешного сохранения совместимых с МНС почечных аллотрансплантатов у собак. Основным осложнением, которое встречается при приеме азатиоприна, является супрессия костного мозга, которая может привести к лейкопении, анемии и тромбоцитопении. Также могут возникнуть острый панкреатит и гепатотоксичность.

Метотрексат

Метотрексат лучше других препаратов подавляет редуктазу фолиевой кислоты, которая необходима для уменьшения дигидрофолатата до тетрагидрофолатата и оказывает влияние на производство пуринов и пиримидинов. Метотрексат оказывает действие во время фазы S клеточного цикла используется главным образом в качестве противоопухолевого препарата у собак и кошек при лимфомах, карциномах и саркомах. У людей метотрексат применяется для лечения ревматоидного артрита и псориаза. Наиболее распространенным осложнением после приема метотрексата является желудочно-кишечная токсичность.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Преднизолон

Глюкокортикоиды и, в частности, преднизолон оказывают как непосредственное, так и косвенное действие на иммунную реакцию. Глюкокортикоиды стабилизируют клеточную мембрану эндотелиальных клеток и подавляют образование местных хемотаксических факторов,

уменьшая таким образом инфильтрацию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. В аллогенных тканях подавляется выделение деструктивных протеолитических ферментов, таких как коллагеназа, эластаза и активатор плазминогена. Глюкокортикоиды также подавляют выделение арахидоновой кислоты из фосфолипидов мембраны. Это подавление препятствует синтезу простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов, которые являются главными медиаторами воспаления. Глюкокортикоиды производят перераспределение моноцитов и лимфоцитов из периферической системы кровообращения в лимфатическую и костный мозг. Это перераспределение в первую очередь оказывает влияние на Т-клетки. Активация Т-клеток и цитотоксичность также уменьшаются. Глюкокортикоиды подавляют активность цитокинов и изменяют функции макрофагов. Преднизолон и преднизон считаются первоочередными иммуносупрессивными препаратами для лечения иммуно-опосредованных и хронических воспалительных заболеваний у собак и кошек благодаря их эффективности и низкой стоимости. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, аутоиммунные и аллергические кожные заболевания, миастения гравис, аллергический пневмонит и бронхит, иммуно-опосредованный артрит и системная красная волчанка являются лишь некоторыми из показаний для кортикостероидной терапии у животных. Преднизолон применялся у собак и кошек для замедления отторжения аллотрансплантата; однако при введении отдельно от других препаратов преднизон не способен предотвратить отторжение аллотрансплантата.

Несмотря на недорогую цену и эффективность, частое применение кортикостероидов для лечения людей и животных вызывает тяжелые осложнения, обычно проявляемые в виде признаков гипернадпочечниковости. Это осложнение, в добавление к тому, что кортикостероиды во многом подавляют иммунную реакцию, привело к поискам щадящих методов стероидной иммуносупрессивной терапии.

ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА

Циклоспорин

Циклоспорин связывается в цитозоле лимфоцитов циклофилинами (циклоспорин-связывающими белками). Циклоспорин-циклофилиновые комплексы в соединении с кальцийзависимыми кальциневрин-кальмодулиновыми комплексами нарушают кальцийзависимую сигнальную трансдукцию. Факторы транскрипции, способствующие активации цитокинового гена, представляют собой либо прямые, либо косвенные субстраты серинтреонинфосфатазной активности кальциневрина. Эта ферментная активность уменьшается за счет связи циклоспорин-циклофилинового бимолекулярного комплекса с кальциневрином. Согласно данному механизму действия, циклоспорин подавляет раннюю активацию Т-клеток (G_0 -фаза клеточного цикла) и препятствует синтезу нескольких цитокинов, в частности, интерлейкина-2 (IL-2). Без стимуляции IL-2 дальнейшая пролиферация Т-клеток подавляется, и уменьшается Т-клеточная цитотоксичная активность. Циклоспорин также оказывает иммуносупрессивное действие, стимулирует секрецию в млекопитающих клетках трансформирующего фактора роста бета-протеина (TGF- β). TGF- β является

мощным ингибитором стимулированной IL-2 Т-клеточной пролиферации и образования специфических для данного антигена цитотоксичных лимфоцитов. Циклоспорин не обладает цитотоксичностью или миелотоксичностью, но является специфическим для лимфоцитов. Эта специфичность щадит другие быстро делящиеся клетки и обеспечивает дальнейшее функционирование неспецифических защитных механизмов в организме пациента.

Циклоспорин приобретает широкое распространение в ветеринарной медицине. Объединенная иммуносупрессия циклоспорина и преднизолона обеспечивает нормальную функцию МНС-несовместимых почечных аллотрансплантатов у кошек в течение более 6 лет. Циклоспорин в сочетании с азатиоприном, преднизолоном и антитимоцитами в сыворотке крови использовался для поддержания МНС-несовместимых почечных аллотрансплантатов у собак. Трансплантация костного мозга с успехом производилась у кошек с использованием иммуносупрессии циклоспорина. Циклоспорин также применялся для лечения резистентной к кортикостероидам аутоиммунной гемолитической анемии и тромбоцитопении у собак. Циклоспорин содержится в одном из глазных препаратов (Оптиммун) для лечения сухого кератоконъюнктивита у собак. Было установлено, что циклоспорин (10–20 мг/кг в день) значительно уменьшает размеры и глубину перианальных свищей у собак (Mathews and Sukhiam, 1996). После 6–8 недель лечения большинству собак не требуется дальнейшее медикаментозное и хирургическое лечение.

Циклоспорин выпускают в двух оральных формах: сандиммун и неорал (Сандоз, East Hanover, NJ). Оба препарата содержат циклоспорин в концентрации 100 мг/мл, но не являются биологически эквивалентными. Сандиммун в своей основе содержит оливковое масло, и адсорбция циклоспорина требует эмульсирования данного препарата желчными солями и переваривания ферментами поджелудочной железы. Процент абсорбции может составлять по крайней мере 4%, и существуют огромные колебания в дозах во всех уровнях цельной крови среди представителей одного и того же вида животных. Неорал является микроэмульсионным прекоцентратом циклоспорина, который становится микроэмульсией при соприкосновении с желудочно-кишечными жидкостями. Эта микроэмульсия абсорбируется непосредственно через кишечный эпителий, еще больше укрепляя и делая устойчивой концентрацию данного препарата в крови. При замене сандиммуна неоралом в качестве лечения у большинства кошек с почечным трансплантатом уменьшалась доза препарата, необходимая для поддержания нужного его уровня в цельной крови. Кроме того, кошкам с почечным трансплантатом давали сандиммун в дозе 10–15 мг/кг в течение 24 часов для начала иммуносупрессии во время операции. Для достижения той же концентрации циклоспорина в цельной крови (около 500 нг/мл) неорал вводят в дозе 1–4 мг/кг в течение 24 часов. Неорал является более эффективным иммуносупрессантом, чем сандиммун, из-за более полной абсорбции, которая обеспечивает более устойчивую и предсказуемую концентрацию препарата в крови. Кроме того, он более экономичен в применении.

Для достижения иммуносупрессии у собак автор рекомендует обеспечивать концентрацию препарата в

цельной крови на 12 часов (измерения проводились непосредственно перед последующей оральной дозой) по крайней мере 500 нг/мл. При приеме сандиммуна для поддержания такой концентрации потребуются оральная доза 10–25 мг/кг в течение 24 часов, поделенная на два приема. Неорал можно начинать с дозы 5–10 мг/кг в течение 24 часов, поделенной на два приема. При любой формуле препарата в случае желудочно-кишечного воспаления придется увеличить дозу, и концентрацию препарата в крови нужно будет измерять через 24–48 часов после начала лечения, чтобы убедиться в достижении необходимой его концентрации в крови. Концентрацию циклоспорина в крови во время лечения нужно измерять через периодические отрезки времени. Для уменьшения стоимости циклоспорина, требуемого для лечения собак средних и больших размеров, автор рекомендует в добавление к циклоспорино вводить кетоконазол в дозе 10 мг/кг в течение 24 часов. Кетоконазол препятствует метаболизму циклоспорина в печени и сокращает требуемую дозу циклоспорина на 60%. Автор не встречался с какими-либо токсичными действиями в результате совместного применения этих препаратов, но имеются сообщения, что частое применение кетоконазола у собак может привести к образованию катаракты.

Для достижения иммуносупрессии с помощью циклоспорина у кошек автор рекомендует обеспечивать концентрацию препарата в цельной крови на 12 часов, равную 250–500 нг/мл. При приеме сандиммуна для поддержания такой концентрации потребуются оральная доза 4–15 мг/кг в течение 24 часов, поделенная на два приема. Неорал можно начинать с дозы 1–5 мг/кг в течение 24 часов, поделенной на два приема. И снова очень важно измерять концентрацию препарата в крови через 24–48 часов после начала лечения, чтобы убедиться в достижении необходимой его концентрации в крови. Концентрацию циклоспорина в крови также нужно измерять периодически во время курса лечения.

Концентрацию циклоспорина в цельной крови или в плазме крови можно определить по жидкостной хроматографии высокого давления, флюоресцентному поляризационному иммуноанализу и специфическому радиоиммуноанализу моноклональных антител. Многие медицинские центры, которые обслуживают больных людей, производят анализы циклоспорина и могут обслуживать животных. Лаборатория клинической патологии в Ветеринарном медицинском учебном госпитале Калифорнийского университета в Дейвисе готова производить анализ концентрации циклоспорина в цельной крови у животных с использованием метода радиоиммуноанализа моноклональных антител.

В отличие от людей, у собак и кошек циклоспорин не является нефротоксичным и гепатотоксичным, если только не будет достигнута его крайне высокая концентрация в крови (>3 000 нг/мл). Концентрация выше 1 000 нг/мл ведет к потере аппетита у кошек. Если концентрация препарата 1 000 нг/мл сохраняется в течение нескольких недель или месяцев, могут возникнуть бактериальные и грибковые инфекции. Как и у людей, циклоспорин может способствовать развитию новообразований, особенно лимфом, у кошек и собак. Применение высоких доз (1–2 мг/кг в течение 24 часов) преднизолона вместе с циклоспорином увеличивает риск образования опухо-

лей. Как и у людей, циклоспорин приводил к заметному увеличению роста волос у некоторых кошек с установленным автором почечным трансплантатом.

Циклоспорин обладает довольно неприятным вкусом для людей и животных, поэтому нужно применять данный препарат в желатиновых капсулах. Фирма *Sandoz* поставляет капсулы, содержащие 25 или 100 мг циклоспорина. Для большинства кошек эти капсулы слишком велики. Автор помещает оральный раствор в желатиновые капсулы № 0 или № 1. Некоторые кошки нуждаются в очень малой дозе циклоспорина: 1–3 мг/на дозу. Измерение и прием столь небольшой дозы (0,01–0,03 мл) очень сложны и могут оказаться неточными. Сандиммун можно растворять и хранить в подсолнечном масле; автор обычно готовит раствор 1:10. Неорал можно растворять в любом оральном растворе, но его нужно принимать непосредственно после растворения, поскольку он является микроэмульсионным концентратом. Автор растворяет неорал в водопроводной воде.

Циклоспорин также бывает во внутривенном растворе (Сандиммун в/в), который нужно растворять в 0,9%-ном растворе натрия хлорида или 5%-ном декстрозы в воде. Автор применяет дозу 6 мг/кг в течение 4 часов, рассчитанную на необходимое количество жидкости. Внутривенно циклоспорин назначается для борьбы с отторжением органов? при остром гемолитическом кризисе или если пациент не переносит оральных медикаментозных препаратов.

Такролимус

Несмотря на то, что такролимус или FK-506 (Програф, *Fujisawa USA, Dearfield, IL*) отличается по своей структуре от циклоспорина, он обладает аналогичным механизмом действия. Такролимус связывается в цитозоле лимфоцитов с иммуофилином, FK-связывающим протеином (FKBP). Как и при циклоспорин-циклофилиновом комплексе, такролимус-FKBP комплекс связывается с кальциневрином и подавляет его фосфатазную активность. Это подавление непосредственным и косвенным образом оказывает подавляющее действие на экспрессию ядерных регуляторных протеинов и генов Т-клеточной активации. Производится супрессия транскрипции цитокинов (IL-2, -3, -4 и -5, интерферона-гамма [IFN- γ], TNF- α и гранулоцит-макрофагного колониестимулирующего фактора [GM-CSF]), отвечающего за активацию лимфоцитов, равно как и экспрессии IL-2 и IL-7 рецепторов. Такролимус *in vitro* является в 50–100 раз более мощным ингибитором активации лимфоцитов, чем циклоспорин. Такролимус также подавляет В-клеточную пролиферацию и образование антител по непонятным механизмам. Такролимус уменьшает поражение печени в связи с поражением, вызываемым ишемией и повторной перфузией, возможно, путем подавления образования TNF и IL-6 гепатоцитами, и стимулирует регенерацию печени после ее поражения. В проводимых экспериментах многие виды животных с аллотрансплантатом с успехом принимали лечение такролимусом в дозах в несколько раз меньше, чем дозы циклоспорина. Такролимус продлевал жизнь почечных, печеночных, поджелудочных, сердечных, легочных и васкуляризованных трансплантатов конечностей у грызунов, собак и нечеловекообразных приматов. В отношении человека такро-

лимус стоит выше циклоспорина по обратному ходу имеющих место реакций отторжения. Кроме того, стероидно-щадящее действие такролимуса значительно, чем у сандиммуна, но не выше, чем у неорала. Токсичность такролимуса аналогична токсичности циклоспорина при его применении у людей.

Такролимус мало применяется и у ветеринарных пациентов или вообще не применяется, но, учитывая его эффективность в испытаниях, проводимых на животных, его можно с успехом применять для лечения широкого спектра иммуно-опосредованных заболеваний. Такролимус особенно эффективен при лечении иммуно-опосредованной анемии, тромбоцитопении и артрита благодаря его подавлению синтеза антител, в добавление к подавлению Т-клеточной пролиферации. Несмотря на возможные преимущества такролимуса при лечении заболеваний у собак, основная проблема состоит в возможной токсичности данного препарата. Согласно сообщениям, доза в 0,16 мг/кг в день в/м или 1,0 мг/кг в день п/о является эффективной для продления срока жизни почечного аллотрансплантата собак породы бигль. Побочные эффекты включают анорексию, васкулит и кишечную инвагинацию. В исследовании, проведенном на беспородных собаках, те же самые дозы оказывались неэффективными для продления срока жизни почечного трансплантата, и у большинства собак развивался тяжелый васкулит, ведущий к фатальному инфаркту миокарда, почечной недостаточности и инвагинации. Комплексное лечение циклоспорином дает побочные эффекты и обладает меньшей токсичностью. Концентрация такролимуса в крови исследуется у людей в медицинских центрах с использованием моноклонального иммуноанализа. Эффективное содержание такролимуса в сыворотке крови у собак составляет около 0,1–0,4 нг/мл – примерно в 100 раз ниже, чем циклоспорина. Концентрация 2,0 нг/мл и более может привести к смерти.

ИНГИБИТОРЫ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОКИНОВ И ФАКТОРА РОСТА

Сиролимус

Сиролимус или рапамун (Рапамун, *Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA*) представляет собой макроциклический антибиотик со структурой, похожей на такролимус, который также связывается в клеточном цитозоле с FKBP. Однако сиरोлимус и такролимус воздействуют на различные отдельные участки путей обмена сигнальной трансдукции. Иммуносупрессивная активность сиरोлимуса является до некоторой степени следствием блокирования сиरोлимус-FKBP комплексом активации 70-KD S6 протеинкиназ, которые участвуют в клеточной пролиферации. Сиролимус также подавляет киназную активность регуляторных протеинов дополнительного клеточного цикла, циклин-зависимые киназы-2 и -4. Сиролимус блокирует IL-2 и остальную сигнальную трансдукцию, вызванную фактором роста, и независимые от кальция CD28-B7 костимуляторные пути обмена. Если циклоспорин и такролимус блокируют Т-клеточную прогрессию клеточного цикла в G₀ и G₁-стадиях, сиरोлимус мешает клеткам продвигаться из стадии G₁ в стадию S. Сиролимус блокирует Т-клеточную активацию IL-2, -4, -6 и стимуляцию В-клеточной пролиферации липополисахаридом (LPS). Сиролимус подавляет В-клеточный

синтез иммуноглобулина, вызванный интерлейкинами. Было доказано, что сиरोлимус препятствует острому, ускоренному и хроническому отторжению кожных, сердечных, почечных, островковых (в поджелудочной железе) аллотрансплантатов, аллотрансплантатов тонкого кишечника у грызунов, кроликов, собак и свиней и трансплантатов у приматов, кроме человека. Также была доказана эффективность сиролимуса в аутоиммунных моделях: при инсулин-зависимом диабете и системной красной волчанке. Антагонизм сиролимуса к цитокинам и фактору роста не ограничивается клетками иммунной системы. Сиролимус подавляет пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток, гепатоцитов и клеток мягких мышц, вызванную факторами роста, такими как производный из тромбоцитов фактор роста (PDGF) и фактор роста фибробластов (FGF). Сиролимус очень эффективен в предупреждении пролиферации во внутренних кровеносных оболочках сосудов в гладких мышцах (артериосклероз) после механического или иммуно-опосредованного повреждения артерий. Сиролимус прошел оценку в фазах I и II клинических испытаний по трансплантации человеческих органов. Усовершенствование метода, основанного на применении циклоспорина, привело к уменьшению острого отторжения почечного аллотрансплантата.

Микофенолата мофетил

Микофенолата мофетил, также известный как RS-61443 или микофенольная кислота (Целлепт, *Roche Laboratories, Palo Alto, CA*), представляет собой пролекарство, гидролизированное эстеразами печени в микофенольную кислоту. Микофенольная кислота является цитостатической для лимфоцитов, вследствие ее подавления инозина монофосфата дегидрогеназы (IMPDH), фермента, необходимого для биосинтеза пуринов. Микофенольная кислота является довольно выборочным ингибитором Т- и В-клеточной пролиферации во время S-фазы клеточного цикла благодаря ее способности препятствовать биосинтезу гуанозина и дезоксигуанозина. Было доказано, что микофенольная кислота уменьшает отторжение аллотрансплантатов в многочисленных моделях на животных, будучи наиболее эффективной в сочетании с циклоспорином, такролимусом и/или сиरोлимусом. Микофенольная кислота была разработана, в частности, для немиелотоксичного замещения азатиоприна у людей с аллотрансплантатами. Ранние клинические испытания на почечных аллотрансплантатах у людей методом биопсии показали уменьшение числа случаев острого отторжения у пациентов, принимающих микофенольную кислоту вместо азатиоприна. В лечебных дозах микофенольная кислота может быть токсичной для животных. Основным ограничением дозы служит анемия и потеря в весе у крыс; лейкопения, диарея и анорексия у обезьян и желудочно-кишечные кровотечения, анорексия и диарея у собак. Для уменьшения токсичных действий можно уменьшить дозу или давать микофенольную кислоту в сочетании с другими иммуносупрессивными препаратами. Микофенольная кислота также подавляет пролиферацию мягких мышц и фибробластов, вызванную фактором роста. Сиролимус и микофенольная кислота в сочетании друг с другом являются крайне эффектив-

ными для предупреждения пролиферации внутренних оболочек артерий в гладких мышцах после механического повреждения.

Лефлуномид и его аналоги

Лефлуномид (Hoechst AG, Wiesbaden, Germany) представляет собой синтетический изоксазол органического происхождения, который в слизистой оболочке кишечника метаболизируется в активную форму, A77 1726. Лефлуномид является посредником по крайней мере в части своей антипролиферативной деятельности во время S-фазы клеточного цикла путем подавления путей обмена при биосинтезе пиримидина. Целью A77 1726 в данном пути обмена является фермент дигидрооротата дегидрогеназы. В высоких концентрациях лефлуномид также является ингибитором тироксин киназы, связанной с рецепторами факторов роста. В добавление к T- и B-лимфоцитам лефлуномид тоже оказывает антипролиферативное действие на клетки гладких мышц и фибробласты, что также является следствием подавления биосинтетических путей обмена пиримидина в этих клетках. В Европе и в Соединенных Штатах проходит оценка лефлуномида в фазе III испытаний для лечения ревматоидного артрита. Было доказано, что этот препарат является эффективным антиревматическим средством, меняющим характер заболевания и не дающим побочных эффектов, которые обычно вызывают одобренные в настоящее время иммуносупрессанты. Кроме эффективности лефлуномида на моделях у людей и животных при лечении аутоиммунных заболеваний, было установлено на моделях малых и больших животных, что он помогает при остром поведенческом и хроническом отторжении аллотрансплантата почками, кожей, сердцем, сосудами и легкими. Автор использовал лефлуномид для успешного лечения резистентной к действию стероидов аутоиммунной гемолитической анемии и системного гистиоцитоза у собак. В сочетании с циклоспорином лефлуномид полностью предупреждал отторжение МНС-несовместимых почечных аллотрансплантатов у собак как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. При дозах, используемых у людей, лефлуномид вызывает у собак желудочно-кишечную токсичность в результате накопления метаболита триметилфлюороаналина (TMFA). К счастью, лимфоциты у собак гораздо более чувствительны к действию активного препарата A77 1726, чем лимфоциты у людей, и гораздо более низкими дозами можно равным образом добиться эффективной иммуносупрессии. В настоящее время автор использует дозу 4 мг/кг перорально через каждые 24 часа и по необходимости регулирует дозу так, чтобы концентрация препарата в сыворотке крови в течение 24 часов находилась на уровне 20 мг/мл. Предыдущие исследования, проведенные на кошках, по-

казывают, что TMFA не вызывает проблемы токсичности, которая характерна для собак; однако у кошек данный препарат метаболизируется гораздо медленнее, и требуется примерно половина оральной дозы для достижения эффективной концентрации в крови. Лефлуномид должен скоро появиться в продаже в Европе для лечения ревматоидного артрита у людей. В настоящее время разрабатываются аналоги лефлуномида для применения в качестве трансплантатов.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Большинство из используемых в настоящее время иммуносупрессивных препаратов и те, что вскоре появятся в продаже, обладают отличными друг от друга механизмами действия и эффективны на различных стадиях клеточного цикла. В экспериментальном и клиническом отношении комплексное лечение препаратами часто обеспечивает более эффективную иммуносупрессию с меньшим числом побочных эффектов, вызванных лекарственными препаратами. При трансплантации у людей циклоспорин и такролимус считаются первоочередными иммуносупрессивными препаратами. Для усиления их активности и уменьшения токсичности к методам, препятствующим отторжению, добавляется азатиоприн, преднизолон или микофенольная кислота или все три. Вскоре в продаже появится сиролимус, и доказана его замечательная экспериментальная эффективность на животных в сочетании либо с циклоспорином, либо с такролимусом. Лишь небольшое число новых немиелотоксичных препаратов использовалось при лечении животных, но опубликовано много экспериментальных исследований на животных с изучением аутоиммунных заболеваний и трансплантации органов, в которых имеются показания и понимание к их применению. Основываясь на экспериментальном и клиническом опыте автора по МНС-несовместимой трансплантации органов у собак, циклоспорин и лефлуномид являются мощным и безопасным иммуносупрессивным комплексом.

Литература

- Mathews KA, Sukhiam HR: OL27-400 (cyclosporine) treatment of canine perianal fistulas: A prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Vet Surg* 25:433, 1996.
- Morris RE: Mechanisms of action of new immunosuppressive drugs. *Kidney Int* 49:S-26, 1996.
- Describes the new immunosuppressive agents, the background of their development, experimental studies, and current use.
- Plumb DC: *Veterinary Drug Handbook*, 2nd ed. Ames: Iowa State University Press, 1995. *Gives the indications for use and dose levels for cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, and prednisolone.*
- Suthanthiran M, Morris RE, Strom TB: Immunosuppressants: Cellular and molecular mechanisms of action. *Am J Kidney Dis* 28:159, 1996. *Describes how new immunosuppressive agents work at the molecular level to promote immunosuppression.*

Диагностика и лечение системной красной волчанки

СТИВЕН Л. МАРКС

КАРОЛИН ДЖ. ГЕНРИ

Системная красная волчанка (SLE) является полисистемным иммуно-опосредованным заболеванием, которое редко встречается у собак и кошек. По оценкам специалистов, поражаются 0,03% собак, и 0,06% кошек (Scott *et al.*, 1995). Впервые это заболевание было обнаружено у собак (Lewis *et al.*, 1965). SLE человека интенсивно изучалось на лабораторных животных. При этом заболевании поражаются многие системы организма; поэтому SLE может принимать формы разнообразных заболеваний, и сложно распознать ее клиническим путем. Не существует пород, особенно предрасположенных к SLE, но некоторые породы, в том числе шелти, староанглийская овчарка, афганская борзая, колли, бигль, немецкая овчарка, ирландский сеттер и пудель, болеют чаще всего (Halliwell and Gorman, 1989). У кошек наиболее предрасположенными к SLE являются персидская, сиамская и гималайская породы (Pedersen and Barlough, 1991). Домашние животные болеют SLE независимо от пола, в то время как у человека SLE чаще встречается у женщин. Существует много споров по поводу патогенеза и диагностических критериев для SLE у собак и кошек.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология SLE включает факторы, связанные с генетикой, окружающей средой и заражением, но точная причина возникновения заболевания остается неизвестной (Grindem and Johnson, 1982). Патологические факторы, лежащие в основе SLE, связаны с наличием высокой концентрации комплексов антигенных антител в системе кровообращения (гиперчувствительность типа III) или антител, выделенных к аутоантигену на такие клетки, как эритроциты, тромбоциты и лейкоциты (гиперчувствительность типа II; Halliwell and Gorman, 1989). Когда клеточно-опосредованная активность направлена против аутоантигена, гиперчувствительность типа IV возникает в меньшей степени. Воспалительные поражения, вызываемые комплексами антиген-антитело в системе кровообращения, не являются специфическими для систем органов, но могут привести к таким заболеваниям, как васкулит, гломерулонефрит, полиартрит и дерматит. Растворимые иммунные комплексы распространяются в васкулярном эндотелии и вызывают комплемент-опосредованное периваскулярное воспаление. Воспалительные медиаторы вызывают хемотаксис и увеличивают васкулярную проницаемость, что может способствовать возникновению острого некротического васкулита, фибриноидных отложений и склероза. Иммунные комплексные отложения в почках вызывают мембранный гломерулонефрит. При распространении иммунных комплексов в синовиальную мембрану возникает полиартрит. У домашних животных, как и у человека, аномальная иммунная активация и потеря аутоотолерантности, возможно, служат главными причинами развития SLE. Иммунная активация может быть вызвана эндогенными (гене-

тическими, гормональными, метаболическими) или экзогенными факторами (лекарственными препаратами, ультрафиолетовым излучением, кормом, инфекционными организмами, такими как вирусы, бактерии и паразиты). Потеря аутоотолерантности и распространение аутореактивной В-клеточной популяции ведет к появлению клеток, образующих аутоантитела, а также В-клеток памяти, которые могут быть причиной периодических вспышек заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Клинические признаки при SLE бывают различными, в зависимости от числа пораженных систем организма. В классических случаях клинические признаки возникают периодически, и часто заболевание переходит в хроническую форму. Однако у некоторых животных присутствуют острые клинические признаки.

Наиболее распространенными жалобами у собак являются нарушение походки, чаще всего в виде перемежающейся хромоты. Эти данные свидетельствуют о полиартрите или полимиозите. Может быть отек или болезненность суставов при пальпации, а также миалгия, сопровождающаяся уменьшением мышечной массы или без нее. При физическом осмотре могут быть обнаружены и другие нарушения, такие как поражения кожи без их специфического распределения. Наиболее часто поражаются область конечностей, туловища, головы, ушей, кожно-слизистой каймы и морды. Эти поражения могут быть в виде эритем, язв, корочек, экссудации или аллопеции. На кожно-слизистой кайме и в слизистой ротовой полости образуются язвы. Эрозивные поражения появляются на участках с тонкой кожей, таких как область подмышечной впадины, вентральной части живота и периорбитальная область. У собак клинические признаки можно разделить на главные и второстепенные (таблица 1). Неспецифические жалобы включают сонливость, анорексию и слабость. У кошек клинические признаки включают гемологические нарушения, лимфаденопатию, полиартрит, миопатию, язвы в ротовой полости, почечную патологию, лихорадку и неврологические признаки (Scott *et al.*, 1995; Pedersen and Barlough, 1991).

ДИАГНОСТИКА

Нет ни одного диагностического анализа, который можно было бы надежно использовать для диагностики SLE. Диагностика SLE лучше всего проводится по клиническому анализу и лабораторным данным. Также может представлять ценность серологическая проба. Некоторые считают, что проба на антиядерные антитела (ANA), которая определяет концентрацию антител в сыворотке крови по отношению к ядерному веществу является наиболее чувствительной пробой на SLE у собак. Эта проба менее надежна у кошек, и у обоих видов животных могут иметь место ложноотрицательные и ложноположительные результа-

Таблица 1. Диагностика системной красной волчанки*

Главные признаки	Второстепенные признаки	Серология
Поражения кожи	Лихорадка неизвестного происхождения	Антиядерные антитела (ANA)
Полиартрит	Признаки поражения ЦНС, судороги	Препарирование клеток при красной волчанке
Гемолитическая анемия	Язвы в ротовой полости	
Гломерулонефрит	Лимфаденопатия	
Полмиозит	Перикардит	
Лейкопения	Плеврит	
Тромбоцитопения		

*Четко выраженная системная красная волчанка (SLE): два главных признака с положительной серологией; один главный признак, два второстепенных признака с положительной серологией. Вероятная SLE: один главный признак с положительной серологией; два главных признака с отрицательной серологией.

Из работы Gorman NT, Werner LL: *Immune-mediated diseases of the dog and cat*. 1. Basic concepts on the systemic immune-mediated diseases. *Br Vet J* 142:395, 1986, печатается с разрешения.

ты. Заболевания с аналогичными клиническими признаками, включающими эритематозную пузырчатку, дискоидную волчанку, распространенный демодекоз, ревматоидный артрит, вирус лейкемии кошек, инфекционный перитонит кошек, иммуноопосредованную гемолитическую анемию, бактериальный эндокардит и иммуно-опосредованную тромбоцитопению, также могут вызывать повышение ANA титров. Исследование клеток при красной волчанке является высокоспецифическим для SLE, но оно требует много времени и обладает меньшей чувствительностью, чем ANA-проба для SLE. LE-клеточная проба устанавливает наличие опсонизированного ядерного вещества внутри нейтрофилов и макрофагов.

Никакие специфические данные по развернутому общеклиническому анализу крови не являются патогномоничными для SLE. При наличии регенеративной анемии и исключения кровопотери следует сделать тест Кумбса и провести оценку мазка на наличие сфероцитоза. Положительная проба Кумбса определяет комплемент или антигена на эритроцитах, согласованных с иммунопатологией SLE, но такие данные не являются специфическими для данного заболевания. Положительные результаты пробы Кумбса также можно получить при таких заболеваниях, как эрлихиоз, иммуно-опосредованная гемолитическая анемия, не связанная со SLE, и распространенный демодекоз, каждое из которых имеет клинические признаки, характерные для SLE. При наличии признаков нерегенеративной анемии, лейкопении и тромбоцитопении полезно провести исследование костного мозга и риккетсиальных циклов для исключения первичных заболеваний костного мозга, таких, как эрлихиоз. Другие неспецифические нарушения включают лейкоцитоз в сопровождении нейтрофилии и моноцитоза. Биохимические показатели сыворотки крови помогают установить гломерулонефрит или миозит. Азотемия и гипоальбуминемия могут указывать на почечное заболевание, и нужно провести дальнейшее исследование при помощи анализа мочи. При наличии протеинурии необходимо установить соотношение протеина к креатинину, так как значительная потеря протеина подтверждает диагноз гломерулонефрита. Отложение иммунного комплекса демонстрируется при помощи прямой флюоресценции и гистопатологического обследования проб, полученных при почечной биопсии. Миозит подтверждается увеличением активности аспартат аминотрансферазы и креатинин фосфокиназы.

Дальнейшие данные о миозите можно получить по гистологическому анализу мышечной биопсии в случае подтверждения клинических признаков и лабораторных данных. Гиперглобулинемия в дальнейшем характеризуется электрофорезом сыворотки крови. Поликлональная гаммопатия совместима с диагностикой SLE. Пункция сустава выполняется при обнаружении или подозрении на скопление жидкости в суставе или при документальном подтверждении неэрозивного артрита при помощи рентгенографии. При результате анализа синовиальной жидкости, подтверждающим SLE, стерильная нейтрофильная жидкость будет иметь пониженную вязкость. При обнаружении дегенеративных нейтрофилов или бактерий нужно произвести культивирование и определение чувствительности бактерий к антибиотикам. Биопсия синовия также помогает подтвердить диагноз SLE. Биопсия кожи должна проводиться при наличии поражений и если при иммунной флюоресценции видно накопление иммунного комплекса.

Диагностика SLE основывается на данных полисистемных признаков, необъяснимых при помощи других болезненных процессов и подтверждаемых лабораторными данными. В этой области существует множество споров между врачами. Некоторые авторы предлагают экстраполяцию на основании критериев, принятых Американской ассоциацией ревматологов. Другие считают, что эти критерии не удовлетворяют диагнозу SLE у собак и кошек. Предположительные критерии для диагностики SLE у собак приведены в таблице 1.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение при SLE является неспецифическим и направлено на уменьшение воспаления тканей. Наряду с этим также необходимо лечить все имеющиеся нарушения в работе органов. Обычно вначале в качестве альтернативного средства применяют преднизон или преднизолон (1–3 мг/кг п/о, два раза в день), пока не появятся клинические признаки улучшения. Если после 7–10 дней не видно улучшения, можно назначить дополнительную иммуносупрессивную терапию. Собакам можно давать азатиоприн (1 мг/кг перорально, через каждые 24 часа), а кошкам — хлорамбуцил (0,25–0,5 мг/кг перорально, через каждые 24–48 часов). Циклофосфамид также применяется в качестве иммуносупрессивного средства у собак. При наступлении клинической ремиссии дозировку препарата можно постепенно уменьшать до самой низкой дозы при отсутствии клинических признаков поражения. Аспирин применяется для снятия боли и воспаления у собак и кошек. Также для анальгезии можно применять другие нестероидные противовоспалительные препараты, например, опиоиды. Для некоторых собак с SLE применялся левамизол (3–7 мг/кг п/о, через день в течение 4 месяцев), а также хризотерапия. Имеются данные о продолжении ремиссии в течение 9 лет, когда левамизол применялся в сочетании с кортикостероидами и в качестве отдельного препарата (Fournel, 1992). Другие препараты, такие как дапсон, колхицин, омега-3/6 жирные кислоты и циклоспорин, применявшиеся у человека, не были исследованы у собак и кошек (Scott et al., 1995). Плазмаферез также использовался для лечения собак с SLE. Пентоксифиллин (Трентал, Hoechst Marion Roussel) применялся

для изменения микроваскулярной крови (Hargis and Mundell, 1992) и имел некоторый успех при лечении васкулита у собак. Его можно применять в дозировке 10 мг/кг п/о, три раза в день.

ПРОГНОЗ

Обычно прогноз при данном заболевании осторожный, но подобный прогноз должен основываться на клинических признаках и состоянии животного. Около 40% собак, у которых поставлен диагноз SLE, согласно одному источнику, погибли в течение 1 года (Scott et al., 1995). Однако другое клиническое исследование было более оптимистическим, более чем 50% собак жили длительное время (Fournel et al., 1992). Наиболее распространенными причинами гибели были развитие бронхопневмонии, септицемии и эвтаназия. Данные об отказе работы органа и наличии инфекции говорят о неблагоприятном прогнозе. Наилучший прогноз бывает у собак, которые реагируют только на глюкокортикоидную терапию. Прогноз для кошек неясен вследствие редкой диагностики, но в одном сообщении 9 из 11 кошек реагировали на лечение (Pedersen and Barlough, 1991).

Литература

Fournel C, Chabannel L, Caux C: Canine systemic lupus erythematosus I: A study of 75 cases. *Lupus* 1:133, 1992. *Report of 75*

cases of canine SLE suggesting that ANA titers correlated with severity of disease and that levamisole has produced long-term remissions.

- Grindem CB, Johnson KH: Systemic lupus erythematosus: Literature review and report of 42 new canine cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:489, 1983. *Excellent literature review and discussion of pathophysiology, clinical signs, and diagnosis of canine SLE.*
- Halliwell EW, Gorman NT: Veterinary Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 324. *Useful immunology textbook with excellent review of immune-mediated disease.*
- Hargis AM, Mundell AC: Familial canine dermatomyositis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 14:855, 1992. *Review article of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of canine dermatomyositis.*
- Jones DRE: Canine systemic lupus erythematosus: New insights and their implication. *J Comp Pathol* 108:215, 1993. *Review of the comparative immunopathology of SLE in dogs and people.*
- Lewis RM, Picut CA: Veterinary Clinical Immunology: From Classroom To Clinics. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989, p 167. *Very helpful immunology textbook covering both the clinical and the immunologic aspects of canine SLE.*
- Lewis RM, Schwartz RS, Henry WB Jr: Canine SLE. *Blood* 25:143, 1965. *Original description of canine SLE.*
- Pedersen NC, Barlough JE: Systemic lupus erythematosus in the cat. *Feline Pract* 19:5, 1991. *Helpful review of feline SLE.*
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Small Animal Dermatology. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 578. *Excellent dermatology textbook with concise review of immunologic skin diseases.*

Наследственные и приобретенные заболевания, связанные с иммунодефицитом

ПИТЕР ДЖ. ФЕЛЬСБУРГ

Заболевания, связанные с иммунодефицитом, представляют собой группу разнообразных заболеваний, вызванных нарушениями одного и более компонентов иммунной системы, что вызывает усиленную подверженность инфекциям. Первичный или наследственный иммунодефицит — это заболевания, с которыми животное родилось, и они сопровождаются генетическим нарушением, затрагивающим иммунную систему; любое клиническое заболевание, наблюдаемое у таких животных, является проявлением наследственного нарушения. Животные с вторичным или приобретенным иммунодефицитом рождаются со здоровой иммунной системой, но она нарушается временно или навсегда в результате какого-то основного болезненного процесса.

У животные с иммунодефицитом обычно наблюдаются хронические рецидивирующие инфекции. Следующие состояния могут говорить о наличии какого-либо внутреннего иммунологического нарушения: (1) повышенная частота или тяжесть возникновения инфекции, (2) хронический характер или длительность инфекции, (3) неполное выздоровление после инфекционных заболеваний, (4) недостаточная реакция на лечение или ее

отсутствие и (5) заражение обычно неболезнетворными организмами. Тип инфекции и клинические признаки заболевания определяются тяжестью иммунного нарушения и конкретным поражением компонента иммунной системы. Поражение В-клеточной (гуморальной иммунной) системы обычно predisposes животное к усиленной подверженности бактериальным инфекциям. Животные с Т-клеточной (клеточно-опосредованной иммунной) недостаточностью обычно имеют повышенную predisposed к поражению внутриклеточными микроорганизмами, таким как грибок, простейшие, одноклеточные и вирусы. Следует подчеркнуть, что, поскольку гуморальная иммунная реакция (реакция на антигена) в большей степени определяется Т-клеточной системой, определенная Т-клеточная недостаточность также присутствует в виде гуморальной недостаточности, даже несмотря на отсутствие нарушений в самой В-клеточной системе. Нарушения, связанные с фагоцитарными и комплементарными компонентами иммунной системы, обычно вызываются поверхностным или системным заражением пиогенных микроорганизмов.

ПЕРВИЧНЫЙ (НАСЛЕДСТВЕННЫЙ) ИММУНОДЕФИЦИТ

Хотя у человека отмечено более сорока заболеваний, связанных с первичной иммунной недостаточностью, исследование этих заболеваний у собак и кошек все еще находится на ранней стадии развития. В данной статье рассмотрены такие виды первичного иммунодефицита, как наследственные нарушения специфических (лимфоцитарных) и неспецифических (фагоцитарных и комплементарных) компонентов иммунной системы, которые нашли документальное подтверждение у собак и кошек и связаны с повышенной подверженностью инфекциям. Первичный иммунодефицит является наследственным, поэтому в основном болеют щенки, котята или подростки животные. Хотя многие из нижеприведенных заболеваний встречаются в основном у определенных пород животных, они могут иметь место у всех пород. Например, дефицит иммуноглобулина А (IgA) первоначально встречался у собак породы бигль и шар-пей, но с тех пор он наблюдался у многих пород животных, а также у собак смешанных пород.

Перекрестный выраженный комбинированный иммунодефицит

Выраженный комбинированный иммунодефицит (SCID) является наиболее тяжелым из всех видов первичного иммунодефицита. Название SCID представляет собой гетерогенную группу нарушений, которые объединяют гуморальные иммунные реакции с тяжелыми нарушениями и клеточно-опосредованные иммунные реакции, приводящие к увеличению подверженности широкому спектру микробов. Животные, не подвергавшиеся лечению, погибают в молодом возрасте. У собак документально установлена перекрестная форма SCID (XSCID). У новорожденных инфекционные заболевания встречаются редко из-за наличия материнских антител. Рецидивирующие или хронические инфекции появляются в 4–8-недельном возрасте; при этом присутствуют такие клинические признаки, как пиодермия, отит, диарея и респираторные заболевания. Эти инфекционные заболевания, будучи обычно бактериального происхождения, не поддаются лечению антибиотиками. Для больных собак характерна остановка роста. При физическом осмотре обнаруживается отсутствие лимфатических узлов и увеличения миндалин. Больные щенки обычно погибают, не достигнув 3–4-месячного возраста, либо от бактериальной, либо от вирусной инфекции. Несколько больных щенков, вакцинированных модифицированной живой вакциной чумы собак, погибли через 2–3 недели от чумы, спровоцированной вакциной.

XSCID вызывается мутациями общего гена гамма-цепи (γ), который кодирует важный компонент рецепторов для интерлейкина-2 (IL-2), IL-4, IL-7, IL-9 и IL-15. Совместное использование γ рецепторами цитокинов, имеющих важное значение для нормального В- и Т-клеточного развития и функций, объясняет глубокие иммунологические нарушения и клиническую тяжесть данного заболевания.

При XSCID поражаются только самцы, в то время как самки могут являться носителями данного заболевания. У собак примерно половина самцов из помета оказываются с XSCID, полученным от матери, а половина

сук являются потенциальными носителями заболевания. Важно подчеркнуть, что у сук-носителей не проявляются клинические или иммунологические нарушения. При диагностике самца и определении мутации может быть разработан тест на ДНК, основанный на полимеразной цепной реакции, для обнаружения сук-носителей заболевания внутри данного семейства или группы собак.

Численность лимфоцитов обычно бывает снижена, в среднем $1\,000/\text{мм}^3$, но они могут быть в пределах обычного диапазона. У заболевших собак бывают нормальное или повышенное соотношение периферических В-клеток и низкое или почти нормальное соотношение нефункциональных периферических Т-клеток. Лабораторные данные показывают нормальную концентрацию иммуноглобулина М (IgM) в сыворотке крови, но низкое содержание IgG и IgA или их отсутствие в сыворотке крови. IgG бывает в норме в течение первых нескольких недель жизни ввиду наличия материнских антител. После митогенной или антигенной стимуляции при анализе на трансформацию лимфоцитов (бластогенез) у такого пациента не наблюдается пролиферация Т-клеточного пула. Для типичных патологоанатомических данных характерен очень маленький тимус с его дисплазией и отсутствие лимфатических узлов, не увеличенные миндалины и пейеровы бляшки.

Единственным успешным способом лечения XSCID является трансплантация костного мозга. Она способствует успешному восстановлению нормальных иммунных функций. Такой вид лечения в настоящее время не практикуется в ветеринарной медицине.

Селективная IgA-недостаточность

Селективная IgA-недостаточность (IgAD) представляет собой гетерогенную группу заболеваний трех основных типов: заболевания с тяжелой формой IgAD, при отсутствии IgA, анализ проводится при помощи лучевой иммунодиффузии; заболевания с незначительным количеством IgAD, но менее чем на две стандартных девиации от средней величины данного показателя здоровых собак того же возраста, и заболевания с транзиторной формой IgAD, при отсутствии или незначительном количестве IgA, с последующим получением нормальной концентрации IgA. Все три типа IgAD были документально установлены у собак. Нет существенной разницы в клинических проявлениях между собаками с тяжелой IgAD и собаками с частичной формой IgAD. Было сделано предположение, что клинические признаки заболевания тяжелой формы IgAD возникают при полном отсутствии Ig класса А, в то время как у пациентов с частичной формой IgAD сопутствующий дефицит подкласса IgAG предрасполагает к развитию заболевания. Подклассы IgAG не были подвергнуты проверке у собак с IgAD.

Наиболее распространенные клинические признаки у собак с IgAD включают рецидивирующие заболевания, обычно инфекции верхних дыхательных путей вследствие заражения *Bordetella bronchiseptica* и вирусом парагриппа собак, отит, стафилококковый дерматит, диарея и атопический дерматит. Инфекционные заболевания, вызванные IgAD, обычно не тяжелой формы течения и не несут угрозы для жизни. У нескольких собак наблюдались случаи судорог. У старых собак могут появиться антитела и возникнуть аутоиммунное заболевание. IgAD

часто встречается у собак породы шар-пей, возможно, из-за их предрасположенности к инфекциям верхних дыхательных путей и атопическим заболеваниям.

Единственным аномальным анализом, полученным лабораторным путем, является отсутствие или заметное снижение концентрации IgA в сыворотке крови по сравнению с его величиной у здоровых собак того же возраста. У некоторых молодых собак с диагнозом IgAD данная патология может быть временной, и став взрослыми, животные перерастут тенденцию к рецидивирующим инфекциям.

Лечение IgAD бывает главным образом симптоматическим. Иммуноглобулин при его наличии противопоказан, поскольку известно, что у пациентов с IgAD развиваются анти-IgA антитела, что может привести к анафилактической реакции, если этих пациентов лечить препаратами с иммуноглобулином.

Синдром иммунодефицита у собак породы шар пей

Данное заболевание представляет собой недавно рассмотренный иммунодефицит с поздним проявлением клинических признаков, которая напоминает распространенный переменчивый иммунодефицит у человека. Средний возраст клинического проявления заболевания у собак равен 3 годам. Данное заболевание характеризуется перемежающейся лихорадкой и рецидивирующими инфекциями кожи, дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, включая язвенный колит. В нескольких из имеющихся случаев гибель наступала в результате развития аденокарциномы кишечника и лимфомы. Хотя иммунологические нарушения были неизвестны, у больных собак наблюдались В- и Т-клеточные аномалии.

Лабораторные анализы показывали низкую концентрацию одного и более иммуноглобулинов (IgG, IGM и IgA) в сыворотке крови. Примерно у половины пациентов анализ *in vitro* показал понижение пролиферативной реакции лимфоцитов на митогенную стимуляцию.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия на ранней стадии развития

Транзиторная гипогаммаглобулинемия на ранней стадии развития представляет собой самокупирующийся дефицит иммуноглобулина в результате задержки образования у новорожденного или молодого животного IgG и IgA. У больных щенков отсутствуют клинические проявления заболевания, пока у них есть материнские антитела. Однако после исчезновения материнских антител они становятся подвержены инфекции, в основном хроническим или рецидивирующим бактериальным инфекциям дыхательных путей. Спонтанное выздоровление происходит в 5–7-месячном возрасте, когда собственная гуморальная иммунная система животного начинает вырабатывать достаточное количество иммуноглобулина. В период гипогаммаглобулинемии животному может понадобиться симптоматическое лечение.

Единственный значительный лабораторный анализ показал пониженную концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови после исчезновения материнских антител, примерно в 2-месячном возрасте, и сохраняется до тех пор, пока не приходит в действие их собственная гуморальная иммунная система, что обычно бывает в

5–7-месячном возрасте. Необходимо следить за концентрацией иммуноглобулина у щенков с диагнозом дефицита иммуноглобулина, чтобы установить, является ли данное нарушение постоянным или временным.

Гипотрихоз с тимусной аплазией («голые» котята)

У бирманских кошек было отмечено аутосомальное рецессивное заболевание, по-видимому, являющееся гомологом «голой» мыши (бестимусной мыши с мутацией «nude»). Данное заболевание характеризуется отсутствием роста волоса и развитием тимуса, а также тяжелым проявлением иммунодефицита. Котята рождаются без шерстного покрова, который не вырастает, гибель наступает в течение нескольких дней. Данные некропсии показывают отсутствие тимуса и тяжелую аплазию лимфатических узлов, если удастся их обнаружить.

Циклический гемопоэз у собак

Нейтропения является наиболее распространенным нарушением полиморфонуклеарной фагоцитарной системы у человека и приводит к усилению подверженности тяжелым бактериальным инфекциям, которые трудно поддаются лечению антибиотиками. Циклический гемопоэз характеризуется периодическим нарушением гемопоэза костного мозга и может быть либо приобретенным, либо наследственным.

Наследственная форма циклического гемопоэза была установлена у колли; для нее характерен аутосомальный рецессивный способ наследования. У заболевших колли наблюдается пониженная пигментация, и их шерсть бывает серебристо-серой, светло-желтой или светло-коричневой, отсюда название *синдром серых колли*. В отличие от циклической нейтропии у человека, данное заболевание у собак характеризуется циклическими колебаниями не только нейтрофилов в периферической кровеносной системе, но также и всех клеточных составных частей крови, включая тромбоциты. Клеточные элементы крови проходят циклы развития с 10–14-дневными интервалами в течение 2–4 дней. Клинические признаки данного заболевания являются циклическими и присутствуют только в периоды тяжелой нейтропии (< 1,000/мкл). У больных собак бывают тяжелые рецидивирующие бактериальные инфекции, поражающие в основном дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. В результате тромбоцитопении может возникнуть носовое или другое обильное кровотечение. Заболевшие собаки редко живут дольше трех лет.

Причиной первичных инфекций раньше считалось отсутствие в период нейтропии достаточного количества функциональных нейтрофилов. В настоящее время очевидно, что метаболические нарушения, включая дефицит миелопероксидазы и нарушение йодирования, приводят к нарушению способности нейтрофилов у больных животных инактивировать бактерии. При данном нарушении не были обнаружены никакие другие иммунологические аномалии.

Лабораторная диагностика основывается на демонстрации циклической нейтропии, равно как и на аномальной бактерицидной пробе. Лечение данного заболевания в основном поддерживающее с применением антибиотиков для борьбы с инфекцией. Хотя было доказано, что карбонат лития эффективен для контроля за цикла-

ми развития нейтрофилов и тромбоцитов, он эффективен лишь в высоких и токсичных дозах. Сразу же после прекращения лечения возобновляются циклическое развитие клеток и клинические признаки заболевания.

Лейкоцитарно-адгезивный дефицит

Чтобы фагоциты выполняли свою главную функцию захватывания и уничтожения микроорганизмов, они должны быть готовы прилипать и мигрировать к сосудистому эндотелию, связываться с фагоцитозом и убивать микроорганизм. Кроме того, эффекторная функция цитотоксических Т-клеток и природных клеток-киллеров (NK) требует соединения с требуемой клеткой. Многие из указанных функций регулируются гликопротеинами семейства интегринов, которые находятся на поверхности лейкоцитов, включая CD11a, CD11b, CD11c и их общий компонент бета-цепи, CD18. Лейкоцитарно-адгезивный дефицит (LAD) вызывается дефицитом общей бета-единицы подразделения, что приводит к дисфункции всех трех интегринов и характеризуется нарушением фагоцитарной функции и подавлением клеточно-опосредованного иммунитета. У человека с LAD может иметь место как перекрестный, так и аутосомальный способ наследования.

Аутосомальная рецессивная форма LAD отмечается у ирландских сеттеров в Соединенных Штатах и в Европе. Клинические признаки появляются в возрасте нескольких недель и включают главным образом рецидивирующие пиогенные инфекции, в том числе пиодермию, рододерматит, гингивит, пневмонию, тромбофлебит и остеомиелит. Характерно долгое, хроническое заживление ран. На участках инфекции часто возникает локальный целлюлит с незначительным образованием гноя.

Лабораторные данные показывают устойчивый заметный лейкоцитоз, при этом большинство клеток являются зрелыми, гиперсегментарными нейтрофилами. Флюоресцентно-активированный анализ лейкоцитов на основе сортировки клеток (FACS) с помощью моноклональных антител показывает отсутствие CD11a – CD11b и/или CD18. Результаты анализа функции нейтрофилов показывают их нарушение. Лимфоциты, взятые у больных собак, также имеют заметно подавленную бластогенную реакцию после митогенной стимуляции.

Синдром Чедиака-Хигаши

Синдром Чедиака-Хигаши представляет собой аутосомальное рецессивное генетическое заболевание у человека и животных, включая голубовато-дымчатых персидских кошек. Оно характеризуется наличием невероятно больших эозинофильных гранул у нейтрофилов, базофилов и эозинофилов. Увеличенные гранулы меланина наблюдаются на коже и волосах пораженных животных.

У больных кошек заметна повышенная подверженность инфекции, особенно к септицемии у новорожденных и вирусным респираторным инфекциям. Может произойти внезапная гибель из-за усиленной тенденции к кровотечению. Тенденция к усилению кровотечения считается результатом нарушения функции тромбоцитов и может привести к проблемам, связанным с усиленным кровотечением даже после незначительных операций, и образованию гематом после венопункции. Аномальные

гранулы меланина вызывают неестественно светлую окраску шерсти у больных голубовато-дымчатых персидских кошек. У больных кошек также может быть светлая радужная оболочка, пониженная фундальная пигментация, светобоязнь и повышенное количество врожденных катаракт.

У нейтрофилов больных кошек проявляется нарушение хемотаксиса и внутриклеточного уничтожения бактерий. Лечение является симптоматическим.

СЗ-дефицит

СЗ является составной частью в системе комплемента, которая играет важную роль в опсонизации бактерий. У собак встречается СЗ-дефицит с аутосомальным рецессивным способом наследования. Собаки, которые являются гомозиготными по данному признаку, имеют нормальную концентрацию СЗ, в то время как у гетерозиготных собак концентрация СЗ составляет примерно 50% от нормальной величины. Клинические признаки наблюдаются только у собак, которые являются гомозиготными по СЗ-дефициту, и они в большей степени подвержены бактериальным инфекциям, включая септицемию с грамотрицательными микроорганизмами и клостридиями. Могут наблюдаться признаки почечной недостаточности и амилоидоза. Главным иммунологическим нарушением является отсутствие СЗ в сыворотке крови.

Прочие дефициты нейтрофилов

Окислительные и метаболические нарушения нейтрофилов были описаны независимо друг от друга двумя группами исследователей у 64 собак породы веймаранер, находящихся в родственных связях. Клинические признаки включали повторяющиеся случаи лихорадки, рвоту, диарею, пневмонию, пиодермию, лимфаденопатию и остеомиелит. У некоторых собак наблюдались неврологические симптомы, которые заключались в нарушении ориентации, атаксии, спазмах головы и припадках. Единственным аномальным иммунологическим признаком является неспособность нейтрофилов убивать бактерии вследствие их метаболического нарушения.

О нарушении способности нейтрофилов убивать бактерии также сообщалось в исследовании, проведенном на 8 доберманах, соединенных родственными связями, которые с рождения страдали рецидивирующими респираторными заболеваниями. У этих собак наблюдалась нормальная численность нейтрофилов, и лабораторные пробы В- и Т-клеточных систем были в норме.

ВТОРИЧНЫЙ (ПРИБРЕТЕННЫЙ) ИММУНОДЕФИЦИТ

Приобретенный иммунодефицит можно разделить на два основных этиологических вида: (1) иммунодефицит, при котором иммуносупрессия является биологическим осложнением другого болезненного процесса: например, невозможности получать молозиво; инфекции, метаболические и неопластические заболевания; и (2) иммунодефицит, который возникает вследствие осложнений после лечения от других заболеваний, таких как химиотерапия и иммуносупрессивная терапия. Вторичный иммунодефицит может наблюдаться у животных любой возрастной группы, поскольку является приобретенным. Например, невозможность получать молозиво является

проблемой новорожденных, вирусные инфекции возникают после отъема в подсосный период и у подросших животных, а новообразования встречаются у стареющих животных.

Невозможность получать молозиво

Иммунная система новорожденного иммунокомпетентна уже при рождении. Однако новорожденные никогда не подвергались воздействию антигенов из окружающей среды, и поэтому любая иммунная реакция, которая у них возникает после первого воздействия антигенов, бывает их первичной иммунной реакцией. Из-за этого в течение первых нескольких недель жизни они особенно уязвимы к инфекциям. Материнские антитела защищают новорожденных до тех пор, пока у них не вырабатывается их собственная иммунная реакция на антигены в их окружении. У щенков и котят, которые не питались молозивом, могут быть инфекционные заболевания в первые два месяца жизни до тех пор, пока их собственная иммунная система не будет производить достаточное количество антител для защиты. Таким животным нужно проводить поддерживающее лечение антибиотиками.

Инфекции

Многие вирусные инфекции способны вызывать приобретенную иммунную недостаточность у собак и кошек, особенно инфекции, поражающие лимфоидную ткань. Эти вирусы включают вирус чумы собак, парвовирусную инфекцию собак, вирус лейкемии кошек, вирус иммунодефицита кошек и вирус панлейкопении кошек. Эти вирусные инфекции вызывают главным образом Т-клеточный дефицит как результат непосредственного литического действия на лимфоциты или разрушения в нормальной иммунорегуляторной цитокиновой цепи.

Приобретенный Т-клеточный дефицит наблюдался у некоторых собак при распространенном демодекозе с вторичной пиодермией. Иммуносупрессия у таких собак чаще является результатом вторичной бактериальной инфекции, чем заражения паразитами. Иммуносупрессия может быть вызвана также тяжелой эндотоксемией или сепсисом вследствие нарушения образования цитокинов.

Метаболические нарушения

Имеется сообщение о дефиците гормона роста у инбредного семейства собак породы веймаранер, у которых также был Т-клеточный дефицит. При рождении больные щенки казались здоровыми, но в 6–7-недельном возрасте у них развился синдром истощения, который характеризовался потерей в весе, сонливостью, задержкой роста и рецидивирующими инфекциями, что привело к гибели щенков. Периферические Т-клетки, взятые у больных собак, не реагировали на митогенную стимуляцию. Тимус имел небольшие размеры с отсутствующей целлюлярностью. Замещающая терапия гормоном роста приводит к заметному увеличению размеров и целлюлярности тимуса и к значительному клиническому улучшению.

Приобретенный Т-клеточный дефицит был описан у бультерьеров, как следствие нарушения абсорбции и метаболизма цинка. Клинические признаки включают поражения кожи (акродерматит, хроническая пиодермия, паронихия), диарею и рецидивирующие респираторные инфекции.

У больных собак при рождении также бывает более светлая окраска шерсти. Средняя продолжительность жизни у больных собак составляет 7 месяцев, и главной причиной гибели является бронхопневмония. В отличие от других случаев дефицита цинка, у больных собак наблюдается очень слабое клиническое улучшение после принятия цинковых добавок. Вторичный Т-клеточный дефицит также бывает при недостатке в организме витаминов А, Е и селена.

Неопластические заболевания

Животные с запущенной стадией рака являются особенно уязвимыми к инфекциям в результате приобретенной иммунной недостаточности. Иммунная недостаточность, вызываемая лимфорегикулярными опухолями, обычно бывает следствием замещения здоровых лимфоцитов неопластическими лимфоцитами или нарушения роста и развития здоровых лимфоцитов. Нелимфоидные формы рака могут проявлять иммуносупрессию, вырабатывая вещества, которые мешают развитию или функциям лимфоцитов.

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Успешное лечение пациентов с заболеваниями, связанными с иммунодефицитом, зависит от того, является ли данный иммунодефицит наследственным или приобретенным, и какая часть иммунной системы оказывается пораженной. Приобретенный иммунодефицит обычно легче всего поддается лечению. При излечении первичного заболевания признаки иммунодефицита пройдут самостоятельно. С другой стороны, практически не существует излечения от наследственных заболеваний, связанных с иммунодефицитом собак и кошек. В случае инфекционных заболеваний у пациентов с иммунодефицитом применяются антибиотики для спасения их жизни, особенно для пациентов с дефицитом антител и нейтрофилов. Для лечения Т-клеточного дефицита не существует практических способов, кроме симптоматической терапии. Даже для лечения слабых инфекций следует применять раннее и активное лечение антибиотиками широкого спектра действия. Часто желательно использовать бактерицидные антибиотики. В зависимости от тяжести развития иммунодефицита для борьбы с инфекцией может потребоваться длительное лечение антибиотиками.

Литература

- Blum JR, Cork LC, Morris JM, et al: The clinical manifestations of a genetically-determined deficiency in the third component of complement in the dog. *Clin Immunol Immunopathol* 24:304, 1985.
- Felsburg PJ, Glickman LT, Jezyk PF: Selective IgA deficiency in the dog. *Clin Immunol Immunopathol* 36:297, 1985.
- Felsburg PJ, Somberg RL, Perryman LE: Domestic animal models of severe combined immunodeficiency: Canine X-linked severe combined immunodeficiency and severe combined immunodeficiency in horses. *Immunodeficiency Rev* 3:277, 1992.
- Felsburg PJ: Overview of the immune system and immunodeficiency disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:629, 1994.
- Giger U, Boxer LA, Simpson PJ, et al: Deficiency of leukocyte surface glycoproteins Mo1, LFA-1, and Leu M5 in a dog with recurrent bacterial infections: An animal model. *Blood* 69:1622, 1987.
- Rivas al., Tintle L, Argentieri D, et al: A primary immunodeficiency syndrome in Shar-Pei dogs. *Clin Immunol Immunopathol* 74:243, 1995.

Заболевания селезенки

Доминик Дж. Марино

Селезенка является сложным органом, расположенным в левой краниальной части брюшной полости. Она выполняет разнообразные функции, но, несмотря на то, что они подробно изучены, многие из них понятны лишь отчасти. Четыре основные функции селезенки включают функцию депо, гемопоэз, фильтрацию и иммунную функцию. Ранее считалось, что селезенка не имеет существенного значения для жизни. Теперь, когда мы начинаем лучше понимать патофизиологию различных патологических процессов, мы можем оценить ее роль в поддержании гомеостаза. Спленэктомия не проходит без последствий и показана только при определенных видах новообразований, завороте ножки селезенки и разрыве вследствие травм или новообразований и при некоторых видах иммуно-опосредованных заболеваний. Гематологические изменения, наблюдаемые обычно у собак после спленэктомии, включают регенеративную анемию, лейкоцитоз и увеличение телец Хауэлла-Жолли, эритроцитов с ядрами, клеток-мишеней и тромбоцитов. Спленэктомия может привести к обострению скрытого заболевания у собак и кошек, зараженных микроорганизмами, такими как *Haemobartonella* и *Babesia*. Экспериментальные исследования показали, что селезенка способна поддерживать функцию левого желудочка во время кровотечения при помощи механизмов, отличных от аутоотрансфузии, что говорит о том, что собаки, перенесшие спленэктомию, подвержены большему риску в период кровотечений и шока, чем здоровые собаки (Horton et al., 1984). Большинство нарушений селезенки связано либо с распространенной, либо с локализованной спленомегалией или травмой. Причины локализованной спленомегалии можно разделить на инфильтрующие и застойные заболевания (таблица 1). Локализованная спленомегалия может быть вызвана неопластическими заболеваниями и заболеваниями, не связанными с новообразованиями (таблица 2).

ФУНКЦИИ

Емкость селезенки отличается у разных видов животных, но было установлено, что она может вмещать 10–20% общего объема крови у собак и кошек (Couto, 1989). Эритроциты, циркулирующие в селезенке, можно разделить на три депо эритроцитов, основываясь на их способе циркуляции. 90% крови, поступающей в селезенку, входит в «быстрое» депо и проходит селезенку за 30 секунд. 9% крови входит в «промежуточное» депо и проходит селезенку за 8 минут, а 1% входит в «медленное» депо, проходя селезенку в течение 1 часа. При сокращении селезенки 98% крови перемещается в «быстрое» депо, приводя к значительному увеличению объема крови во время стресса, усиленной нагрузки или кровотечения. Тромбоциты хранятся в селезенке в «медленном» депо: до 30% общей массы тромбоцитов может храниться там в любое время. Железо хранится в селезенке как часть повторно использованных, изолированных и разрушенных эритроцитов, ожидающих передвижения в

костный мозг для использования в образовании новых эритроцитов.

В процессе развития зародыша селезенка функционирует как орган гемопоэза. После рождения эта деятельность обычно прекращается. У взрослых животных сохраняется ограниченная способность к гемопоэзу, и называется она *селезеночным экстрамедуллярным гемопоэзом*. Селезеночный экстрамедуллярный гемопоэз редко встречается у кошек. У собак он сопровождает инфильтрирующее заболевание костного мозга или селезенки или чрезмерную потребность в костном мозге вследствие периферического разрушения эритроцитов. Селезеночный экстрамедуллярный гемопоэз может привести к распространенной спленомегалии.

Селезенка служит органом фильтрации у собак и кошек. Фильтрация более эффективно происходит у собак из-за анатомических различий в сосудистой сети (у собак селезенка имеет синусоидальную форму, а у кошек – нет). У собак наличие жестких цитоплазмических включений в обычно упругих эритроцитах позволяет осуществлять удаление и фагоцитоз этих включений при прохождении клетками синусоидальной структуры селезенки. Если вся клетка теряет свою упругость, что наблюдается у сфероцитов, акантоцитов или у стареющих эритроцитов, эта клетка удаляется из системы кровообращения и фагоцитируется. Печень также занимается фильтрацией имеющихся в крови бактерий; однако деятельность селезенки особенно эффективна против слабо опсонизированных бактерий.

Селезенка является главным местом образования IgM у собак и кошек. IgM представляет собой один из основных иммуноглобулинов, участвующих в первичной

Таблица 1. Причины распространенной спленомегалии

Инфильтрация

Воспаления
Инфекционные
Гранулематозные
Неоплазия
Первичная
Лимфома
Мастоцитоз
Гистиоцитоз
Метастатическая
Гиперплазия
Экстрамедуллярный гемопоэз
Амилоидоз

Застойные явления

Фармакологические
Транквилизатор фенотиазин
Барбитураты
Заворот ножки селезенки
Изолированный
Сопровождаемый расширением/заворотом желудка
Повышение кровяного давления в портальной вене/каудальной полой вене
Сосудистая аномалия
Сердечная недостаточность
Цирроз печени
Неоплазия

Таблица 2. Причины локализованной спленомегалии

Неоплазия	Заболевания, не связанные с новообразованиями
Гемангиосаркома	Гематома
Гемангиома	Узелковая гиперплазия
Лимфосаркома	Абсцесс
Лейомиосаркома	
Фибросаркома	

иммунной реакции после воздействия инфекции. В добавление к фагоцитозу и образованию IgM происходит синтез других медиаторов иммунитета, что способствует как фагоцитозу нейтрофилов, так и активации путей обмена комплемента. Селезенка осуществляет эффективный контроль над заражением внутриклеточными микроорганизмами с помощью того же метода, который применяется для отсортровки разрушенных или старых эритроцитов; этот процесс называется «питтингом».

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

Инфильтрация

Инфильтрирующая спленомегалия представляет собой накопление патологических клеток или веществ в селезенке или наличие там количества клеток, превышающих нормальные размеры. Воспалительная инфильтрация (сплениит) обычно является инфекционной или гранулематозной по своей природе и классифицируется в зависимости от преобладающего типа клеток. Клинические признаки заболевания зависят от вызвавшего его вещества и устанавливаются гораздо быстрее, чем те, которые возникают при распространенной спленомегалии. Лимфатические узлы и костный мозг являются более доступными участками фагоцитоза для биопсии, чем селезенка, и обычно поражаются воспалительными заболеваниями селезенки. Гиперплазия у собак обычно возникает в виде реакции на антигены в крови или сильное разрушение эритроцитов и является результатом увеличения лимфотетических популяций. Клинические признаки, относящиеся к гиперплазии селезенки, встречаются редко и чаще всего имеют отношение к основному патологическому процессу. Экстрамедуллярный гемопоэз у собак обычно приводит к распространенной спленомегалии и может быть вызван разнообразными раздражителями. Первичная или метастатическая неопластическая инфильтрация могут вызывать распространенную спленомегалию, хотя чаще встречается первичная. Миелопролиферативные новообразования, лимфосаркома и мастоцитоз обычно вызывают распространенную спленомегалию, в отличие от локализованной спленомегалии, которая возникает при новообразованиях в соединительной ткани селезенки. У кошек наиболее распространенными новообразованиями селезенки являются мастоцитомы и лимфосаркомы.

Застойные явления

Застойная спленомегалия наиболее часто наблюдается после седативного действия транквилизаторов или барбитуратов. Релаксация гладких мышц селезеночной капсулы приводит к организации пула до 30% общего объема крови в селезенке и к значительному уменьшению гематокритного числа. Следует учитывать эти факторы при интерпретации параметров эритроцитов в крови, взятой у пациентов после анестезии или применения транквилизаторов. Заворот селезенки является распро-

страненной причиной застойной спленомегалии и встречается в сопровождении синдрома расширения желудка и заворота кишок или без него. У собак с изолированным заворотом селезенки часто наблюдаются острая боль в брюшной полости, рвота, анорексия и депрессия, но также может быть хроническая боль в области брюшной полости, потеря в весе или гемолиз и гемоглобинурия. Альтернативным видом лечения для собак с заворотом селезенки является спленэктомия. Другими причинами застоя в селезенке являются обструкция портальной вены или каудальной полой вены, пассивная сердечная гиперемия и хронический цирроз печени. Все эти причины редко встречаются у собак и кошек.

ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СПЛЕНОМЕГАЛИЯ

Неопластическая

У собак локализованная спленомегалия или новообразования в селезенке встречаются чаще, чем распространенная спленомегалия, а у кошек наоборот. Некоторые исследования показали, что новообразования в селезенке, не имеющие неопластического характера, являются более распространенными, чем неопластические новообразования, и их невозможно различить во время хирургической операции (*Spangler and Culbertson, 1992; Marino et al., 1994*). Гемангиосаркома является наиболее распространенной причиной селезеночной неоплазии у собак и имеет отдаленный неблагоприятный прогноз. Во время операции метастазы бывают у 50% собак, но это не оказывает влияния на продолжительность жизни после спленэктомии и не должно использоваться в качестве критерия для эвтаназии (*Johnson et al., 1989*). Хотя операция и не способствует продлению жизни, она ликвидирует клинические признаки, характерные для опухолей брюшной полости, и часто помогает справиться с брюшным кровотечением при разрыве опухоли. Другими причинами локализованной селезеночной неоплазии являются гемангиома, фибросаркома, лейомиосаркома, лимфосаркома (у собак) и вторичные метастазы.

Не связанная с неоплазией

Гематома и узелковая гиперплазия являются наиболее распространенными причинами локализованной спленомегалии у собак. Гистологическая оценка гиперпластических узелков и гематом свидетельствует о том, что они могут представлять собой континуум. Недостаточность кровообращения в маргинальной зоне вследствие узелковой гиперплазии приводит к накоплению крови внутри гиперпластического узелка, ведущее в конечном итоге к образованию гематомы, гипоксии и некроза (*Spangler and Culbertson, 1992*). При узелковой гиперплазии и гематомах во время диагностирования рекомендуется спленэктомия, поскольку во время операции их невозможно отличить от неоплазии и из-за возможности разрыва и угрожающего жизни кровотечения. Как при узелковой гиперплазии, так и при гематоме после операции отдаленный прогноз превосходный. Селезеночные абсцессы приводят к локализованной спленомегалии. Они редко встречаются у собак и кошек и бывают последствием тяжелого сплениита.

ТРАВМА

Травмы селезенки — довольно распространенное явление, принимая во внимание частоту случаев патологий

селезенки, обнаруживаемых во время обследования брюшной полости и при некропии, но редко требующих хирургического вмешательства. Большинство поврежденных селезенки не угрожают жизни, поскольку селезенка в какой-то степени защищена грудной клеткой и прочной фиброзно-мышечной капсулой и довольно подвижна внутри брюшной полости. Сокращающая способность фиброзно-мышечной капсулы и непосредственная близость большого сальника обеспечивают быстрый и эффективный механизм для стабилизации незначительных повреждений. При сильном сдавливании или разрыве селезенки консервативное лечение обычно не помогает, и требуется немедленное хирургическое вмешательство. Многие сложные методы диагностики, такие как диагностический перитонеальный диализ, помогают врачам обнаружить внутреннее повреждение и назначить соответствующее лечение.

ДИАГНОСТИКА

Физическое обследование и гематологические данные

При заболеваниях селезенки многие клинические признаки у собак и кошек связаны с основным заболеванием и не имеют отношения к спленомегалии. Клинические признаки спленомегалии включают анорексию, потерю в весе, боли и увеличение объема брюшной полости, рвоту, слабость или коллапс, полиурию и полидипсию. Механизм полиурии и полидипсии неясен; однако после спленэктомии клинические признаки обычно исчезают. У многих пациентов нетрудно провести пальпацию селезенки, которая часто приводит к обнаружению локализованной спленомегалии. Пальпацию следует проводить осторожно, потому что многие локализованные опухоли бывают хрупкими и могут разорваться, что вызывает кровотечение, представляющее угрозу для жизни. При заболеваниях, приводящих к инфильтрирующей спленомегалии, часто возникает лимфаденопатия, которую легко можно прощупать и провести ее биопсию. Другие физикальные данные включают бледность слизистых, петехии, тахикардию, дефицит пульса. Значительное увеличение численности лейкоцитов со сдвигом лейкоформулы влево характерно для собак с заворотом и гемангиосаркомой селезенки (*Marino et al., 1994*). Рекомендуется измерять показатели коагуляции и численность тромбоцитов, поскольку при многих заболеваниях, связанных со спленомегалией, преобладает диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (*Hammer et al., 1991*). В случае локализованной спленомегалии полезно сделать электрокардиограмму, поскольку у собак с опухолями селезенки часто бывает желудочковая экстрасистолия (*Knapp, 1993; Marino et al., 1994*). Для обнаружения желудочковой экстрасистолии временами требуется антиаритмическое лечение или изменение метода анестезии. В зависимости от основного заболевания могут оказаться полезными другие виды диагностики, например, пункция костного мозга, и они должны назначаться, исходя из конкретного случая.

Диагностические методы

Нетрудно получить изображение селезенки на рентгеновском снимке, но ее местонахождение может меняться вследствие ее подвижности внутри брюшной полости.

Трудно оценить размеры селезенки из-за венозной селезеночной гиперемии, вызванной применением транквилизаторов или анестезирующих средств во время рентгенографии. Большие локализованные опухоли селезенки обычно появляются в средней части брюшной полости, смещая тонкий кишечник каудально. Ультразвуковое исследование брюшной полости в большой степени помогает обнаружить спленомегалию и дать характеристику имеющегося поражения и возможных причин расширения селезенки с использованием неинвазивного метода. Ультразвуковое исследование используется для дальнейшего выяснения основного заболевания и поиска метастаз в брюшной полости. Ультразвуковое исследование брюшной полости позволяет установить изменения в сосудах при завороте ножки селезенки или застое в портальной вене, а также застойные явления, возникающие вследствие заболеваний сердца и печени. Метод компьютерной томографии и визуализация с помощью магнитного резонанса помогают произвести оценку спленомегалии и сопутствующих заболеваний, лежащих в ее основе. Ни один из этих методов не находит частого применения при диагностике заболеваний селезенки из-за недостатка времени и финансовых проблем, связанных с их применением. Пункция селезенки наряду с цитологическим исследованием являются минимальной инвазивной процедурой, которую можно произвести без введения животному седативных препаратов (*O'Keefe and Couto, 1987*). Область локализованной спленомегалии обычно можно отделить рукой и использовать для пункции опухоли 12-мл шприц с 1,5-дюймовой иглой № 22. Ультразвуковое исследование брюшной полости применяется для направления пункции, если не удастся прощупать локализованную спленомегалию. Цитологическое исследование помогает установить необходимость операции, дальнейшей диагностики и лечения.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Частичная спленэктомия

Частичная спленэктомия показана только в том случае, если повреждена часть селезенки. Частичную спленэктомию провести труднее, чем общую спленэктомию, но она обладает преимуществом сохранения функции селезенки. Гематологические нарушения менее явно выражены у собак после частичной спленэктомии, чем после общей спленэктомии. Общая спленэктомия проводится во всех случаях, когда имеются подозрения на наличие новообразований. Было описано несколько способов частичной спленэктомии с использованием различных методов отделения паренхимы селезенки. Независимо от применяемого метода все они начинаются с лигирования воротных сосудов, которые снабжают кровью ту область селезенки, которую предстоит удалить, и с определения границ ишемии. Паренхиму селезенки можно отделить пальцами, зажать хирургическими щипцами, сделать поперечные разрезы, а затем зашить непрерывным швом или разделить матрацным швом, проходящим через париетальную и висцеральную поверхность селезенки, а затем сделать поперечные разрезы. При любом методе периодически потребуется осуществлять давление пальцами и накладывать швы для остановки кровотечения после отделения паренхимы. Автоматические сшивающие устройства (Thoraco-abdominal Stapler [TA], *United States*

Surgical Co., Norwalk, CT) очень эффективны как при отделении паренхимы селезенки, так и для помещения двойного ряда степлеров во время одной аппликации. Эти приборы помогают сократить время операции и настоятельно рекомендуются в критических случаях. В проводимых научных исследованиях для выполнения частичной спленэктомии у собак применялись диоксид углеродный лазер и ультразвуковое режущее устройство, которые могут принести клиническую пользу, становясь все более доступными.

Тотальная спленэктомия

Полная спленэктомия показана в случаях опухолей селезенки, ее заворота, сильной травмы и иммуно-опосредованного заболевания, не поддающегося лечению медикаментозными средствами. В нескольких описанных методах речь шла о лигировании сосудов, снабжающих кровью селезенку. Некоторые считают, что спленэктомия, осуществляемая только путем лигирования коротких ответвлений селезеночной артерии и вены, обладает значительными преимуществами благодаря сохранению гастропилорической артерии и коротких желудочных артерий. Другие авторы предлагают проводить спленэктомию путем лигирования селезеночной артерии, левой гастропилорической артерии и коротких желудочных артерий, поскольку это получается быстрее и требует меньшего ухода. Последний метод не подвергает риску желудочный кровоток и, по мнению автора, легче осуществим. Двойное лигирование применяется для того, чтобы избежать риска кровотечения после операции. Автоматические сшивающие устройства (*Ligate and Divide Stapler [LDS], United States Surgical Co., Norwalk, CT*) ставят двухрядные скобы и производят разделение сосуда между ними. Эти устройства облегчают трудоемкость процесса, и автор предпочитает иметь дело с ними. Лигирование ножки селезенки бывает затруднено в случае заворота селезенки из-за натянутости ножки, и часто приходится делать лигирование вручную. Деротации селезенки перед лигированием сосудов нужно избегать, чтобы не дать токсинам проникнуть в кровь. Для уменьшения размеров селезенки не рекомендуются внутриселезеночные инъекции эпинефрина из-за преобладания желудочковой экстрасистолы при опухолях и завороте селезенки.

Осложнения

В проведенном исследовании 50 собак, которым была сделана тотальная спленэктомия, у 22 (44%) наблюдалась желудочковая тахикардия (*Marino et al., 1994*). Желудочковая экстрасистолия является наиболее распространенным осложнением у собак, подвергшихся спленэктомии, и обычно начинается через 5 часов после операции. У некоторых собак желудочковая экстрасистолия отмечается до или во время операции. Собаки с признаками анемии, пониженным давлением и лейкоцитозом наряду с разрывом опухоли селезенки имеют повышенный риск желудочковой экстрасистолы и должны подвергаться тщательному наблюдению. Метод наблюдения за работой сердца в значительной степени помогает обнаружить желудочковую экстрасистолу. При сравнении данных, полученных в ходе непрерывного электрокардиографического наблюдени-

ния, и данных электрокардиографического наблюдения, проводимого в течение одной минуты через каждые 6 часов, у половины собак с более чем 1 000 желудочковыми экстрасистолами в час они прошли незамеченными на ЭКГ, выполняемыми через каждые 6 часов (*Marino et al., 1994*). Большая часть аритмий проходила в течение 10 дней, и собаки редко нуждались в лечении против аритмии. Строгое соблюдение режима покоя в клетке и поддерживающий уход способствовали уменьшению потребностей сердца и снижали риск возникновения острого кризиса. Лечение, направленное против аритмии, нужно было проводить у собак со следующими характеристиками: гемодинамическая нестабильность, разнообразные электрокардиографические комплексы, очень быстрая желудочковая тахикардия, R-на-T-комплекс.

Кровотечение, возникающее после спленэктомии, может представлять угрозу для жизни и потребовать второй операции. После общей или частичной спленэктомии необходимо проверить безопасность лигирования и при необходимости использовать дополнительное лигирование. Нарушение коагуляции может привести к значительным выделениям из оперированных поверхностей, но они редко представляют угрозу для жизни. В литературе нашли описание ишемический панкреатит, сепсис и желудочный некроз, возникшие вследствие чрезмерного нарушения структуры; однако все эти случаи, по опыту автора, бывают крайне редко.

Литература

- Couto CG: Diseases of the lymph nodes and spleen. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 2225. *Comprehensive review of the pathophysiology and treatment of lymph node and splenic disorders.*
- Hammer AS, Couto CG, Swardson C, et al: Hemostatic abnormality in dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med* 5:11, 1991. *Clinical review of hematologic abnormalities in 24 dogs with hemangiosarcoma.*
- Horton JW, Longhurst JC, Coin D, et al: Cardiovascular effects of haemo-rhagic shock in spleen intact and in splenectomized dogs. *Clin Physiol* 4:533, 1984. *Laboratory model evaluation of the splenic contribution toward hemo-dynamic stabilization in dogs with severe hemorrhage.*
- Johnson KA, Powers BE, Withrow SJ, et al: Splenomegaly in dogs. *J Vet Intern Med* 3:160, 1989. *Clinical review of splenomegaly in 100 dogs, with comparisons between hematologic findings and clinical outcome.*
- Knapp DW: Cardiac arrhythmias associated with mass lesions of the canine spleen. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:122, 1993. *Review of medical records of 106 dogs with splenic masses and cardiac arrhythmias.*
- Marino DJ, Matthiesen DT, Fox PR, et al: Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: A prospective study. *Vet Surg* 23:101, 1994. *Prospective evaluation for cardiac arrhythmias in 50 dogs having splenectomy and a comparison of ECG monitoring techniques.*
- O'Keefe DA, Couto CG: Fine-needle aspiration of the spleen as an aid in the diagnosis of splenomegaly. *J Vet Intern Med* 1:102, 1987. *Description of a diagnostic procedure for splenomegaly and clinical results in dogs and cats.*
- Spangler WL, Culbertson MR: Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1480 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 200:829, 1992. *Review of records of splenic biopsies from a diagnostic laboratory with discussions of histologic evaluations and the pathophysiology of clinical findings.*

Дерматологические заболевания

КРЕЙГ ГРИФФИН

УЭЙН С. РОЗЕНКРАНЦ

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Практические лабораторные методы диагностики дерматологических заболеваний	598
Гипоаллергенные корма для собак и кошек	603
Нестероидная иммуносупрессивная терапия	609
Незаменимые жирные кислоты	611
Лечение зуда у кошек	616
Лечение мелатонином алопеции у собак	620
Пиотравматический дерматит	624
Акральный дерматит	626
Лечение лекарственного дерматита	631
Анализы <i>in vitro</i> при диагностике и лечении атопии	635
Атопия у кошек	640
Папилломавирусная инфекция собак	646
Лечение аденита слюнных желез	649
Дерматит, вызванный <i>Malassezia</i>	651
Дерматофития	655
Демодекоз кошек	659
Методика санации ушей и ее терапевтическая важность	662
Применение глюкокортикоидов при отите наружного слухового прохода	664
Лечение отита, вызванного <i>Pseudomonas</i>	665
Гистиоцитарные заболевания кожи у собак	668
Заболевания анальных пазух	672

Практические лабораторные методы диагностики дерматологических заболеваний

ЧИАРА НОЛИ

Лабораторные методы ветеринарной дерматологии в значительной степени помогают не только подтвердить клинический диагноз, но и исключить другие виды нарушения. Некоторые из этих методов несложны в применении даже в кабинете врача, недороги (таблица 1) и дают быстрые или немедленные результаты. Сюда входят соскоб кожи, микроскопическое исследование шерстного покрова (трихография), взятие и микроскопическое исследование эпидермиса кожи, цитологическое исследование кожи и кожных инфильтратов, исследование шерстного и кожного покрова и грибковых культур при помощи лампы Вуда. Эти практические анализы при правильном их выполнении дают количественную и качественную информацию. Поэтому лечащий врач должен знать эти методы и умело пользоваться ими для получения надежных результатов.

СОСКОБ КОЖИ

Соскоб кожи должен выполняться у собак и кошек во всех случаях алопеции или шелушения кожи. Соскоб выполняется при помощи лезвия скальпеля (№ 20 с рукояткой или без нее) или кюреткой (например, двойной ложкой Фолькмана и диаметром 5–7 мм). Кожу на выбранном участке нужно захватить зажимом и увлажнить каплей вазелинового масла. Зажав кожную складку между большим и указательным пальцами, нужно надавить на складку, сдавливая волосяные фолликулы, а затем несколько раз подряд произвести соскоб в направлении роста волос по тому же участку лезвием кюретки, держа инструмент под углом 45–90°. Спорифицированный материал для пробы нужно собрать на лезвие скальпеля. Затем сделать мазок из этого соскоба на предметное стекло и при необходимости добавить в него еще одну каплю вазелинового масла. Затем данная проба превращается в эмульсию с помощью масла на предметном стекле до тех пор, пока не станет однородной, после чего покрывается покровным стеклом (лучше всего размером 2 × 2 см), и полученная проба тщательно проверяется под микроскопом с 4- и 10-кратным увеличением. Владельцы часто задают вопрос, нужно ли производить дезинфекцию участка соскоба; но, хотя в этом и нет необходимости, будет полезно произвести легкую дезинфекцию. В ветеринарной практике используются различные методы кожного соскоба, в зависимости от предполагаемых эктопаразитов. При исследовании кожного покрова на наличие клещей рода *Demodex* или личинок *Pelodera*, которые живут в волосяных фолликулах, нужно выполнить от 1 до 3 соскобов. Соскоб выполняют до появления капель крови (глубокий соскоб кожи). Соскоб кожи трудно произвести у животного с пододемодекозом из-за сильной болезненности данной процедуры, и даже при очень поверхностном соскобе возникает кровотечение вследствие воспаления и отека. В этом случае рекомендуется выполнить выдергивание волоса (см. ниже) на предмет наличия кле-

щей. Соскоб кожи на *Demodex*, при правильном его выполнении, всегда помогает в диагностике, но при условии, что животное, имеющее данное заболевание, еще не подвергалось лечению.

Взятие соскоба с необходимой глубины представляет большие сложности или вообще невозможен для собак породы шар-пей из-за слишком толстой дермы, характерной для этой породы. В данном случае, если имеется подозрение на демодекоз, а кожный соскоб дал отрицательные результаты, нужно произвести биопсию кожи для гистопатологического исследования.

При клещах *Sarcoptes* у собак соскоб кожи следует выполнять с большого участка (желательно 20 см²). Осторожно выбрив шерстный покров электрической машинкой, проводят поверхностный соскоб кожи, стараясь взять как можно больше чешуек для микроскопического исследования. В данном случае нет необходимости производить соскоб до появления капель крови. Лучшими участками для соскоба являются кожа в области наружной поверхности ушных раковин, на латеральной поверхности локтевой области и в любом другом месте, где имеются толстые чешуйки, узелки и желтые струпы. В кожных соскобах больных животных не всегда содержатся *Sarcoptes*, яйца и продукты их жизнедеятельности, даже если соскоб выполнен правильно. Поэтому отрицательный результат соскоба кожи не исключает наличие (зудневой) чесотки.

При чесотке у кошек легко найти клещей рода *Notoedres*, которые в изобилии содержатся в кожных соскобах. Эти соскобы нужно производить так же, как это было описано при саркоптозе у собак. Также можно выполнить поверхностный соскоб кожи для взятия чешуек, если имеется подозрение на заражение *Cheyletiella*, но этот метод является менее чувствительным, чем отпечаток на ацетатной пленке или сбор чешуек частым гребнем.

И наконец, можно сделать осторожный соскоб с поверхности кожи, особенно в случаях жирной себореи, для взятия мазка, который наносится на предметное стекло, окрашивается и исследуется на наличие *Malassezia* (см. обсуждение микроскопического исследования чешуек). Кроме вазелинового масла можно также использовать хлорфенолак (таблица 2) или 10–20%-ный раствор гидроксида калия (КОН). Эти вещества используются главным образом при обнаружении грибковых поражений. Вышеназванные вещества оказывают токсичное и раздражающее действие на кожу; поэтому кожный соскоб нужно выполнять сухим лезвием, а пробу после перемешать с каплей хлорфенолака или КОН на предметном стекле. Препарат, приготовленный с помощью КОН, нужно слегка разогреть на пламени горелки в течение 30 секунд или дать ему постоять 30 минут при комнатной температуре перед микроскопическим исследованием. Исследование препаратов с хлорфенолаком можно производить сразу же без подогревания.

Таблица 1. Список материалов, необходимых для наиболее распространенных диагностических методов в ветеринарной дерматологии

Лезвия скальпеля № 20
 Юретка или двойная ложка Фолькмана
 Вазелиновое масло и/или хлорлактофенол и/или 10% или 20% раствор КОН
 Предметные и покровные стекла (20 × 60 мм или 20 × 20 мм)
 Клей для закрепления стекол (*Eukitt's*)
 Микроскоп с 4-, 10-, 40- и 100-кратными объективами и иммерсионным маслом
 Стерильные кровоостанавливающие зажимы
 Новые зубные щетки в упаковке
 Небольшие стерильные бумажные конверты
 Селективная питательная среда на дерматофиты и питательная среда Сабуро
 Чистая целлофановая пленка
 Лактофенол коттон синий
 Кровоостанавливающие зажимы с резиновыми насадками
 Щетка для вычесывания блох с 12 зубьями на см
 Шприцы на 10 мл
 Ватные тампоны
 Иглы №25
 Иглы №21
 Красители для цитологии (Diff-Quik или новый метиленовый синий)
 Спички или зажималка
 Ножницы для стрижки шерсти

ТРИХОГРАФИЯ

Микроскопическое исследование шерстного покрова является ценным методом, все чаще применяемым и играющим вспомогательную роль для других исследований (таблица 3). Волосы для пробы выдергивают из фолликулов в направлении роста волоса с помощью небольшого кровоостанавливающего зажима с насадками резины на его браншах. Резиновые насадки на концах зажимов необходимы для того, чтобы захватывать волос на всех стадиях его развития, а не только на стадии телогена, когда он наиболее легко поддается депиляции. Затем волос помещают на каплю вазелинового масла, хлорфенолака или 10–20% раствора КОН на предметном стекле, накрывают покровным стеклом и исследуют под микроскопом. Или можно закрепить собранную пробу с помощью чистой ацетатной ленты на предметном стекле.

Трихография помогает при диагностике демодекоза, поскольку очень часто клещи извлекаются из фолликулов вместе с волосом, и их можно легко распознать под микроскопом с 4- или 10-кратным увеличением. Данный метод помогает также диагностировать дерматофитию, если внутри или на волосах стержнях видны споры или гифы грибов. Данный тест является положительным в 60–70% случаев дерматофитии. Однако нельзя исключить наличие данного заболевания и при отрицательных результатах тестов, и необходимо произвести тест на присутствие грибковой культуры (см. ниже). В поисках дерматофитов желательно взять пробы волос, флюоресцирующих под лампой Вуда. Шерстный покров у здорового животного имеет ровную поверхность, в отдельных волосках легко можно различить наружный покров и сердцевину, а волос слегка сужается к его концу. Пораженный волос имеет неровную поверхность, в волосках неразличимы наружный покров и сердцевина, а кончики волос часто по форме напоминают куст. Споры представляют собой округлые тела, образующие цепи или группы на поверхности волоса стержня и имеющие от 3 до 8 мм в диаметре.

Таблица 2. Растворы, применяемые в дерматологии

Хлорфенолак
 Хлоралгидрат, 50 г
 Жидкий фенол, 25 мл
 Жидкая молочная кислота, 25 мл
 Хлорфенолака нет в продаже, а имеются его составные части от поставщиков. Смешав ингредиенты, дайте смеси постоять 24–48 часов для растворения всех кристаллов.

Лактофенол коттон синий
 Кристаллы фенола, 20 г
 Глицерин, 40 мг
 Молочная кислота, 20 мл
 Дистиллированная вода, 20 мл
 Осторожно подогрейте смесь на водяной бане для растворения всех компонентов. Затем добавьте 0,05 г краски коттона синего и хорошо перемешайте. Эта смесь продается в готовом виде.

Трихография также помогает при диагностике невоспалительной алопеции у собак и кошек. Обследование кончиков и корней волос помогает определить, обусловлено ли выпадение волос поведением самого животного (из-за вылизывания или расчесывания вследствие зуда) или происходит по другим причинам (эндокринопатия, дистрофия луковицы волоса). Если у волос большие пигментированные корни округлой формы, мягкие и растянутые на вид, изогнутые вследствие выдергивания (стадия анагена, наблюдаемая у нормально растущих волос), наряду с ломкостью кончиков волос, то, возможно, это является следствием самовылизывания и расчесов. Если большая часть или все корни тонкие, имеют форму палки, прямые и непигментированные (стадия телогена, характерная для нерастущего волоса в стадии отдыха), концы волос обычно сужены, то алопеция, по всей вероятности, происходит вследствие метаболических (например, гормональных) нарушений. В некоторых случаях фолликулярной дисплазии или гнездовой (очаговой) алопеции могут наблюдаться патологические деформированные волосные луковицы (по сравнению с луковицами, взятыми у здоровой собаки той же породы и в тот же период линьки). Наблюдения за волосным стержнем помогут установить алопецию с ослаблением окраса шерстного покрова. При здоровом волосном покрове пигментированные гранулы меланина равномерно распределены по всему стержню, придавая шерсти однородный цвет. При алопеции с ослаблением цвета волоса пигментированные гранулы меланина группируются в макромеланосомы,

Таблица 3. Показания для амбулаторной диагностики в ветеринарной дерматологии

Метод	Показания
Лампа Вуда	Заражение <i>Microsporum canis</i>
Кожный соскоб	Эктопаразитозы, дерматофития, заражение <i>Malassezia (Pityrosporon)</i>
Вычесывание блох	Эктопаразиты
Поверхностный соскоб	Сбор проб на грибковую культуру
Мазок-отпечаток на ацетатной пленке	Эктопаразитозы, заражение <i>Malassezia</i>
Выдергивание шерсти и трихография	Демодекоз, дерматофития, педикулез, <i>Cheyletiella</i> , алопеция
Цитология	Опухоли кожи, бактериальные и грибковые инфекции, <i>Malassezia</i> , пузырчатка, эозинофильный гранулематозный комплекс

которые искривляют и разрывают волосную кутикулу. Эти пигментные нарушения заметны в волосе, собранном со всех участков тела, даже при желтой и рыжей окраске волоса, при которой не бывает алопеции.

Нарушения в центральной части волосного стержня, такие как нарушение формы или разрыв кутикулы, могут наблюдаться в случаях недостаточного питания или повторных травм, причиненных волосам (от чрезмерного расчесывания), или при редком заболевании под названием *Trichorrehexis nodosa*. При заболеваниях с образованием угревой сыпи и гиперкератозе (включая эндокринопатию, аденит сальных желез, демодекоз и витамин А-зависимый дерматоз), при возникновении кератиновых фолликулярных слепков, присущих волосным стержням, эти нарушения надо отличать от дерматофитных гиф и спор. Данное вещество является аморфным, образованным несколькими слоями кератина, и часто содержит тонкие закрученные вторичные волоски, которые вследствие закупоривающей массы кератина не способны достигнуть поверхности кожи.

Можно увидеть гниды вшей и яйца *Cheyletiella*, прикрепленные к волосному стержню, причем последние гораздо меньших размеров и держатся на стержне менее крепко, чем первые.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЧЕШУЕК

Микроскопическое исследование чешуек и остатков кожного покрова позволяет установить некоторых эктопаразитов, таких как блохи, *Cheyletiella* и вши. Чешуйки можно собрать, если поместить животное на черную или коричневую бумагу, быстро провести против шерсти и собрать все, что упало на бумагу. Или можно воспользоваться расческой для вычесывания блох с 12 зубьями на сантиметр. Собранный материал нужно смешать с вазелиновым маслом, хлорфенолаком или раствором КОН (см. выше), прикрыть покровным стеклом и посмотреть его под микроскопом. Клещи *Cheyletiella*, вши, яйца и экскременты блох можно легко распознать при четырехкратном увеличении. Получить сразу большое количество чешуек можно с помощью метода флотации. Собранный материал в течение короткого времени подогревают в небольшом количестве 10% КОН, затем погружают в насыщенный раствор сахара или в флотационную среду для исследования фекалий, а затем центрифугируют. Всплывающие на поверхность частицы собирают пипеткой и помещают на предметное стекло, прикрывают покровным стеклом и исследуют при 4-кратном увеличении. Данный метод особенно помогает, если имеются подозрения на наличие *Cheyletiella*, поскольку этих клещей обычно немного.

Чешуйки также можно собрать, прижимая полоску ацетатной липкой ленты по несколько раз между отдельными волосками. Затем пленку прижимают к предметному стеклу липкой стороной вниз и смотрят под микроскопом. Данный метод также подходит для взятия себорейного материала после цитологического окрашивания (см. далее) для обнаружения *Malassezia (Pityrosporon)* на чешуйках кератина.

ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Методика

Предметные стекла следует заранее протереть 70%-ным спиртом для улучшения адгезии пробы. В зависимости от вида повреждения применяются различные методы

цитологического взятия проб. Метод получения материала путем аспирации тонкой иглой чаще всего применяется при плотных поражениях. После аккуратного выбривания места взятия материала и дезинфекции поверхности, в центральную часть поражения вводят иглу №21 с присоединенным к ней шприцом на 10 мл и стараются набрать содержимое поражения в количестве 2 мл, потянув на себя поршень шприца. Не отпуская поршня шприца, иглу перемещают в разных направлениях внутри поражения (3–4 раза). Перед извлечением иглы из поражения поршень шприца отпускают для предотвращения поступления материала внутрь шприца. Затем иглу (содержащую пробу) отсоединяют от шприца, 10 мл воздуха набирают в шприц, после чего шприц снова соединяют с иглой. И, наконец, собранный материал помещают на предметное стекло путем быстрого надавливания на поршень шприца. Если полученного материала слишком много или он слишком жидкий, его можно распределить на несколько предметных стекол. Аспирация с помощью шприца также производится для взятия проб из кист, абсцессов, больших пузырьков и пустул.

При открытых, экссудативных поражениях и жирных себорейных поверхностях, а также из свежих поверхностей разреза после кожной биопсии или удаленных узелков рекомендуется брать мазки-отпечатки. При данном методе предметное стекло просто несколько раз прижимают (не оставляя полос) к месту поражения. Аналогичным образом можно собирать гной из пустул и под корками на коже после предварительного аккуратного вскрытия иглой №25.

Цитологические пробы можно брать в виде мазка из фистул, из областей с глубокой пиодермией, из наружного слухового прохода или увлажненным тампоном с жирной поверхности кожи. Тампоном с пробой затем осторожно проводят по предметному стеклу. Всем цитологическим пробам нужно дать высохнуть на предметном стекле. Предметные стекла с пробами сальных желез или воском или пробами, собранными увлажненным тампоном, нужно перед окрашиванием слегка подогреть на огне спиртовой горелки. В цитологии чаще всего используются быстрые красители, в том числе модифицированные красители Райта (Diff-Quik, *Hemacolor*) и новый метиленовый синий. Другие красители, удобные или требующие специального лабораторного оборудования, такие, как для окрашивания по граму, PAS и красители May-Grünwald-Giemsa, редко бывают необходимы.

После окрашивания предметные стекла быстро промывают водопроводной водой, дают высохнуть и исследуют под микроскопом с 10-, 40- и 100-кратным увеличением под инверсией. Чтобы полученный препарат сохранялся дольше, можно приклеить покровное стекло на предметное стекло специальным клеем (например, Eukitt или Accu-Mount 60, *Baxter Healthcare Corp.*). Препараты на ацетатной ленте также надо окрасить, промыть и прижать к предметному стеклу микроскопа клейкой стороной к стеклу.

Интерпретация

Исследование проб, взятых из узелков, помогает выявить наличие воспаления (такие клетки, как нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и клетки плазмы крови)

или неоплазии. В воспалительном экссудате часто можно обнаружить присутствие бактерий и оценить их количество, форму и местоположение (внутриклеточные или внеклеточные). При цитологическом исследовании видимые бактерии обычно являются кокками (в основном *Staphylococcus*). В редких случаях можно наблюдать палочки или смешанные инфекции (кокки и палочки). Палочки невозможно идентифицировать при помощи одного цитологического метода; поэтому для обнаружения внутриклеточных палочек или смешанных инфекций нужен анализ бактериальной культуры. Лишь внутриклеточные бактерии (обычно в дегенеративных утолщенных нейтрофилах) свидетельствуют о наличии пиодермии. Во многих случаях глубокой пиодермии наблюдается мало внутриклеточных бактерий, но обнаружено много нейтрофилов и макрофагов, а также некоторое число лимфоцитов и клеток плазмы. Присутствие внеклеточных бактерий говорит о заражении или об очень поверхностной пиодермии (например, «горячих пятен»). Дрожжевая инфекция *Malassezia* редко присутствует в пробах, взятых со здоровой кожи, но она может находиться в пробах, взятых из здорового слухового прохода, и в обильном количестве содержится в пробах, взятых при жирной себорее или церуминальном отите. Эти дрожжевые грибы обладают гораздо большей величиной, чем большинство бактерий, по форме напоминают бутылку или земляной орех (проросшие дрожжи), и при окрашивании их цвет меняется от светло-голубого до темно-фиолетового при наблюдении проб, окрашенных модифицированным красителем Райта. *Malassezia* всегда бывает внеклеточной и часто прилипает к корнеоцитам. В пробах, взятых с кожи или из лимфатических узлов, иногда встречаются и другие микроорганизмы, например возбудители глубокой грибковой инфекции или *Leishmania*. При предполагаемом криптококкозе очень полезно смешать каплю черных китайских (или индийских) чернил с экссудатом для определения капсулы муцина, которая четко выделяется на темном фоне.

Стерильные пустулы с хорошо выраженными нейтрофилами, различным количеством эозинофилов и акантолитическими клетками с большой вероятностью указывают на пемфигоидный комплекс. Акантолитические клетки представляют собой маленькие темные округлые кератиноциты базального или шиповидного слоя, которые отделяются от окружающих клеток вследствие разрыва внутриклеточных соединений. Клетки-родоначальники больших размеров с прямыми краями и углами нельзя считать акантолитическими клетками, это обычные десквамативные корнеоциты. Настоящих акантолитических клеток особенно много у кошек при пузырчатке, и для них характерны массовые скопления. Некоторое количество акантолитических клеток иногда наблюдается в пустулах вследствие бактериальной инфекции. В этом случае они не так многочисленны и не скапливаются в больших количествах, и бактерии ясно видны внутри нейтрофилов. Бактерии наряду с акантолитическими клетками также наблюдаются в пробах, взятых из-под корок при пузырчатке, которая вероятнее всего является вторичной инфекцией. В таких осложненных случаях желательно выполнить несколько биопсий кожи и направить их дерматопатологу для окончательного диагноза.

Эозинофилы, основной тип клеток, выявляются в поражениях при эозинофильном гранулематозном комплексе у кошек, при эктопаразитах (чесотка, блохи, назальная пиодермия вследствие укусов членистоногих), у собак иногда из-за корма или контактной аллергии и в редких случаях при стерильных эозинофильных пустулезных высыпаниях. Зрелые поверхностные корнеоциты встречаются в пробах, взятых с поверхности кожи, или при аспирационной биопсии из фолликулярных кист. Эти корнеоциты представляют собой большие плоские светло-голубые безъядерные клетки с острыми краями, которые кажутся темно-синими, если располагаются в форме сигареты.

ИССЛЕДОВАНИЕ С ПОМОЩЬЮ ЛАМПЫ ВУДА

Исследование кожи и шерстного покрова при помощи лампы Вуда помогает при диагностике дерматофитии, вызванной *Microsporum canis*. Лампа Вуда дает ультрафиолетовое свечение с длиной волны 253,7 нм, проходящее через кобальтовый или никелевый фильтр. Желательно использовать лампы с увеличительным стеклом. Исследование должно производиться в совершенно темной комнате. Чтобы лампа излучала требуемую длину волны, ей нужно дать подогреться в течение 5–10 минут. Лучше всего провести это время в темноте, чтобы дать привыкнуть глазам. Почти 50% штаммов *M. canis* флюоресцируют под действием УФ излучения в результате образования метаболитов триптофана. Положительная флюоресценция обычно дает характерную яблочно-зеленую окраску и может наблюдаться у корней волос наподобие манжеты, обрамляющей интрафолликулярные и экстрафолликулярные участки волосяного стержня. Часто волос, дающий положительное свечение, бывает ломким на внешней части поражения. Иногда можно увидеть чешуйки, говорящие о наличии заболевания. Ложноположительное свечение имеет другой цвет (белый, светло-голубой) и бывает вызвано чешуйками, остатками шерсти, нанесением препаратов, бактериями (*Pseudomonas*) или закупоривающей массой кератина вокруг волосяного стержня. Для подтверждения положительного анализа желательно собрать флюоресцирующий волос, исследовать его под микроскопом на наличие грибковой инфекции (см. выше) и использовать часть пробы для посева грибковой культуры.

На некоторые грибковые штаммы нужно освещать в течение нескольких минут, пока они не дадут характерного свечения. Таким образом, нужно держать лампу над областью поражения по крайней мере в течение 5 минут, прежде чем прийти к выводу, что тест является отрицательным. Половина штаммов *M. canis* и все виды *Trichophyton*, заражающие домашних животных, не дают свечения, поэтому отрицательный тест, полученный при исследовании с помощью лампы Вуда, не исключает наличие дерматофитии. В сомнительных случаях следует взять провести культивирование на грибы.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ ГРИБОВ

Культивирование грибов имеет важное значение, если есть подозрение на дерматофитию, а трихография и исследование с помощью лампы Вуда дали отрицательный результат. Во избежание усиления контаминации пораженный волос зажимают на расстоянии 1 см от кожи и

место поражения слегка дезинфицируют 70%-ным спиртом, а затем дают высохнуть. После этого ломкий и светящийся волос, а также чешуйки и шерсть на внешней части поражения собирают стерильными гемостатическими зажимами и помещают либо в небольшой бумажный конверт для последующей инокуляции, либо вносят сразу в питательную среду. Нужно следить за тем, чтобы как можно больше собранной пробы находилось в контакте с питательной средой, так как только из спор, соприкасающихся со средой, может развиваться мицелий гриба. Для животных с отсутствием поражений (особенно у кошек с отсутствием симптомов, которые предположительно считаются переносчиками заболевания, или у животных, у которых производится последующее высевание культуры после курса лечения) желательно применять метод Мак-Кензи с использованием зубной щетки. Можно использовать новые зубные щетки в индивидуальных пакетах, поскольку благодаря их оригинальной упаковке они обычно микологически стерильны. Нужно расчесать все тело животного, в особенности участки, предрасположенные к дерматофитии, такие как область морды, ушных раковин и передних лап. Также нужно осторожно собрать небольшое количество волос с зубной щетки. Затем надо несколько раз осторожно прижимать щетку к питательной среде, после чего равномерно распределить волос и прижать его ко всей поверхности чашки Петри. Измельченные когти животного и остатки кожи, собранные кюреткой с когтевого ложа или под вогнутой передней частью когтя, также нужно исследовать на наличие грибковой культуры. Следует избегать инокуляции экссудатов и проб, недавно подвергнутых местной противогрибковой терапии. Чашки Петри и бутылки с внесенным в них материалом необходимо держать неплотно закрытыми и хранить при комнатной температуре (20–25 °C) в темноте, при относительной влажности не выше 30%. Коробка из-под обуви со стаканом воды внутри может служить хорошим домашним инкубатором. Посевы следует внимательно осматривать ежедневно в течение по крайней мере 14 дней. Если по прошествии 2 недель не видно роста культуры, она считается отрицательной.

Наиболее часто применяемой средой для культивирования является питательная среда на дерматофиты (DTM). Среда содержит гентамицин и хлортетрациклин, убивающие бактерии, а также циклогексимид, задерживающий рост сапрофитных грибов. Некоторые патогенные грибки, такие как *Cryptococcus*, некоторые виды *Aspergillus*, *Zygomycota* и возбудители феогифомикоза чувствительны к циклогексимиду и не растут в данной питательной среде. DTM также содержит фенол красный в качестве индикатора pH, который в щелочной среде меняет желтый цвет на красный. Дерматофитные грибы вначале используют протеины в качестве питания, образуя при этом щелочные метаболиты, которые и вызывают красный цвет индикатора, как только будет замечен рост мицелия. Сапрофитные грибы потребляют углево-

ды, вначале образуя кислотные метаболиты, при которых цвет индикатора остается желтым. В конечном итоге при достаточно длительном выращивании культуры (10 дней и более) и обеднении данной среды углеводами сапрофитные грибы также начнут использовать протеины в качестве питания, и цвет индикатора изменится на красный. Важно отметить, что при наличии сапрофитных грибов изменение цвета среды произойдет после того, как разовьется мицелий и будет ясно видимой в течение нескольких дней. Поэтому нужно ежедневно следить за ростом культуры, высеянной на наличие грибковой микрофлоры, и изменением цвета индикатора. Поскольку другие грибы, такие как *Blastomyces*, *Sporothrix*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, и некоторые виды *Aspergillus* также быстро придают DTM среде красный цвет, необходимо произвести макроскопическое и микроскопическое исследование культуры для определения видовой специфичности грибов. Макроскопическое исследование верхней и нижней поверхности части культуры лучше всего производить при инокуляции пробы или при взятии параллельных проб от субкультуры на агар Сабуро и на агар с DTM. *Microsporum canis* дает ватообразную колонию беловатого цвета с желтовато-оранжевым центром в нижней части. *Microsporum gypseum* дает плоскую светло-коричневую колонию с гранулярной поверхностью и бледно-желтой нижней частью.

Микроскопическое исследование макроконидий лучше всего производить не ранее чем через 5–7 дней после первого наблюдения роста мицелия, желательно на среде Сабуро. В продаже представлены среды с быстрым спорулированием, но их преимущества вызывают сомнение. Кусок чистой ацетатной ленты осторожно прижимают к поверхности колонии так, чтобы ее часть прилипла к ленте. Ленту кладут на каплю коттона синего лактофенола клейкой стороной вниз на предметное стекло микроскопа и исследуют под микроскопом при 10- и 40-кратном увеличении. У макроконидий *Macrosporum canis* форма веретена с толстыми стенками из шести и более клеток и шишкообразные окончания. У *Microsporum gypseum* макроконидии в форме веретена с тонкими стенками, без шишкообразных окончаний и шесть или менее клеток. Макроконидии *T. mentagrophytes* обнаружить трудно, они имеют форму сигары и тонкие стенки. *Trichophyton mentagrophytes* лучше всего выявляется по спиральным гифам и микроконидиям в форме винограда, которых всегда много и их легко увидеть.

Литература

- Miller WH: What's "new" in clinical dermatology II: Trichography. Proceedings of the 12th ESVD Annual Congress, Barcelona, 1995, p 167. A short description of this diagnostic technique, its application, and the most frequent findings.
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 55-173. An in-depth review of all current diagnostic techniques used in veterinary dermatology.

Гипоаллергенные корма для собак и кошек

Филипп Рудебуш

Дерматологические симптомы неблагоприятных реакций на компоненты корма у собак обычно проявляются в виде не зависящего от времени года зудящего дерматита, который иногда сопровождается желудочно-кишечными симптомами. Зуд бывает разной степени выраженности, области поражений часто невозможно отличить от тех, которые наблюдаются при атопии: это лапы, область морды, подмышечная область, область промежности и паха, крестец и ушные раковины. У многих собак с неблагоприятными реакциями на компоненты корма поражения видны только в области ушных раковин. Отсюда следует, что неблагоприятные реакции на компоненты корма всегда нужно подозревать у собак с двусторонним отитом наружного слухового прохода, сопровождающимся зудом, даже при наличии вторичной бактериальной или *Malassezia (Pityrosporum)* инфекции. У кошек дерматологические симптомы неблагоприятных реакций на компоненты корма включают некоторые различные формы клинических реакций, например выраженный генерализованный зуд без поражений кожи; милиарный дерматит; зуд с самотравматизацией в области головы, шеи и ушных раковин; травматическая алопеция; влажный дерматит и чешуйчатые дерматозы. У кошек с неблагоприятными реакциями на компоненты корма часто бывают ангионевротический отек, крапивница и конъюнктивит. У некоторых кошек неблагоприятные реакции на компоненты корма также могут стать причиной алопеции, вызванной самим животным (психогенная алопеция; нейродерматит), эозинофильных бляшек и плохо заживающих язвочек в области губ.

ДАННЫЕ ПО КОРМЛЕНИЮ В ИСТОРИИ БОЛЕЗНИ

Надо внимательно изучить данные по кормлению в истории болезни животного, имеющие отношение к неблагоприятным реакциям на компоненты корма. Сюда входит список промышленных кормов для животных, угощений и лакомств, добавок, съедобных лекарственных средств, жевательных игрушек, пищи со стола, которая обычно используется как часть регулярного рациона или в виде лакомства, и другие источники еды. Например, собаке можно давать сухой промышленный корм в качестве главного источника питания, а также скармливать ей сырое мясо и имеющееся в продаже сухое печенье и разнообразную пищу со стола. Очень полезно, чтобы владелец домашнего животного вел дневник в течение нескольких недель, где было бы точно отмечено день за днем, какие виды еды и другие добавки давали данному животному. Правильно составленная история болезни необходима для того, чтобы выяснить, какие компоненты корма нужно исключить из рациона конкретного животного.

ПИЩЕВЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ

На данный момент имеется незначительное количество документальных данных о специфических пищевых аллергиях, вызывающих проблемы у животных. Обычно главными пищевыми аллергиями, которые были уста-

новлены у людей, являются растворимые в воде гликопротеины с молекулярным весом от 10 000 до 60 000 дальтонов (D) и не разлагающиеся под действием тепла, кислот и протеаз. Другие физикохимические свойства, отвечающие за их аллергенность, не до конца выявлены.

В результате исследований, проведенных ветеринарными врачами Северной Америки, в качестве наиболее распространенных причин дерматологических признаков аллергии на компоненты корма у собак были установлены следующие компоненты: пищевые консерванты и красители, пшеница, говядина, куриные яйца, кукуруза, птица, соя и молочные продукты. Интересно сравнить эти клинические наблюдения с теми, которые были документально установлены при изучении случаев аллергии по литературным данным. В десяти различных исследованиях 253 собак были описаны поражения кожи, вызванные неблагоприятными реакциями на определенный вид корма или его составные элементы. В этих исследованиях у собак неблагоприятные реакции при употреблении говядины, молочных продуктов и пшеницы составляли 68% от всех имеющихся случаев. Неблагоприятные реакции на куриное мясо и яйца, ягненка и сою составляли 25% из всех сообщенных случаев у собак.

Пищевые аллергены, установленные у североамериканских кошек с дерматологическими поражениями, включают рыбу, говядину, курицу и другие виды птицы, молочные продукты, консерванты и красители. В семи различных сообщениях, в которых речь идет о 45 кошках, нашли описание поражения кожного покрова, связываемые с неблагоприятными реакциями на специфические продукты или их компоненты. В ходе этих исследований у кошек побочные реакции на кормление говядиной, молочными продуктами и рыбой отмечались более чем в 80% случаев.

Для людей-аллергиков имеются справочники с филогенетическими таблицами продуктов-аллергенов животного и растительного происхождения, и людям, страдающим пищевой аллергией, часто советуют избегать приема близкородственной этим продуктам пищи. В клинической практике у людей часто наблюдается перекрестная реактивность к различным видам рыб и ракообразным, но гораздо меньшая перекрестная реактивность к овощной пище. Результаты оральных пищевых аллергий у детей показывают, что имеющая большое клиническое значение перекрестная реактивность на бобовые (земляные орехи, соевые бобы, зеленые бобы, лимская фасоль, горох, чечевица) встречается очень редко. Пшеница, рожь и ячмень дают перекрестные реакции у людей-аллергиков, а аллергены овса вызывают лишь слабые перекрестные реакции с этими тремя злаками. Была отмечена перекрестная реактивность между молочными протеинами, полученными от коров, коз и овец. У детей с аллергией к куриным яйцам также возникали перекрестные реакции к яичным протеинам других птиц. Некоторые аллергены бывают характерны как для пищи, так и для

пыльцы. Общие аллергены встречаются в дыне, бананах и пыльце амброзии полыннолистной; у сельдерея и пыльце чернойбыльника; в пыльце яблони и березы. Перекрестная реактивность между пищевыми аллергенами у домашних животных изучена недостаточно.

НЕИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА КОРМА

Неиммунологические реакции на корм заключаются в непереносимости компонентов корма и употреблении неподходящих продуктов. Непереносимость корма схожа с пищевой аллергией, за исключением того, что она может возникнуть при первом употреблении какого-то продукта питания, поскольку здесь участвуют неиммунологические механизмы. Какую роль играет непереносимость корма по отношению к повышенной чувствительности к данному продукту питания, неизвестно.

У людей часто имеют место идиосинкразические побочные реакции к пищевым добавкам. К такого рода пищевым добавкам относятся сульфиты, глутамат мононатрия, тартразин и другие азо- и неазокрасители, бензоаты, парамены и специи. В основе небольшого числа побочных реакций на пищевые добавки лежит иммунологический механизм, но могут иметь место и IgE-опосредованные реакции. Подтверждение реакции на пищевые добавки лучше всего происходит в виде непереносимости пищи или пищевой идиосинкразии, поскольку принято считать, что появление клинических признаков после употребления этих добавок вызывается неиммунологическим путем. Примерами могут служить реакции на азо- и неазокрасители, на антиоксиданты, которые непосредственно вызывают у некоторых людей выделение гистамина из лейкоцитов.

Считается, что пищевые добавки часто вызывают проблемы у собак и кошек, хотя имеется незначительное число данных, подтверждающих это положение. Было документально установлено, что пропиленгликоль вызывает нарушения в гемодинамике организма кошек, и поэтому был исключен из добавления в корма для животных, имеющихся в продаже в Соединенных Штатах и многих других странах.

Некоторые ветеринарные дерматологи считают, что пищевые красители и другие пищевые добавки являются причинами полиморфной эритемы и других кожных патологий наподобие «лекарственной» сыпи. Полиморфная эритема является одной из форм кожной реакции многофакторной этиологии, встречающейся у собак и редко у кошек. Поражения представляют собой эритематозные пятна и папулы, которые при распространении по телу вызывают поражения кожи кольцеобразной и дугообразной формы. Часто бывают поражены слизистая оболочка ротовой и носовой полости, область ушных раковин, подмышечных впадин и паха. Большинство случаев полиморфной эритемы у собак и кошек вызваны повышенной чувствительностью к лекарственным препаратам. В некоторых случаях предполагаемой причиной являются пищевые добавки, но документально подтвержденных данных очень мало. Необходимы дальнейшие исследования для документального подтверждения побочных реакций на пищевые добавки для животных и отвечающих за это механизмов.

Другой причиной непереносимости корма являются фармакологические реакции на элементы, его составля-

ющие. Было доказано, что вазоактивные амины, такие как гистамин, при превышении их количества в пище вызывают клинические признаки аллергии у людей. Глубоководные рыбы, такие как тунец, макрель, полосатый тунец и пелагида, под воздействием бактерий, перед употреблением, являются частой причиной гистаминного токсикоза у людей. Обычно клиническими признаками при данной патологии являются диарея, приступы лихорадки, потение, тошнота, рвота, крапивница, опухание лица и эритродермия. Исследование гистамина в кормах для домашних животных, выявило огромное количество гистамина в рыбных консервах для кошек или кормах для кошек, содержащих рыбу в растворенном виде. В кормах для домашних животных были также обнаружены и другие вазоактивные амины, такие как тирамин, спермин, спермидин, фенетиламин, путресцин и кадаверин. До сих пор неизвестно, какую роль гистамин и другие вазоактивные амины играют в непереносимости того или иного корма у животных. Вазоактивные амины корма содержатся в недостаточно высоких количествах для того, чтобы вызвать клинические признаки, но их присутствие в корме снижает пороговый уровень для аллергенов у собак и кошек. Животных с аллергией не следует кормить готовыми кормами, содержащими рыбу, если только известно, что в них отсутствуют вазоактивные амины.

Элиминационная диета

Исследование с применением элиминационной (исключающей) диеты является основным диагностическим методом, применяемым у собак и кошек с предполагаемыми неблагоприятными реакциями на компоненты корма. Интрадермальный кожный тест, радиоаллергосорбентные тесты (RAST), иммуносорбентный анализ с ферментной меткой (ELISA) на повышенную чувствительность к корму считаются ненадежными у животных с дерматологическими заболеваниями.

Элиминационная диета должна содержать небольшое количество легкоусвояемых источников протеина, не вызывающих аллергии у данного животного, избегать превышения протеинов в диете, пищевых добавок и вазоактивных аминов, а в питательном отношении быть адекватной для возраста данного животного и его физиологического состояния. Составные части элиминационной диеты должны полностью обеспечивать организм собаки или кошки протеинами. Желательно, чтобы корм содержал один-два вида протеина, которых животному ранее не предлагали, часто такой корм готовят в домашних условиях, используя один источник животного протеина и один источник растительного белка. Животным с дерматологическими признаками следует не допускать превышения нормы пищевого белка для снижения количества возможных аллергенов, действующих на организм. Для взрослых собак рекомендуется 16–20% в рационе пищевого белка (в пересчете на сухое вещество) и 30–40% рациона (в пересчете на сухое вещество) для взрослых кошек. Пациентам с гипопроteinемией, гипоальбуминемией и/или снижением массы тела в связи с поражением желудочно-кишечного тракта может понадобиться более высокое количество протеина в пище, чтобы восполнить его потери при малабсорбции.

При оценке элиминационной диеты имеет важное значение усвояемость белка. Полное усвоение белков ведет к образованию свободных аминокислот и малых пептидов, которые являются слабыми антигенами. Таким образом, не полностью усвоенный белок может вызывать аллергическую реакцию из-за остаточных антигенных протеинов и больших полипептидов. Усвояемость белка была документально установлена для некоторых готовых кормовых форм для домашних животных, обозначенных как гипоаллергенные или элиминационные диеты. Для таких видов кормов усвояемость белка составляет более 90%.

Хотя нет данных, что конкретные кормовые добавки для домашних животных вызывают побочные реакции, тем не менее в элиминационных диетах надо избегать пищевых добавок. В элиминационной диете необходимо избегать таких ингредиентов, как рыба, содержащих повышенное количество вазоактивных аминов, таких как гистамин.

И наконец, несмотря на то, что испытание с использованием элиминационной диеты обычно производится лишь в течение 4–12 недель, корма, применяемые в ходе такого испытания, должны быть достаточно питательными и сбалансированными для данного вида животного, должны подходить для его возраста, образа жизни и физиологического состояния. Многие специалисты рекомендуют проводить по крайней мере 6-недельное такое кормление для кошек и 8-недельное для собак. Элиминационная диета часто применяется у молодых животных с дерматологическими клиническими признаками в связи с непереносимостью корма в рационе.

ЭЛИМИНАЦИОННОЕ ПИТАНИЕ, ПРИГОТОВЛЕННОЕ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

В исследовании, проведенном ветеринарными врачами Американской академии ветеринарной дерматологии, питание домашнего приготовления рекомендовано чаще всего в качестве первоначальной пробной диеты для собак и кошек с подозрением на пищевую аллергию. Домашние пробные диеты обычно включают один источник протеина и один источник углеводов. Чаще всего для корма кошек, приготовляемого в домашних условиях, рекомендуются детское питание из мяса молодого барашка, мясо молодого барашка, рис и мясо кролика. Для собак домашнее питание должно включать мясо ягненка, рис, картофель, рыбу, мясо кролика, оленину.

В ранее упомянутом исследовании большая часть корма, рекомендованного для начального лечения собак и кошек с предполагаемой пищевой аллергией, была неадекватна в питательном отношении для роста или поддержания взрослых животных. Такая неспособность удовлетворять требованиям питания имеет место в большей части домашней пищи, поскольку ее питательный рацион включает минимальное количество ингредиентов. Обычно в питании, приготовленном в домашних условиях, не хватает кальция, незаменимых жирных кислот, некоторых витаминов и других микроэлементов.

Употребление молодыми собаками и кошками неадекватного в питательном отношении домашнего корма в течение более чем 3 недель приводит к заболеваниям, связанным с кормлением. В экспериментальных исследова-

ниях клинические признаки анорексии и замедленного роста наблюдались у щенков в течение 10–20 дней после начала перехода на питание с дефицитом тиамина. Интересно, что по данным, представленным многими лечащими врачами, аналогичные признаки наблюдались у молодых собак после 3–4 недель питания кормом домашнего приготовления. Анорексия и рвота также появляются у кошек через 1–2 недели после кормления их кормами с дефицитом тиамина. Во многих ранее рекомендованных домашних элиминационных диетах отмечается сильная обратная пропорциональность отношению кальция к фосфору, равная 1:10. Диета с таким сильным минеральным дисбалансом может вызвать нарушения в формировании скелета у молодых собак в течение 4 недель, поэтому кормить животных таким кормом дольше 3 недель не рекомендуется. Для молодых растущих животных при домашнем кормлении всегда следует использовать в качестве источника кальция не содержащий добавок кальций из устричных раковин (карбонат кальция). Многие виды домашней пищи требуют специфических кальциевых добавок. Если фракция протеина равна или больше фракции углеводов, обычно нужен только карбонат кальция в дозе 0,5 г на 5 кг веса тела в день для кошек и по крайней мере 2,0 г — для собаки весом 15 кг. Свободный от добавок карбонат кальция, содержащий 40% кальция, продается во многих продовольственных магазинах и аптеках в таблетированной форме. Когда фракция протеина меньше, чем фракция углеводов, бывает достаточно употребления дикальций фосфата. Дикальция фосфат содержит около 18–24% кальция и 18% фосфора, и его нужно давать в той же дозе, что и кальция карбонат.

Существует много литературных источников с рецептами приготовления полного и сбалансированного домашнего питания. Не ароматизированные, не содержащие пищевых добавок животных и растительных белков, витамины и минеральные добавки не станут источником усвоенных аллергенов, и их надо использовать во всех домашних диетах. Есть сообщения о непереносимости кальциевых добавок у детей, страдающих атопией, но такие случаи редки. Кальциевые добавки следует применять в домашнем кормлении собак и кошек моложе 10 месяцев. Источник незаменимых жирных кислот, такой как растительное масло, следует включить в домашний рацион кормления. Исследования показывают, что у людей, страдающих аллергией к земляным орехам (арахису) и соевым бобам, спокойно усваивается масло земляного ореха и масло соевых бобов. Данный факт поддерживает мысль о том, что масло растительного происхождения обычно не является источником аллергенов и может применяться в домашнем кормлении. Добавки жирных кислот, содержащие рыбный жир, очевидно, содержат небольшое количество протеина. Корм, рекомендованный для домашнего питания, должен обеспечивать оптимальное количество протеина, а кормовые продукты для кошек должны быть богаты таурином, по 250 мг ежедневно для кошек средней величины.

ЭЛИМИНАЦИОННЫЕ ПРОМЫШЛЕННЫЕ КОРМА

В настоящее время некоторые компании выпускают разнообразные корма с ограниченным количеством белка (таблица 1). Эти промышленные корма привлекают своим удобством, а также содержащимся в них новыми ис-

Таблица 1. Промышленные корма для домашних животных, рекомендованные в качестве гипоаллергенного или элиминационного корма

	Фирма-производитель	Источники протеина*
Консервированные корма для собак		
Prescription Diet Canine d/d Lamb & Rice	Hill's	Рис, мясо и печень ягненка
Prescription Diet Canine d/d Whitefish & Rice	Hill's	Белая рыба, рис
Prescription Diet Canine u/d	Hill's	Курица, яйцо, рис, свиная печень
Prescription Diet Canine s/d	Hill's	Яйцо, свиная печень
Limited Ingredient Lamb & Potato	IVD	Картофель, мясо, печень и субпродукты ягненка
Limited Ingredient Venison & Potato	IVD	Картофель, оленина, субпродукты оленины
Limited Ingredient Rabbit & Potato	IVD	Картофель, кролик, субпродукты кролика
Limited Ingredient Duck & Potato	IVD	Картофель, утка, субпродукты утки
Limited Ingredient Lamb & Potato	IVD	Картофель, мясо, печень и субпродукты ягненка
Eukanuba Veterinary Diets Response Formula	Iams	Сом, мука из сельди, картофель, мякоть свеклы
Lamb & Rice Diet	Lick Your Chops	Мясо и печень ягненка, рис, квиноа, лен, бурые водоросли
Selected Protein Diet with Lamb & Rice	Waltham/Pedigree	Мясо и субпродукты ягненка, рис, натуральные ароматизаторы
Selected Protein Diet with Chicken	Waltham/Pedigree	Субпродукты курицы и индейки, курица, рис, натуральные ароматизаторы
Selected Protein Diet with Venison	Waltham/Pedigree	Оленина, субпродукты оленины, рис, натуральные ароматизаторы
Canine Anergен	Wysong	Мясо и печень ягненка, коричневый рис, натуральные ароматизаторы, дрожжи
Specific Dermil	Leo	Баранина, рис
Сухой корм для собак		
Prescription Diet Canine d/d Rice & Egg	Hill's	Рис, яйцо
Prescription Diet Canine u/d	Hill's	Рис, яйцо, сыворотка
Prescription Diet Canine d/d Rice & Selmon	Hill's	Рис, лосось
Prescription Diet Canine d/d Rice & Duck	Hill's	Рис, побочные продукты утки
Limited Ingredient Lamb & Potato	IVD	Картофель, мясо и мука из ягненка, дигест ягненка
Limited Ingredient Venison & Potato	IVD	Картофель, оленина, мука из оленины, печень оленя
Limited Ingredient Duck & Potato	IVD	Картофель, мука из утки, утка, дигест утки
Limited Ingredient Lamb & Potato	IVD	Картофель, мясо ягненка, мука из ягненка, дигест ягненка
Non-Meat Kibble	Рецепт на основе натуральных продуктов	Рис, соя, ячмень, морковь
CNM HA-Formula	Purina	Модифицированный соевый протеин, кукурузный крахмал
CNM LA-Formula	Purina	Рис, мясо лосося, форель, мука из канолы, дрожжи
Eukanuba Veterinary Diets Response Formula	Iams	Картофель, мука из сельди, сом, мякоть свеклы, дигест рыбы
Canine Anergен	Wysong	Мука из ягненка, курица, коричневый рис, лен, квиноа, дрожжи, бурые водоросли
Specific Dermil	Leo	Яйцо, рис
Selected Protein Diet with Rice & Catfish	Waltham/Pedigree	Рис, мука из сома, глютен риса, сом, натуральные ароматизаторы
Canine Hypoallergenic Formula	MediCal	Овсяная мука, мука из утки, овсяные отруби, дрожжи, картофельный протеин, дигест утки
Консервированный корм для кошек		
Prescription Diet Feline d/d	Hill's	Легкие и печень ягненка, рис
Prescription Diet Feline c/d	Hill's	Говяжьи легкие, свиная печень, кукуруза, мука из железистой ткани
Limited Ingredient Lamb & Potato	IVD	Мясо, субпродукты и печень ягненка, картофель
Limited Ingredient Venison & Potato	IVD	Оленина, печень и субпродукты оленины, картофель
Limited Ingredient Rabbit & Potato	IVD	Мясо и субпродукты кролика, картофель
Eukanuba Veterinary Diets Response Formula LB	Iams	Печень и рубец ягненка, ячмень, мука из ягненка, мякоть свеклы
Feline Anergен	Wysong	Мясо и печень ягненка, коричневый рис, бурые водоросли, квиноа
Lamb & Rice Diet	Lick Your Chops	Мясо и печень ягненка, коричневый рис, бурые водоросли
Selected Protein Diet with Venison & Rice	Waltham/Whiskas	Оленина, субпродукты оленины, рис, натуральные ароматизаторы
Сухой корм для кошек		
Prescription Diet Feline c/d	Hill's	Рис, мука из курицы и индейки, кукуруза, мука из железистой ткани
Limited Ingredient Lamb & Potato	IVD	Картофель, мясо и мука из ягненка
Limited Ingredient Venison & Potato	IVD	Картофель, оленина, мука из оленины, печень оленя, дигест оленины
Limited Ingredient Duck & Potato	IVD	Картофель, утка, мука из утки, дигест утки
Feline Anergен	Wysong	Мясо и мука из курицы и индейки, рис, овес, мука из ягненка, дигест печени, лен, бурые водоросли, дрожжи
Feline Hypoallergenic/Gastro Formula	MediCal	Овсяная мука, мука из утки, картофельный протеин, дигест из утки, дрожжи, овсяные отруби

* Данные получены из списка ингредиентов, приводимого на упаковке корма, или информации, предоставленной фирмой-производителем (Перепечатано с изменениями из статьи Roudsbusch P, Guilford WG, Shanley KJ: Adverse reactions to food. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard AL, eds: Small Animal Clinical Nutrition IV. Topeka, KS: Mark Morris Institute [in press], with permission) дигест-материал из говядины кот получают путем хим и/или ферментативного гидролиза чистой недоразложившейся ткани

точниками белка, полным и сбалансированным набором питательных веществ для животных. Сравнительный анализ показал значительное расхождение в усвояемости белков в кормах промышленного производства. Необходимо принять к сведению, что лишь небольшое число из промышленных кормов прошло соответствующие испытания на собаках и кошках, а также были выяснены их побочные реакции при скармливании. Насколько известно автору, всего несколько промышленных кормов прошло клинические испытания у пациентов с дерматологическими и желудочно-кишечными нарушениями. Из опубликованных данных клинических испытаний по применению промышленных кормов известно, что у $2/3$ – $3/4$ пациентов с предполагаемыми побочными реакциями на корм отмечалось значительное улучшение в состоянии и исчезновение поражений.

ПРОВЕДЕНИЕ ПРОБНОГО КОРМЛЕНИЯ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТОЙ У ЖИВОТНЫХ С ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ

Перед началом перевода животного на элиминационную диету полезно в течение 7–14 дней подержать собаку или кошку на обычном корме (схема 1). В это время владелец животного должен вести записи того, какой корм и какое его количество съедает животное, в том числе остатки корма со стола, виды лакомств, вид и характер побочных реакций. Перед началом исследования нужно исключить причины зуда, такие как инфекция *Malassezia*, блошиность, пиодермия. Затем 6–12 недель нужно давать только элиминационную диету. Кроме этой диеты животному не следует давать никаких других кормов, в том числе лакомств, ароматных витаминных добавок, антигельминтных препаратов в форме жевательных таблеток, добавок жирных кислот и съедобных игрушек. Животным, содержащимся за городом, следует четко установить режим прогулок по территории участка в период исследования. Во время проведения пробного кормления элиминационной диетой владелец должен продолжать ежедневно отмечать, какой корм и в каком количестве съедает его животное и характер побочных реакций. Такой ежедневный дневник нужен как для документального подтверждения развития клинических признаков поражения во время пробного кормления элиминационной диетой, так и для того, что испытание проводилось в строгой домашней обстановке.

Животным с дерматологическими признаками при кормлении элиминационной диетой при уменьшении зуда ставится предварительный диагноз неблагоприятные реакции на компоненты корма. Такое улучшение может быть постепенным и проявиться в полной мере через 6–12 недель.

Диагноз неблагоприятные реакции на компоненты корма считается подтвержденным, если прежнее кормление животного и употребляемые им вещества постоянно вызывали проблемы и через 10–14 дней перехода на повседневный корм отмечался рецидив клинических признаков заболевания. После возврата на элиминационную диету исчезают клинические признаки, связанные с повседневным обычным кормом. Провокационное кормление проводится с использованием «открытого», «частично слепого» или «двойного слепого» способа. При «открытом» пробном кормлении и владелец живот-

ного, и ветеринарный врач в курсе того, что животное кормят особым кормом или тем, что оно получало раньше. При «частично слепо» способе только владелец животного не знает, какой корм получает животное. При «двойном слепо» способе и владелец, и ветеринарный врач не знают, что животное получает особый корм. «Двойной слепой» способ под контролем плацебо считается «золотым стандартом» для диагностики неблагоприятных реакций у людей. Только у половины больных, страдающих аллергией на пищу, проявляется реакция на нее при проведении исследования «слепым» методом в контролируемых условиях. К сожалению, все сообщения и большинство рекомендаций по поводу пробного кормления в ветеринарной литературе относятся к исследованиям, проводимым «открытым» способом. «Открытые» исследования будут продолжаться как наиболее практичный метод постановки предварительного диагноза наличия неблагоприятных реакций на компоненты корма у собак и кошек, но они иногда неверно интерпретируются владельцем животного и ветеринарным врачом.

Провокационный метод заключается в том, что животное получает по одному пищевому компоненту до тех пор, пока у него не возникнет возможно большее число неблагоприятных реакций на компоненты корма. Владельцы животных и ветеринарные врачи часто весьма неохотно воспринимают проведение провокационного кормления после достижения улучшения клинической картины заболевания или устранения всех клинических признаков поражения. Провокационное кормление с трудом осуществимо у животных из-за того, что имеющиеся в продаже корма для домашних животных содержат очень много пищевых компонентов и эти компоненты нельзя воспроизвести для провокационного исследования. Например, при кормлении животного мясом цыпленка в провокационном исследовании может быть не воспроизведен тот тип антигенов, который содержится в куриных субпродуктах.

Для некоторых собак и кошек кормление элиминационной диетой трудно выполнить из-за сопутствующего аллергического кожного заболевания. В ходе нескольких исследований, проводимых на животных с аллергией на компоненты корма, у 20–30% животных и более наблюдалась сопутствующая гиперчувствительность. Такие животные лишь в некоторой степени реагируют улучшением состояния на элиминационную диету. Аллергический дерматит на укусы блох и атопия являются наиболее распространенными видами аллергии у собак и кошек и должны быть исключены путем других диагностических исследований.

МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ЖИВОТНОГО

При большей части неблагоприятных реакций на компоненты корма наиболее эффективным методом лечения является исключение корма или кормовых добавок, вызывающих признаки заболевания. Насколько избирательной и кропотливой должна быть элиминационная диета, зависит от порога чувствительности конкретного животного. Некоторые животные могут реагировать аллергией даже при получении незначительного количества корма или кормовой добавки, в то время как у других возможен более высокий порог то-

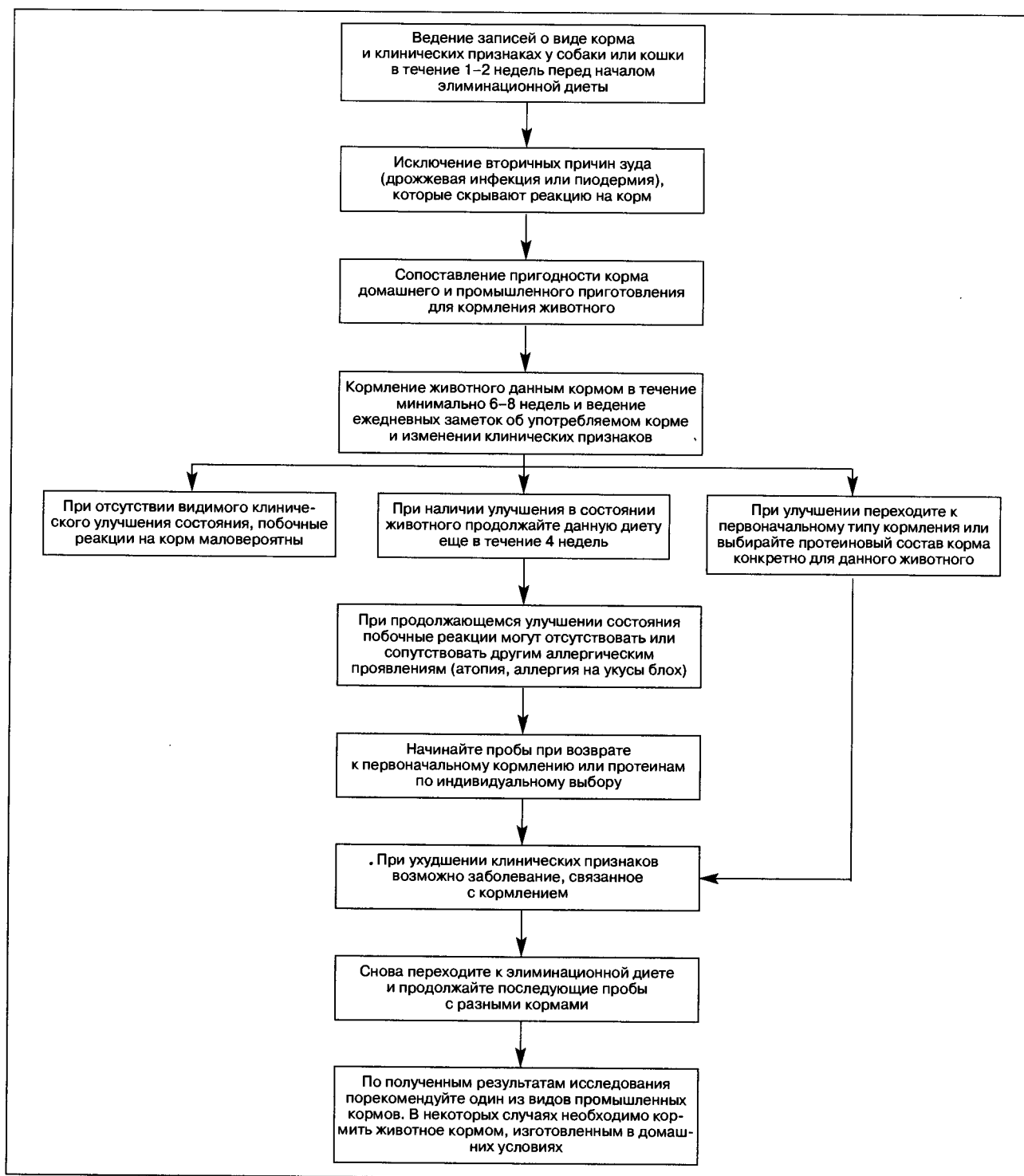


Схема 1. Подготовка и проведение элиминационного кормления у животных с дерматологическими заболеваниями. (Перепечатано с изменениями из статьи Roudebush P, Guilford WG, Shanley KJ: *Adverse reactions to food*. In: Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, eds: *Small Animal Clinical Nutrition IV*. Topeka, KS: Mark Morris Institute [in press], с разрешения.)

лерантности. Сопутствующие аллергические реакции у некоторых животных оказывают влияние на пороговый уровень развития клинических признаков. При симптоматическом лечении животных с зудом могут применяться кортикостероиды и антигистаминные препараты. Кортикостероиды, наряду с изменениями в

кормлении, часто применяются у кошек с признаками поражения кишечника.

У одной трети людей после строгой элиминационной диеты в течение 1–2 лет проявлялась толерантность при повторном включении пищевых аллергенов в рацион питания. Это говорит о том, что при строгом ограничении

животных с пищевой аллергией у некоторых собак и кошек позже развивается толерантность к воздействию некоторых пищевых аллергенов.

Животным с предполагаемой аллергией на компоненты корма можно в течение длительного времени давать и домашний и готовый корм. Очень важно, чтобы корм, приготовленный для животных в домашних условиях, в течение длительного времени обеспечивал необходимый уровень питательных веществ. Всегда нужно стараться найти в реализации приемлемую пищу, которая лучше поможет справиться с изменениями в диете и обеспечит адекватный кормовой рацион.

Литература

Brown CM, Armstrong PJ, Globus H: Nutritional management of food allergy in dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet*

17:637, 1995. *Nutritionally complete and balanced homemade diet recipes are summarized.*

Codner EC, Thatcher CD: The role of nutrition in the management of dermatoses. *Semin Vet Med Surg* 5:167, 1990. *Nutritionally complete and balanced homemade diet recipes are summarized.*

Remillard RL, Thatcher CD: Dietary and nutritional management of gastrointestinal diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 19:809, 1989. *Nutritionally complete and balanced homemade diet recipes are summarized.*

Roudebush P: Pet food additives. *J Am Vet Med Assoc* 203:1667, 1993. *A review of common pet food additives and their possible role in causing adverse food reactions in pets.*

Roudebush P: Diagnosis and management of adverse food reactions. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 59. *A review of the terminology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of adverse food reactions in dogs and cats.*

Нестероидная иммуносупрессивная терапия

СТИВЕН Д. УАЙТ

Медикаментозные препараты, о которых идет речь в данной статье, применяются в ветеринарной дерматологии для лечения пузырчатки, красной волчанки, буллезного пемфигоида, мультиформной эритемы и других иммуноопосредованных заболеваний. Хотя в целях удобства в данной статье эти препараты названы «иммуносупрессивными», их правильнее считать «иммуномодулирующими» препаратами, поскольку точный механизм их действия при лечении вышеупомянутых заболеваний мало изучен у домашних животных.

АЗАТИОПРИН

Азатиоприн (Имуран, *Burroughs-Wellcome*) является аналогом пурина, который первоначально был разработан в качестве противоопухолевого препарата и часто применяется для лечения аутоиммунных заболеваний у людей и собак. Азатиоприн не всегда эффективно вызывает ремиссию при иммуноопосредованных кожных заболеваниях, и его нужно применять в сочетании с кортикостероидами. Поскольку азатиоприн используется для поддержания ремиссии, считается, что он как бы «экономит» стероидные препараты, позволяя врачу сократить первоначальную высокую иммуносупрессивную дозу кортикостероидов, применяемых для лечения, или вообще отменить их введение. Применение азатиоприна позволяет уменьшить многократно дозировку кортикостероидов; однако, следует подчеркнуть, что, по мнению автора, не было проведено контрольных исследований ни на людях, ни на собаках для подтверждения идеи лечения с «экономным» употреблением стероидных препаратов.

Чаще всего для собак применяемая доза азатиоприна составляет 2 мг/кг в день в течение 4–6 недель; затем частоту введения можно сократить и вводить его через каждые 48 часов. Азатиоприн выпускается в таблетках

по 50 мг, которые легко разломить пополам. Он в полной мере проявляет свою эффективность, если его применять по крайней мере в течение 3–6 недель, и за этот период времени врач должен постепенно уменьшать дозу кортикостероидов, не теряя контроля над заболеванием.

Побочные действия встречаются относительно редко, однако можно наблюдать рвоту, дискразию костного мозга (в особенности тромбоцитопению) и в редких случаях гепатотоксичность. Эти два последних побочных эффекта удивляют, поскольку азатиоприн успешно применялся у собак при лечении иммуноопосредованной тромбоцитопении, а также для вызова иммунной супрессии при экспериментальной трансплантации печени у собак. У людей увеличение миелосупрессии вызывает уменьшение активности одного из ферментов печени (тиопурина метилтрансферазы), применяемого организмом для детоксификации препарата. Насколько это соответствует его действию у собак, неизвестно. У людей препарат аллопуринол нарушает действие другого важного фермента, метаболизирующего азатиоприн, ксантиноксидазы, что приводит к миелосупрессии, поэтому эти два препарата вместе нужно применять с большой осторожностью. Из-за возможных побочных эффектов, в течение первых нескольких месяцев лечения азатиоприном нужно раз в месяц проводить клинический анализ крови, подсчет тромбоцитов и определять содержание ферментов печени, а также желательнее проводить вышеперечисленные анализы через каждые 3–6 месяцев после лечения. Некоторые специалисты рекомендуют более частое исследование крови для клинического исследования (например, через каждые 2–3 недели). Интерпретация показателей ферментов печени может оказаться сложной из-за увеличения щелочной фосфатазы вследствие сопутствующего применения кортикостероидов. Обычно быстрое увели-

чение аланинаминотрансферазы и гамма-глутамил-трансферазы более надежно указывает на возможное нарушение работы печени из-за применения азатиоприна.

Следует подчеркнуть, что, по мнению автора, данный препарат противопоказан кошкам. Он может вызвать тяжелую миелосупрессию у данного вида животных, даже в указанной дозе, которая может оказаться смертельной. Для кошек лучше использовать хлорамбуцил или соли золота.

ХЛОРАМБУЦИЛ

Хлорамбуцил (Леукеран, *Burroughs Wellcome*) представляет собой алкилирующий препарат, аналогичный циклофосфамиду. Эти препараты изменяют синтез ДНК и тормозят быстрый рост клеток. Хлорамбуцил применяется перорально в дозе 0,1–0,2 мг/кг через каждые 24 часа (или 48 часов) в сочетании с преднизолоном или другим п/о кортикостероидом. Небольшие размеры таблетки хлорамбуцила (2,0 мг) позволяют применять их для лечения домашних животных. Многим кошкам требуемая доза составляет полтаблетки (1,0 мг) в день. Признаки токсичности возникают редко, к ним можно отнести слабую постепенную и быстро обратимую супрессию костного мозга. Имеются данные о возникновении анорексии, рвоты и диареи, но они проходят после изменения режима применения препарата: вместо ежедневного применения – прием через день.

Хлорамбуцил рекомендован для лечения листовидной пузырчатки и при некоторых тяжелых, не поддающихся лечению случаях эозинофильного гранулематозного комплекса у кошек. Доза для кошек составляет 0,1–0,2 мг/кг в день до заметного исчезновения клинических признаков или достижения примерно 75% улучшения. Для достижения такого улучшения клинической картины потребуется от 4 до 8 недель лечения. После этого начинают применять хлорамбуцил через день и дают его в течение нескольких недель при условии, что нет обострения клинических заболеваний. Затем производится попеременное и постепенное уменьшение дозы применяемых одновременно кортикостероидов и хлорамбуцила, пока не будет достигнута наименьшая возможная доза. Многим кошкам больше не требуется хлорамбуцил, и им надо продолжать давать небольшие дозы кортикостероидов через день. Однако при назначении схемы лечения всем кошкам требуется строго индивидуальный подход, так как не всем животным лечение дает положительный конечный результат. При лечении хлорамбуцилом животным надо через каждые две недели выполнять клинический анализ крови и измерять количество тромбоцитов. Собак с клиническими признаками пузырчатки лечат таким же образом. У собак клинический анализ крови и измерение количества тромбоцитов проводятся 1 раз в месяц.

НИАЦИНАМИД И ТЕТРАЦИКЛИН

Ниацинамид (амид ниацина; в Европе – никотинамид) и тетрациклин при одновременном применении эффективны при лечении примерно в двух третях случаев дискоидной красной волчанки у собак, которых автор лечил таким образом. Было доказано, что эти препараты подавляют миграцию нейтрофилов и выделение гистамина тучными клетками *in vitro*. Насколько это относится к

эффективности лечения, неизвестно. Доза каждого препарата составляет 500 мг через каждые 8 часов (у собак с массой тела менее 10 кг по 250 мг каждого препарата через каждые 8 часов; у собак с весом менее 5 кг – по 100 мг каждого препарата через каждые 8 час). Улучшение обычно наблюдается через 6 недель. Способность поддерживать улучшение клинической картины путем уменьшения дозировки является переменной. Побочные эффекты бывают редко, но отмечаются анорексия, сонливость и рвота (в основном из-за ниацинамида). Комбинации данного препарата с другими лекарственными средствами иногда помогают при стерильных пиогранулемах и идиопатической ониходистрофии.

ЗОЛОТО

Соли золота применяются у людей, собак, кошек и лошадей преимущественно для лечения пемфигоидного комплекса, а также при плазмациитарном стоматите, фарингите и плазмациитарном пододерматите у кошек. Соли золота противопоказаны при системной красной волчанке, поскольку их способность вызывать патологические изменения картины крови и развитие в дальнейшем гломерулонефropатии могут способствовать или обострить признаки системной красной волчанки или во всяком случае, при их наличии, ввести ветеринарного врача в заблуждение. Как в случае с азатиоприном и хлорамбуцилом, при лечении пузырчатки обычно назначают и кортикостероиды.

Соли золота оказывают широкий спектр действия, например сокращают количество лизосомальных ферментов, гистамина и простагландинов. Соли золота выпускаются в виде инъекций или в оральной форме. Ауриотиоглюкоза выпускается в 10-мл ампулах с концентрацией 50 мг/мл. Ауранофин выпускается в капсулах в дозе 3 мг. Из числа препаратов для инъекций, в ветеринарной дерматологии чаще всего применяется ауриотиоглюкоза (Сольганал, *Schering*). Ауранофин для п/о применения (Ридаура, *Smith-Kline Beecham*) не настолько эффективен и может вызвать желудочно-кишечные побочные эффекты; однако, он не вызывает тяжелые выше указанные побочные эффекты, по крайней мере у людей. Ауриотиоглюкоза назначают 1 раз в неделю в/м (лучше в область параспинальных мышц) в дозе 1 мг/кг в течение 6–12 недель, за это время частоту инъекций можно постепенно уменьшить до 1 раза в две недели и наконец, по возможности 1 раза в месяц. В редких случаях, если у животного в течение 6 месяцев не возникали вновь клинические признаки поражения при инъекциях раз в месяц, врач может прекратить лечение солями золота. Автор использовал ауранофин при лечении собак ежедневно в дозе 0,12–0,2 мг/кг 2 раза в день. Клинический анализ крови и подсчет количества тромбоцитов, определение ферментных показателей сыворотки крови и анализ мочи (для установления гломерулонефropатии) нужно выполнять 1 раз в месяц в течение 2–3 месяцев, затем желательно через месяц.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Пентоксифиллин (Трентал, *Hoechst-Roussel*) является производным метилксантина и помогает при лечении дерматомиозита, идиопатических дерматозах ушных раковин, алопеции, вызванной антирабической вакциной,

полиморфной эритеме и атопии. Пентоксифиллин оказывает множество эффектов, например повышает эластичность стенок эритроцитов и уменьшает адгезионные свойства лимфоцитов к кератиноцитам. Пентоксифиллин выпускается по 400 мг в таблетированной форме, и его лучше давать вместе с кормом. Необходимая доза составляет 10 мг/кг 2 раза в день. Основным побочным эффектом является рвота. Эффект от лечения проявляется через 1–4 месяца.

ЦИКЛОСПОРИН

Циклоспорин является сильным ингибитором Т-клеточной активации. В ветеринарной дерматологии циклоспорин применяется системно у животных при лечении листовидной пузырчатки (с ограниченным успехом) и аденита слюнных желез в дозе 5 мг/кг 2 раза в день. Автор временно применял циклоспорин при дискоидной красной волчанке и идиопатической стерильной гранулеме в области морды или спинки носа. Данный препарат выпускают в виде 1%-ной или 2%-ной мази или раствора и в небольшом количестве наносится на область поражения 2–3 раза в день до появления положительной реакции (обычно в течение 1–2 месяцев), после чего частоту применения сокращают до минимальной возможной дозы. Побочные эффекты встречаются редко, хотя, учитывая иммуносупрессивную природу данного препарата, можно было ожидать появления локальной инфекции *Demodex canis*, *Malassezia pachydermatis*, дерматофитии и пиодермии при нанесении раствора среди участков кожи, покрытой шерстью. При местном применении не было отмечено побочных эффектов, характерных для системного применения данного препарата (например, нефротоксичность).

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2А

Интерферон альфа-2а (Роферон-А, *Hoffman-LaRoche*) применяется у кошек для лечения вялотекущих язв в области губ. Доза для кошек составляет 60–120 ЕД в день п/о или п/к. При лечении кожной Т-клеточной лимфомы и в тяжелых случаях оральной и кожной форм папилломы доза составляет 1,5–2 млн ЕД/м² 3 раза в неделю п/к. Плохое самочувствие является основным, но редким побочным эффектом препарата. Механизмы действия

включают супрессию пролиферации клеток и увеличение противоопухолевой активности макрофагов.

ВИТАМИН Е

Витамин Е является жирорастворимым витамином. Он состоит из четырех фракций: альфа, бета, гамма и дельта. Альфа-фракция наиболее эффективна в терапевтическом отношении и выпускается в форме *d* (натуральной), *dl* (синтетической) и смешанной формах. Большинство работ производилось с витамином Е в виде *d*-альфа-токоферол ацетата или сукцината. В ветеринарной дерматологии витамин Е применяется для лечения дискоидной красной волчанки, эритематозной пузырчатки, дерматомиозита, врожденного буллезного эпидермолиза, идиопатического черного акантоза и демодекоза.

Автор обычно использует витамин Е в виде вспомогательного лечения у собак при демодекозе, дискоидной красной волчанке и черном акантозе в дозе 200–400 МЕ 3 раза в день. Некоторые ветеринарные врачи предпочитают давать витамин Е натошак. Эффективность его варьируется, однако в указанных дозах он относительно безвреден.

Литература

- Helton-Rhodes K: Feline immunomodulators. In: Bonagura JD, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 581. *A good review of various immune-modulating medications in the cat.*
- Kummel BA: Medical treatment of canine pemphigus-pemphigoid. In: Bonagura JD, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 636. *Good in-depth discussion of immunosuppressive agents useful in treating pemphigus and pemphigoid.*
- Rosenkrantz W: Immunomodulating drugs in dermatology. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 570. *Previous review in this series with much still usable information, in particular mechanisms and pharmacokinetics.*
- Snow JL, Gibson LE: A pharmacogenetic basis for the safe and effective use of azathioprine and other thiopurine drugs in dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol* 32:114, 1995. *An excellent introduction into the pharmacokinetics of adverse reactions of azathioprine in human beings.*
- White SD, Rosychuk RAW, Reinke SI, Paradis M: Tetracycline and niacinamide for treatment of autoimmune skin disease in 31 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 220:1497, 1992. *Initial article on the use of these drugs in veterinary dermatology.*

Незаменимые жирные кислоты

РИЧАРД Г. ХАРВИ

При лечении дерматологических заболеваний все чаще используются добавки незаменимых жирных кислот (EFA). В 1989 году Мюллер с коллегами поддерживал теорию эмпирического применения равного количества животного жира (свиного сала) и растительного жира в качестве пищевой добавки при тусклом шерстном покрове, чешуйчатом и хроническом зуде. Иногда это помога-

ло. Недавно было проведено исследование добавок, богатых линолевой (18:2n6 [LA]), гамма-линоленовой (18:3n6 [GLA]), альфа-линоленовой (18:3n3 [αLA]) и эйкозапентаеновой кислотами (20:5n3 [EPA]), поскольку все это незаменимые жирные кислоты (EFA), обладающие выраженным противовоспалительным действием. В данном обзоре рассмотрены разнообразные EFA добавки

и их клиническое применение при лечении дерматологических заболеваний у собак и кошек.

ИСТОЧНИКИ НЕЗАМЕНИМЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Имеющиеся в продаже сбалансированные корма при условии правильного хранения и учета срока годности обеспечены необходимыми ЕФА и могут применяться почти во всех ситуациях. Добавки обычно являются частью лечебного метода, и врач имеет для выбора множество различных источников ЕФА, в том числе животного, растительного, грибкового и микробного происхождения. Однако главный интерес представляют биологически доступные источники с высокими концентрациями указанных выше кислот. Необходимые ЕФА содержатся в жире морских животных, в частности рыб, семенах подсолнечника, масле вечерней примулы, огуречнике аптечном, черной смородине, кукурузе, льне и других растениях. Многие грибковые источники, такие как масло, полученное из *Mucor javanicus*, также являются богатыми источниками ЕФА. Несмотря на насыщенность ЕФА, содержание масел, пропорции различных ЕФА и биологическая доступность получения ЕФА в них различны (таблица 1).

Масло подсолнечника и другие масла с высоким содержанием линолевой кислоты

В масле подсолнечника высокое содержание LA и нет GLA (см. таблицу 1), его способность оказывать противовоспалительный эффект недавно привлекло внимание. Кроме того, что оно играет роль субстрата для последующей биотрансформации в другие n:6 ЕФА и эйкозаноиды, LA по праву имеет важное значение, будучи составной частью биологических мембран, и для поддержания целостности эпидермального барьера проницаемости. В одном клиническом исследовании, проведенном двойным слепым методом (Harvey, 1993), было доказано, что масло подсолнечника, как и масло вечерней примулы, равным образом эффективны при лечении воспалительных дерматозов у кошек, в особенности дерматита с папулезными корками (милиарного дерматита). В дальнейшем Кампбелл с коллегами (1992) доказал пользу добавления масла подсолнечника в корм собак при себорее, что приводило к нормализации ранее нарушенной концентрации жирных кислот в коже. Возможно, подсолнечное масло способствует уменьшению воспалительной среды скорее посредством синтеза оксикислот и мембранного эффекта, чем с помощью более специфического противовоспалительного действия, характерного для рыбьего жира и GLA. Благодаря противовоспалительному действию LA и низкой стоимости подсолнечное масло очень подходит в качестве пищевой добавки. Однако необходимы дальнейшие исследования по определению ценности этого вида масла при лечении, в частности атопии у собак, прежде чем безоговорочно рекомендовать его. Другие виды масел, полученные из семян, с относительно высоким содержанием LA, включают масла, полученные из черной смородины, огуречника аптечного, кукурузы, масла вечерней примулы, сафлора и соевых бобов. Благодаря низкой стоимости и эффективности перспективы применения некоторых из этих видов масел очень заманчивы.

Масло вечерней примулы с высоким содержанием гамма-линоленовой кислоты

Масло вечерней примулы содержит не только LA, но и большое количество GLA (в 8–10% фракции триглицерида; см. таблицу 1). Хотя масло вечерней примулы содержит абсолютный уровень GLA, более низкий, чем тот, что содержится в масле семян огуречника аптечного, существуют стереохимические факторы, которые делают его лучшим биологическим источником GLA (Gunstone, 1992; Lawson and Hughes, 1988). Противовоспалительное действие масла вечерней примулы основывается на присутствии GLA и ее способности служить субстратом для получения противовоспалительных эйкозаноидов. Было проведено несколько клинических исследований на собаках и кошках, которые доказали его пользу при лечении воспалительных дерматозов, в частности при атопии у собак. Противовоспалительное действие масла вечерней примулы не вызывает сомнения, но главным недостатком применения больших доз масла вечерней примулы является его высокая стоимость. До настоящего времени не привлекала большого внимания возможность взаимодействия между LA и GLA. Возможно, содержание этих масел в обычном рационе у животного оказывает значительное действие на клиническую эффективность масел в качестве пищевых добавок. Это объясняет низкую клиническую эффективность масла вечерней примулы, выявленную в ходе некоторых исследований, проведенных в гуманной медицине.

Масло семян огуречника аптечного с высоким содержанием гамма-линоленовой кислоты

Масло семян огуречника аптечного содержит большое количество GLA в добавление к LA (см. таблицу 1). Несмотря на некоторые данные, говорящие о том, что стереохимические факторы уменьшают биологическую доступность этой GLA, при такой высокой концентрации даже менее эффективная молекулярная структура выделяет необходимое количество GLA для абсорбции. На экспериментальных моделях было доказано, что масло семян огуречника аптечного обладает умеренным противовоспалительным действием. В Великобритании в продаже имеется по крайней мере один вид масла семян огуречника аптечного, Виакутан (Boehringer-Ingelheim), и в одном исследовании, проведенном двойным слепым методом под контролем плацебо, была доказана его ценность при лечении атопии у собак (Harvey, 1999).

Другие виды растительных и грибковых масел в качестве источников n:6 незаменимых жирных кислот

Другие виды масел из семян, привлечшие внимание как пищевые добавки для людей, включают масло из семян черной смородины и различные грибковые масла. В пользу их применения говорит низкая стоимость по сравнению с маслом вечерней примулы и высокое содержание GLA (см. таблицу 1). Однако, эффективность ферментативного расщепления различных триглицеридов и их общий потенциал для противовоспалительного действия неизвестны. Несмотря на то, что многие из этих масел выпускаются в виде пищевых добавок для людей, имеется мало данных об их противовоспалительном действии и клинической эффективности у животных. Другими растительны-

Таблица 1. Сравнение степеней 18:2n6, 18:3n6, 18:3n3 и 20:5n3 в различных видах масел, применяемых для пищевых добавок*

Источники масла	% линолевой кислоты 18:2n6	% гамма-линоленовой кислоты 18:3n6	% альфа-линоленовой кислоты 18:3n3	% эйкозапентаеновой кислоты 20:5n3
Канола	21,1	0	9,1	0
Холодноводные рыбы	3,58	3,8	0	57,9
Кукуруза	59,0	0	0	0
Черная смородина	47,0	16,7	13,3	0
Огуречник аптечный	37,7	18,7	4,3	0
Лен	18,0	0	55,6	0
Вечерняя примула	72,0	10,0	0,2	0
Грибки (типичный)	10,4	18,9	0	0
Сафлора	76,05	0,47	0,5	0
Соевые бобы	52,0	0	7,4	0
Подсолнечник	52,0	0	0,3	0

* Примечание: это характерные величины; относительная концентрация у разных групп различна.

ми маслами, богатыми GLA, которые могут быть использованы в виде пищевых добавок, являются масло из семян крыжовника (10–12% GLA), масло из семян красной смородины (4–5% GLA) и семена окопника (26% GLA).

Некоторые виды масел из семян (например, соевое, масло канолы и льна) содержат как LA, так и aLA. Особенно полезно масло из семян льна, так как оно содержит большое количество aLA, что является необычным для растительного источника. Необходимо провести контрольные исследования для проверки эффективности этих менее дорогих масел в клинической практике. Многие микроорганизмы вырабатывают полезное в клиническом отношении количество EFA, но, несмотря на то, что эти виды масел содержат большое количество GLA, это часто связано с меньшим количеством LA по сравнению с тем, что содержится в растительных маслах. Некоторые из этих видов масел выпускаются на коммерческой основе, но нет данных относительно их применения для животных.

Жир холодноводных рыб в качестве источника n:3 незаменимых жирных кислот

Жир холодноводных рыб содержит относительно большое количество n:3 EFA, и их польза вытекает из взаимодействия n:3-производной EFA в качестве конкурентного субстрата (конкурирующего с n:6 EFA) и в виде n:3-производных противовоспалительных эйкозаноидов. Польза рыбьего жира была доказана на экспериментальных противовоспалительных моделях и в нескольких контрольных клинических исследованиях. *Logas* и *Kunkle* (1994) доказали, что большое количество (180 мг EFA и 120 мг докозагексаеновой кислоты на 4,55 кг веса п/о через каждые 24 часа) жира морских рыб гораздо эффективнее кукурузного масла при лечении зуда у собак, особенно при наличии атопии или атопии наряду с гиперчувствительностью к укусам блох. Однако многие экспериментальные исследования, в том числе проводимые в гуманной медицине, свидетельствуют о том, что, несмотря на пользу n:3 EFA, они гораздо более эффективны при смешивании с n:6 добавками (см. ниже). Большим преимуществом жира холодноводных рыб является их низкая стоимость. Однако, кроме EFA, у них также высокое содержание насыщенных жиров. Применение этих жиров в больших дозах значительно повышает общее количество диетического жира и калорий, потребляемых животным.

Масло из семян растений как источник n:3 незаменимых жирных кислот

Некоторые виды масел, получаемых из семян, кроме n:6 EFA, содержат n:3 EFA. Примерами могут служить кукурузное масло, масло канолы, соевое и особенно льняное масло. Масло из семян черной смородины содержит привлекательную смесь LA, GLA и aLA, что говорит о необходимости его дальнейших исследований в клинических условиях. Несмотря на возможную пользу сочетания n:6 и n:3 масел с клинической точки зрения по сравнению с n:6 и n:3, применяемыми отдельно друг от друга, возможности этих видов масел все еще предстоит доказать.

n:3 или n:6 незаменимые жирные кислоты?

Относительное превосходство n:3 над n:6 в качестве единственной добавки EFA не установлено, главным образом из-за недостатка исследования, проведенного частично слепым методом, по сравнению n:3 и n:6 эффективности. Только этом исследовании, проведенном слепым способом по сравнению n:3 и n:6 эффективности (*Logas and Kunkle, 1994*), в качестве n:6 EFA использовалось кукурузное масло. Данное исследование скорее проводилось под контролем плацебо, чем при позитивном контроле, и кукурузное масло явно было не тем источником n:6 EFA, который надо было выбирать на сегодняшний день для демонстрации эффективности. Недостаточность опубликованных данных по клиническому применению n:3 EFA отличается от ситуации с n:6 EFA, для которой было проведено несколько исследований слепым методом как n:6, так и смеси n:6:n:3 добавок для собак и кошек.

Было четко установлено на некоторых экспериментальных противовоспалительных моделях, что смесь n:6 и n:3 EFA более эффективна, чем отдельное применение либо n:6, либо n:3 (*Miller et al, 1991*). Во многих подобных исследованиях рекомендуется соотношение 3–4 части n:6 к 1 части n:3 как оптимальное для противовоспалительного действия. Одной из проблем при определении соотношения n:6 к n:3 в пищевых добавках на практике является составление диеты для конкретного животного, поскольку наиболее важное значение имеет структура EFA в диете в целом, а не только в одной добавке. В этом отношении наиболее интересно контрольное исследование, проведенное *Vaughn* с коллегами (1994). Они пришли к заключению, что диетическая формула, содержащая от 5

до 10 частей п:6 к одной части п:3, показала наибольшее противовоспалительное действие на взятой в качестве модели собаке. Конечно, эти противоречия требуют решения перед тем, как давать четкие рекомендации, но не вызывает сомнения, что диета с оптимизированной структурой EFA явно предпочтительнее добавке EFA к диете, о составе которой можно лишь догадываться.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ДОБАВОК

Собаки с атопией

Многие собаки с атопией хорошо реагируют на иммунотерапию. Однако значительному числу животных требуется дополнительная противозудовая терапия, а собакам, которым не помогает иммунотерапия, требуется другое лечение. Существует много клинических отчетов по поводу эффективности добавок EFA при лечении атопии у собак (Miller et al., 1989; Scarf and Lloyd, 1992; Harvey, 1999). Наличие атопии важно в клинической практике, и здесь приходится противостоять как воздействию препаратов, так и давлению со стороны владельца животного или по крайней мере свести к минимуму хроническое применение системных глюкокортикоидов. Почти все исследования EFA-добавок для собак производились с использованием масла вечерней примулы в качестве источника п:6 EFA. Следует иметь в виду комментарии, сделанные ранее по другим источникам EFA, поскольку может оказаться, что на практике другие, менее дорогостоящие источники п:6 EFA будут равным образом эффективны.

Данные, полученные в ходе клинических испытаний EFA терапии у собак с атопией, выдвигают пять основных правил применения EFA добавок у собак с атопией.

- EFA теряют свою эффективность в присутствии значительного воспаления, будь то вследствие бактерий, дрожжевой инфекции или ксероза.
- Реакция на EFA зависит от дозы.
- Действие EFA имеет место по крайней мере через 3 недели после начала применения препарата. Максимальный эффект будет достигнут лишь через 3 месяца лечения, хотя не так давно в отношении этого были высказаны сомнения (Scott et al., 1997).
- Побочные эффекты (и возможно синергия) очевидны при введении некоторых антигистаминных препаратов.
- Даже если им удастся смягчить системное лечение глюкокортикоидами, EFA могут в некоторых случаях значительно уменьшить потребность в глюкокортикоидах.

При лечении атопии у собак наиболее важно определить степени зуда, который может быть следствием микробной кожной инфекции. Стафилококковая инфекция и образование на коже колоний *Malassezia pachydermatis* могут вызвать выраженное воспаление, зуд, привести к самоповреждениям. Поэтому многим собакам с атопией показано дополнительное применение местных антибактериальных шампуней (например, с хлоргексидином и миконазолом) и использование системных бактерицидных и антибактериальных препаратов. На многих участках кожи с алопецией и эритемой может возникать ксероз и зуд. В этих случаях эффективна местная увлажняющая терапия. Контроль над этими факторами позволит уменьшить воспаление кожи и обеспечит большую эффективность несте-

роидных противовоспалительных препаратов (EFA или антигистаминных).

Зависимость реакции от дозы при EFA терапии не известна врачам, привыкшим выписывать фиксированные дозы препаратов в соответствии с данными в истории болезни. Однако врачам следует соблюдать осторожность при назначении масляных добавок по принципу «чем больше, тем лучше» без оценки общего количества диетического жира и сопутствующих калорий. Автор в настоящее время использует готовую смесь масла вечерней примулы и рыбьего жира (Элавет, *Efamol Vet*), при начальной дозе 4 капсулы на 10 кг веса тела через каждые 24 часа п/о, что обеспечивает 2,7 г LA, 136 мг GLA и 68 мг EFA на 10 кг веса тела. Из числа других имеющихся в продаже продуктов для животных можно назвать Derm-caps и 3V Caps (*DVM Pharmaceuticals*); EFA-CAPS (*Allerderm/Virbac*); Pet-Derm O.M. CAPS (*SmithKline-Beecham*) и капсулы с жирными кислотами омега-3 (*Vet Solutions*). Не следует забывать о возможности замедленной реакции, поскольку у многих собак зуд не проходит быстро. Автор предупреждает владельцев животных, чтобы они не ждали какой-либо значительной реакции в течение 3–4 недель, и объясняет, что максимальная реакция наступает через 3 месяца. Владельцы часто слишком привыкают к быстрому действию системных глюкокортикоидов. В некоторых случаях для борьбы с сильным зудом может потребоваться короткий курс (7–10 дней) этих препаратов.

Если у собак с атопией лечения одними EFA недостаточно для борьбы с зудом, врач может добавить к лечению антигистаминные препараты. Исследования, проведенные в Северной Америке и в Европе, доказали, что такое лечение вызывает побочные эффекты (и возможное синергическое действие) (Paradis et al., 1991; Paterson, 1995). Наиболее часто побочное действие дают такие антигистаминные препараты, как хлорфенирамин (0,22–0,4 мг/кг п/о через каждые 8 часов), клемастин (0,1 мг п/о через каждые 12 часов) и гидроксизин (2,2 мг/кг п/о через каждые 8 часов). Обычно считается, что должно пройти 2–3 недели, прежде чем можно будет сделать выводы об эффективности препарата. Поскольку каждый из вышеперечисленных антигистаминных препаратов принадлежит к различным классам лекарств, напрашивается вывод, что если больной не реагирует на один из препаратов, это не исключает возможности, что один и более препаратов из двух других классов окажутся эффективными. Разумно предположить, что, поскольку EFA оказывает замедленное действие, врач должен иметь это в виду перед тем, как делать вывод об отсутствии побочной реакции. Нужно подождать по крайней мере 4 недели после начала применения EFA-добавок.

Если лечение одними EFA или EFA в сочетании с антигистаминными препаратами не помогает и собака не реагирует на иммунотерапию, врач может назначить системное лечение преднизолоном, преднизолоном или метилпреднизолоном. И снова сюда подходят те же комментарии по борьбе с инфекцией и ксерозом. Bond и Lloyd (1994) показали, что совместное применение EFAs позволяет значительно снизить дозу преднизолона, необходимого для устранения признаков атопии у собак, не поддающихся другим видам лечения. Этим врачам удалось снизить дозу преднизолона в среднем на 56%.

Собаки с идиопатическими нарушениями кератинизации (себорея)

Campbell с коллегами (1992) сообщили, что собакам с идиопатическими нарушениями кератинизации полезно добавлять в корм подсолнечное масло (1,5 мл/кг через каждые 24 часа п/о). Они установили, что пероральное применение подсолнечного масла приводило к улучшению клинической картины и изменению содержания ЕФА в кожном покрове и сыворотке крови. В частности, наблюдалось повышение 18:2n6 и 18:3n6 в сыворотке крови и кожных пробах и уменьшение 20:4n6 в сыворотке крови и коже. Это представляет особый интерес, так как свидетельствует о том, что подсолнечное масло (обладающее низким 18:3n6, но высоким 18:2n6) вызывает изменения, аналогичные тем, которые вызывают виды масел с гораздо более высоким 18:3n6.

Зуд у кошек

Повышенная чувствительность к укусам блох, атопия, вместе или по отдельности, или идиопатический зуд и билатеральная алопеция являются наиболее распространенными заболеваниями у кошек, при которых эффективно лечение ЕФА. Повышенная чувствительность к укусам блох лучше всего лечится местными/системными методами борьбы с блохами наряду с эффективным улучшением условий окружающей обстановки. Некоторым кошкам частично или совершенно не помогают методы борьбы с блохами, их беспокоит сопутствующая атопия или их образ жизни приводит к повторному заражению. Таким кошкам хорошо помогает лечение ЕФА. Очевидно, что кошки с атопией, не осложненной повышенной чувствительностью к укусам блох, также являются подходящими пациентами для лечения ЕФА. У этих кошек наблюдаются разнообразные клинические признаки, такие как чешуйчатые папулы, билатеральная алопеция и зуд. Такие дерматозы, в отличие от эозинофильных бляшек, обычно не вызывают сильного зуда. Rasmussen и Svendsen (1991) сообщили о некотором успехе при лечении симметричной алопеции и эозинофильных бляшек маслом вечерней примулы, что вызывает интерес, поскольку автор пришел к выводу, что такие заболевания трудно лечить только с помощью ЕФА. Во многих опубликованных исследованиях ЕФА терапии у кошек применялось комбинированное лечение маслом вечерней примулы и рыбьим жиром по одной капсуле (содержащей 675 мг LA, 34 мг GLA и 17 мг ЕФА) на кошку через каждые 24 часа п/о. Капсулы нужно помещать непосредственно в глотку или измельчить и смешать с кормом. При втором варианте кошка должна быстро съедать корм, поскольку масло через некоторое время может окислиться.

Было доказано, что подсолнечное масло и масло вечерней примулы помогают при лечении дерматозов у кошек с чешуйчатыми папулами (Harvey, 1993). Это в некоторой степени удивительно, поскольку организм кошки обладает низкой способностью метаболизировать 18:2n6 в 18:3n6, предполагаемый противовоспалительный компонент масла вечерней примулы.

Литература

- Bond R, Lloyd DH: Combined treatment with concentrated essential fatty acids and prednisolone in the management of canine atopy. *Vet Rec* 134:30, 1994. *Demonstrates that EFA supplementation can reduce steroid requirement.*
- Campbell KA, Uhland CF, Dorn GP: Effects of oral sunflower oil on serum and cutaneous fatty acid concentration profiles in seborrheic dogs. *Vet Dermatol* 3:29, 1992. *Demonstrates that sunflower oil can have effects on EFA metabolism.*
- Gunstone FD: Gamma linolenic acid—occurrence and physical and chemical properties. *Prog Lipid Res* 31:145, 1992. *Reviews natural sources of gamma-linolenic acid.*
- Harvey RG: A comparison of evening primrose oil and sunflower oil for the management of papulocrustous dermatitis in cats. *Vet Rec* 133:571, 1993. *Demonstrates that sunflower oil is as efficacious as evening primrose oil in the management of papulocrustous dermatitis in cats.*
- Harvey RG: A double-blinded, prospective, placebo-controlled parallel study into the efficacy of borage and fish oil in the management of canine atopy. *Vet Rec* 1999, in press.
- Lawson LD, Hughes BG: Triacyl structure of plant and fungal oils containing linolenic acid. *Lipids* 23:313, 1988. *Explains why a high concentration of GLA does not necessarily mean that a given oil will have a high biologic yield.*
- Logas D, Kunkle GA: Double-blinded crossover study with marine oil supplementation containing high-dose eicosapentaenoic acid for the treatment of canine pruritic skin disease. *Vet Dermatol* 5:99, 1994. *The only clinical paper, to date, that compares fish oils with an n:6 EFA source.*
- Miller CC, Tang W, Ziboh VA, et al: Dietary supplementation with ethyl ester concentrates of fish oil (n-3) and borage oil (n-6) polyunsaturated fatty acids induces epidermal generation of local putative anti-inflammatory metabolites. *J Invest Dermatol* 96:98, 1991. *Demonstrates that mixtures of n:6 and n:3 EFAs may be more efficient, in an anti-inflammatory role, than either used alone.*
- Miller WH, Griffin CE, Scott DW, et al: Clinical trial of DVM Derm Caps in the treatment of allergic disease in dogs: A nonblinded study. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:163, 1989. *One of the first publications to report that EFAs were useful in practice.*
- Muller GH, Kirk RW, Scott DW: *Small Animal Dermatology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 725. *Standard text on dermatology.*
- Paradis M, Lemay S, Scott DW: Efficacy of clemastine (Tavist), a fatty acid-containing product (Derm Caps), and the combination of both products in the management of canine pruritus. *Vet Dermatol* 2:17, 1991. *Demonstrates that concurrent use of EFA and an antihistamine might have additive effects in dogs.*
- Paterson S: Additive benefits of EFAs in dogs with atopic dermatitis after partial response to antihistamine therapy. *J Small Anim Pract* 36:389, 1995. *Demonstrates that concurrent use of EFAs and antihistamines might have additive effects in dogs.*
- Rasmussen M, Svendsen AM: Katte med alopecia. *Dansk Veterinaertidsskrift* 74:15, 1991. *Demonstrates that EFAs are useful in the management of feline dermatoses, principally pruritic ones.*
- Scarff DH, Lloyd DH: Double blind, placebo controlled, crossover study of evening primrose oil in the treatment of canine atopy. *Vet Rec* 131:97, 1992. *The first publication to demonstrate that EFAs were superior to placebo in the management of atopy.*
- Scott DW, Miller WH, Reinhart GA, et al: Effect of an omega-3/omega-6 fatty acid containing commercial lamb and rice diet on pruritus in atopic dogs: Results of a single blinded study. *Can J Vet Res* 61:145, 1997.
- Vaughn DM, Reinhart GA, Swaim SF, et al: Evaluation of effects of dietary n-6 to n-3 fatty acid ratios on leukotriene B synthesis in dog skin and neutrophils. *Vet Dermatol* 5:163, 1994. *Demonstrates that certain ratios of n:3 to n:6 EFAs appear to be superior to others in decreasing some components of the inflammatory response.*

Лечение зуда у кошек

Линда М. МЕССИНДЖЕР

Слово «зуд» происходит от латинского глагола «*prurige*», что означает «испытывать зуд», «чесаться». Зуд можно определить как «неприятное ощущение, которое вызывает желание почесаться», ограниченное кожным покровом. Патофизиология зуда до конца не изучена. Соматосенсорные рецепторные единицы, принимающие участие в ощущении зуда (и боли), известны как *ноцицепторы* и снабжаются миелинизированными Ад- и немиелинизированными С-волоками. Существует много медиаторов и модуляторов зуда, в том числе гистаминные препараты, эйкозаноиды, серотонин, тромбоцит-активирующий фактор, разнообразные протеазы и пептиды и др. Из очага возникновения зуда информация переходит от периферических в центральные проводящие пути, где происходит ее обработка. В чувствительной зоне коры головного мозга идет модификация первоначального раздражителя в результате эмоциональных факторов (например, стресса, скуки, беспокойства) и других сопутствующих кожных ощущений.

Физиологический зуд является хорошо адаптированным ощущением, которое вызывает расчесывание для избавления от вредных или разрушающих раздражителей. Слабый зуд часто встречается в повседневной жизни и является обычным явлением. Но выраженный, постоянный, изматывающий зуд внушает беспокойство и может мешать в повседневной жизни. В ветеринарной медицине проблемы, связанные с неприятным ощущением у животного, связанным с зудом, не ограничиваются этим показателем. Наличие зуда у животного также влияет на повседневную обстановку их владельцев. Например, многие владельцы животных ощущают ночью дискомфорт из-за шума, устраиваемого их питомцем, который постоянно чешется, трется, облизывается; владельцы расстраиваются, видя апатию, неудобство и мучения своего питомца.

Зуд является главной и наиболее распространенной жалобой владельцев при посещении ветеринарного врача и признаком многих различных заболеваний у животных. Желательно установить основную причину зуда у кошки и если есть возможность, то соответствующим образом или искоренить ее, или назначить лечение, или избежать ситуаций, вызывающих состояние зуда у животного. Для облегчения зуда у кошек в основном применяются глюкокортикоиды. В добавление к ним могут использоваться антигистаминные препараты, введение в рацион жирных кислот и психотропных средств. Прогестагены, иммунотерапия, местная терапия и механическая обработка – все это должно способствовать избавлению животного от раздражающего состояния зуда. Выбор лечения при зуде различен в зависимости от основного заболевания (см. другие статьи данного раздела), опыта врача, равно как и от других факторов (например, сопутствующих заболеваний). Кошки являются трудными пациентами, особенно при местном лечении или пероральном введении препарата. Владельцев необходимо научить, как правильно давать кошкам препараты, способствующие успешности лечения. Хотя автор попытался в доступной форме приве-

сти точную дозировку препаратов для лечения зуда, но перед выпиской рецепта врач должен внимательно прочитать все инструкции на вкладыше, чтобы узнать о его противопоказаниях и возможных побочных эффектах.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Глюкокортикостероиды являются сильнодействующими противовоспалительными препаратами широкого спектра действия, которые обычно применяются в лечении зуда у кошек. Противовоспалительные дозы глюкокортикостероидов у кошек выше, чем у собак. Наиболее часто применяется вводимый в виде инъекций метилпреднизолон ацетат (Депон-Медрол, *Upjohn*); обычная доза составляет 20 мг на кошку весом в среднем 10 фунтов (4,5 кг) или 4–5 мг/кг п/к или в/м. Другие глюкокортикоиды, применяемые для купирования зуда у кошек, включают преднизон и преднизолон для п/о применения, начиная с дозы 1,1–2,2 мг/кг через каждые 24 часа и постепенно уменьшая до наименьшей эффективной дозы. Преднизолон более эффективен, чем преднизон (*Power, 1993/1994*). Метилпреднизолон дают п/о в дозе 0,8–2,0 мг/кг через каждые 24 часа, а затем постепенно уменьшая дозу, дексаметазон назначают п/о в дозе 0,25 мг через каждые 12–24 часа, а затем постепенно уменьшая до 1–3 приемов в неделю или меньше и триамцинолона (0,5–0,75 мг/кг в день в течение 3–10 дней и затем постепенно уменьшая дозу до однократного ее применения в 3–4 дня) также применяются для купирования зуда у кошек. Если один из применяемых стероидных препаратов не эффективен для конкретного пациента, можно попробовать назначить другие виды.

К счастью, кошки переносят назначение глюкокортикоидных препаратов лучше, чем собаки и люди. Причина такой разницы может заключаться в небольшом количестве и сходстве рецепторов, связывающих дексаметазон в печени и эпидермисе у кошек по сравнению с собаками (*van den Broek and Stafford, 1992*). Однако длительное применение глюкокортикоидов может оказывать побочные эффекты. Наиболее распространенные побочные эффекты включают полиурию, полидипсию, полифагию, увеличение веса, сахарный диабет и ятрогенную болезнь Кушинга. Кроме того, может произойти стероидная тахифилаксия. Если применение глюкокортикоидных препаратов необходимо в течение длительного времени, а для применения имеются противопоказания из-за определенных заболеваний или медикаментозных препаратов, то нужно искать варианты лечения без применения стероидных средств.

АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Антигистаминные препараты реверсивно блокируют H₁-рецепторы кожи и других органов, уменьшая тем самым зуд, эритему и отек. Антигистамины также оказывают местное анестезирующее действие, а многие из них преодолевают гематоэнцефалический барьер, оказывая седативное действие. Наибольшая польза достигается,

когда антигистаминное средство вводится в организм перед выделением гистамина. Поэтому у животных с хроническим зудом лучше использовать эти препараты в целях профилактики, чем по необходимости для лечения. Антигистаминная терапия более эффективна для кошек с аллергией, чем для собак с данным заболеванием. Обычно советуют применять антигистаминные препараты в течение 7–21 дня.

При зуде у кошек наиболее часто применяется такой антигистаминный препарат, как хлорфенирамина малеат. В одном исследовании (Miller and Scott, 1990) 73% кошек превосходно реагировали на лечение хлорфенираминам в дозе 2 мг на кошку п/о через каждые 12 часов. Данные о реакции кошек на лечение хлорфенираминам отличались от данных, полученных в ходе неконтролируемых исследований или клинических наблюдений, и различались в среднем от 0 до 73%. Наиболее распространенная доза для кошек составляет 2–4 мг на кошку п/о через каждые 12 часов. В редких случаях можно давать 2–4 мг на кошку п/о через каждые 24 часа; лечение через день неэффективно.

Побочные реакции, наиболее часто возникающие при лечении кошек хлорфенирамина малеатом, включают временную сонливость и гиперсаливацию при приеме таблетки. Изредка наблюдается рвота, диарея и повышенная возбудимость. В Соединенных Штатах хлорфенирамин отпускается без рецепта в таблетированной форме в дозе 4 и 8 мг (часто помеченных) или в капсулах с аналогичными дозами. Чтобы преодолеть отвращение кошки к горькому вкусу хлорфенирамина, сломанный край таблетки можно окунуть в соус из тунца, масло или вазелин, чтобы скрыть горький вкус. Можно купить пустые желатиновые капсулы и поместить в них нужную часть таблетки или в аптеке заказать препарат в более приемлемой форме. Некоторые кошки спокойно относятся к добавлению 1/4 или 1/2 части содержимого капсулы с хлорфенираминам малеатом (в капсуле доза 8 мг) в корм.

В числе других антигистаминных препаратов, применяемых для кошек, можно назвать гидроксизина гидрохлорид, клемастина фумарат, ципрогептадин, дифенгидрамин, цетиризин и оксатомид (таблица 1). Некоторые из этих препаратов обладают дополнительными свойствами, в том числе антисеротонин, который является антидепрессантом, препаратом с седативным действием или сочетанием того и другого. Обычно антигистаминные средства являются безопасной альтернативой по отношению к лечению глюкокортикостероидами или прогестагеном. Наиболее распространенные побочные эффекты включают сонливость и повышенную возбудимость. У кошки, получавшей клемастина фумарат, отмечалось развитие периокулярной эритемы. Из-за тератогенных свойств антигистаминов следует проявлять осторожность при лечении ими беременных кошек.

ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Психотропные препараты обычно применяются в дерматологии при лечении кошек с психогенной алопецией и при купировании приступов зуда. Примерами психотропных (поведенческих) препаратов могут служить трициклические антидепрессанты (ТСА), ингибиторы повторного захвата серотонина и барбитураты. Диазепам и фенотарбитал также подпадают под эту общую катего-

рию и могут применяться при зуде у кошек, но сначала нужно попробовать давать им более безопасные средства для купирования зуда.

ТСА блокируют повторный захват серотонина, и многие из них являются сильными H_1 - и H_2 -блокаторами. Наиболее часто при зуде у кошек применяется такой ТСА, как амитриптилин; его доза составляет 5–10 мг на кошку через каждые 24 часа или 2,5–7,5 мг на кошку через каждые 12–24 часа. Успех лечения амитриптилином варьирует значительно. При прекращении курса ТСА дозу этих препаратов надо уменьшать постепенно в течение 1–3 недель, поскольку у людей и у собак наблюдались странные изменения поведения при резком прекращении лечения данными препаратами. Возможные побочные действия включают седативный эффект, нарушение ориентации, гиперсаливацию, анорексию, рвоту, антихолинергическое действие, атаксию и нарушение сердечной проводимости. ТСА нельзя применять вместе с ингибиторами моноаминоксидазы. Амитриптилин *противопоказан* животным с сердечными заболеваниями, а также животным, в истории болезни которых имеется информация о задержке мочеиспускания или имеются случаи судорог. В качестве обычного подготовительного исследования рекомендуется провести оценку ССС и сделать основные лабораторные анализы (клинический и биохимический анализ крови) (Overall, 1997).

Флуоксетин (Прозак) является селективным ингибитором повторного захвата, который иногда применяется для устранения зуда у кошек, которым не помогли многие другие виды лечения. Доза составляет 1–5 мг на кошку через каждые 24 часа. Возможные побочные эффекты включают раздражительность, нервозность, беспокойство, анорексию и нарушения сна. Желательно провести предварительное исследование крови животного.

Обычно испытательный период при лечении психотропными препаратами для оценки их эффективности составляет 1–4 дня. Дозу нужно постепенно уменьшать в течение 1–3 недель для поведенческих препаратов кратковременного действия и в течение 6–8 недель — для препаратов пролонгированного действия (например, флуоксетина).

ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Добавки жирных кислот теоретически смещают эйкозаноиды к менее воспалительным медиаторам. Во многих формулах имеется различное соотношение жирных кислот омега-6 и омега-3 (см. предыдущую статью). В состав корма с мясом ягненка и ячменем (LB Response, Iams) входят «встроенные» жирные кислоты омега-6 и омега-3 в соотношении 5:1 – 10:1 (омега-6: омега-3), рекомендованном производителем на основании проведенного исследования.

Лечение зуда у кошек добавками жирных кислот сопровождается различным успехом. В одном клиническом испытании примерно у 40% из 22 кошек с несезонным зудом и зудящим милиарным дерматитом наблюдалась положительная или удовлетворительная клиническая реакция на кормовую добавку с содержанием омега-3 и омега-6 жирных кислот; побочные эффекты отсутствовали (Miller et al., 1993). Жирные кислоты являются безопасной альтернативой к лечению глюкокортикостероидными препаратами. В некоторых случаях лечение приносит

Таблица 1. Антигистаминные препараты, применяемые для кошек

Антигистамины	Обычная пероральная доза *	Побочные эффекты
Цетиризин	5 мг на кошку через каждые 12–24 часа	Неизвестно
Хлорфенирамин малеат	9 мг на кошку через каждые 24 часа 2–4 мг на кошку через каждые 12–24 часа	Временная сонливость Обильное слюноотечение
Клемастин фумарат	0,34–0,68 мг на кошку через каждые 12 часов	Вялость, сонливость Диарея Стойкий лекарственный дерматит
Ципрогептадин	2 мг на кошку через каждые 12 часов	Полифагия Изменения поведения Повышение содержания азота мочевины крови
Дифенгидрамин	0,5 мг/кг через каждые 12 часов	Повышенная возбудимость Обильное слюноотечение
Гидроксизина гидрохлорид	1–2 мг/кг через каждые 8–12 часов 5–10 мг на кошку через каждые 8–12 часов	Повышенная возбудимость Угнетение Изменения поведения
Оксатомид	30–60 мг через каждые 24 часа	Полидипсия Полифагия

* «на кошку» означает кошку средних размеров весом в 10 фунтов (4,5 кг).

результат в течение первых 1–2 недель, однако может потребоваться и 6–12 недель, прежде чем будет заметно улучшение. Синергическое действие отмечалось при сочетании жирных кислот с антигистаминными препаратами. При применении в сочетании с глюкокортикостероидными препаратами, возможно, следует уменьшить дозу последних. Некоторым кошкам жирные кислоты покажутся неприятными на вкус. Добавка жирных кислот в форме жевательных таблеток (ВетриДерм, *Bayer*) улучшает восприятие их животными. Побочные эффекты у кошек встречаются редко и включают рвоту, диарею, увеличение массы тела и неприятный «рыбный запах» из пасти. У кошек с аллергией на рыбу может произойти усиления зуда при добавках жирных кислот, полученных из рыбьего жира морских рыб.

ПРОГЕСТАГЕНЫ

Из-за возможных тяжелых побочных эффектов прогестагенная терапия при зуде у кошек должна применяться в качестве последней меры перед эвтаназией. Учитывая это и наличие более безопасных и эффективных альтернативных средств, ветеринарные дерматологи редко используют прогестагены. Мегестрола ацетат (*Овабан, Megace*) представляет собой пероральный прогестаген с антиэстрогенным, глюкокортикоидоподобным действием, меняющим поведение. Побочные эффекты встречаются часто и включают угнетение, пиометру, пиометру культи матки, сахарный диабет, адренокортикальную супрессию, гинекомастию, гипертрофию молочных желез или аденокарциному или и то и другое, полиурию, полидипсию, увеличение веса вследствие полифагии и временные изменения поведения (агрессивность, усиление привязанности). Патологические изменения молочных желез могут иметь место как у котов, так и у кошек. При применении мегестрола ацетата случаются кожные патологические изменения, такие как алопеция, атрофия кожи и ксантоматоз кожи. Побочные эффекты возникают как при низких, так и при высоких дозах препарата, как во время кратковременного, так и длительного лечения; некоторые побочные эффекты проходят после прекращения применения препарата, а другие остаются.

Медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера) представляет собой прогестаген пролонгированного дейст-

вия. Побочные эффекты аналогичны тем, которые наблюдаются при применении мегестрола ацетата. Однако из-за пролонгированного эффекта его действие нельзя прекратить сразу при развитии побочных эффектов.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Иммунотерапия (гипосенсибилизация) представляет собой биологическую терапию, которая включает введение высоких доз соответствующих аллергенов кошке с атопией. Чаще всего препараты вводятся подкожно. Механизм их действия понятен не до конца. В исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах и Франции, приблизительно у 66–73% кошек с атопией наблюдалась положительная или отличная реакция на иммунотерапию. В этих исследованиях участвовали от 6 до 28 кошек. В Великобритании проводилось исследование 12 кошек в течение 2 лет, и степень успеха составляла всего 45% (*O'Dair and Foster, 1995*). «Положительная или отличная» реакция означает, что требуется меньше или совсем не требуется сопутствующего лечения для устранения признаков атопии. Реакция на лечение может появиться через 1–4 месяца после начала лечения; однако, некоторым кошкам может потребоваться от 8 до 12 месяцев для получения положительной реакции. Во время иммунотерапии кошке может понадобиться сопутствующее лечение против зуда, хотя с уменьшенной частотой или в уменьшенных дозах по сравнению с тем, что необходимо кошке до начала иммунотерапии.

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ

Многих кошек, в отличие от собак, очень трудно лечить с помощью местных препаратов, особенно использовать ванны. Кроме того, поскольку кошки обычно сами моются, они могут слизать препарат; из-за этого может произойти системная абсорбция препарата местного применения. Если на какое-то время на кошку надеть елизаветинский воротник, она будет меньше слизывать препарат, пока он не впитается, высохнет и его можно будет смыть.

При фокальных или местных участках зуда помогают кортикостероиды местного действия. Эти стероидные препараты выпускаются во многих формах, в том числе в виде спреев, капель, кремов и мазей. Кроме того, местное применение толокняных спреев и лосьонов часто дает

временное облегчение зуда (например, спрей Релиф, *OVM Pharmaceuticals*; спрей Дермакул-НС, *Allerderm/Virbac*; спрей Дермакул с лидокаином, *Allerderm/Virbac*; спрей Хеска Прамоксин, *Heska*; противозудовый спрей Дермал-Сус, *EVSCO Pharmaceuticals*). В продаже также есть спреи, содержащие лидокаин с толокном, лидокаин с гидрокортизоном и толокном, а также дифенгидрамин с толокном. Кошку нужно отвлекать на 10–15 минут после каждого нанесения препарата, чтобы дать ему высохнуть и начать действовать.

Лечебные шампуни с толокном дают лишь временное облегчение зуда. Многие толокняные шампуни нужно встряхивать перед нанесением на тело кошки, а затем подожать 10–15 минут, после чего хорошо промыть кожу. Другими шампунями против зуда являются составы, содержащие толокно с прамоксином, дифенгидрамином и гидрокортизоном.

Также в продаже есть кондиционеры и кремы-ополаскиватели с толокном. Их можно применять после шампуня с толокном или других лечебных водных процедур. Некоторые кремы-ополаскиватели с толокном также содержат прамоксин. Недавно в продаже появились кондиционеры, которые можно оставлять не смывая (Аллердерм/Вирбак). Благодаря этому они оказывают более длительное остаточное действие. К этим кондиционерам против зуда, которые можно не смывать, относятся составы с толокном, дифенгидрамином, прамоксином и гидрокортизоном или их сочетание.

МЕХАНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ

Часто применяются защитные средства в виде елизаветинского воротника. Существует много их видов, в том числе непрозрачные и прозрачные мягкие воротники, мягкие пенообразные воротники и самодельные разновидности воротников, выполненные из пластиковых пластинок, плакатных досок и т. д. Разнообразием елизаветинского воротника могут служить цветные носовые платки, обмотанные вокруг шеи кошки, и шейные платки, выполненные из перевязочных материалов, мешающих кошке расчесывать зудящее поражение в области шеи. При зуде тела у кошек можно использовать футболки и распашонки для грудных детей в качестве механической преграды. Недостатками данного метода являются несогласие на него владельца и плохая переносимость этих приспособлений кошками.

Иногда бывает достаточно подстричь кошке когти, чтобы уменьшить возможности самотравматизации в результате зуда. Лапы следует завязать и надеть на них носки; однако обычно кошка это плохо переносит. Хорошей

альтернативой служат мягкие пластичные колпачки для когтей под названием SoftPaws. Эти колпачки, в соответствии с инструкциями изготовителя, приклеиваются к когтям кошки, и обычно кошки их хорошо переносят. Такие приспособления снижают вероятность самотравматизации от когтей.

Литература

- Greaves MW: Pathophysiology and clinical aspects of pruritus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds: *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: McGraw-Hill 1993, pp 413–421. *An overview of the pathophysiology and clinical aspects of pruritus in humans.*
- Halliwel REW: Pathogenesis and treatment of pruritus. *J Am Vet Med Assoc* 164:793, 1974. *An overview of the pathogenesis and treatment of pruritus.*
- Messinger LM: Therapy for feline dermatoses. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:981, 1995. *An overview of the therapies available for use in the cat with skin problems.*
- Miller WH, Scott DW: Efficacy of chlorpheniramine maleate for management of pruritus in cats. *J Am Vet Med Assoc* 197:67, 1990. *A prospective study on allergic cats treated with chlorpheniramine maleate.*
- Miller WH, Scott DW: Medical management of chronic pruritus. *Compend Contin Educ* 16:449, 1994. *An overview of treatment options in medically managing chronic pruritus in the dog and cat.*
- Miller WH, Scott DW, Wellington JR: Efficacy of DVM Derm Caps Liquid in the management of allergic and inflammatory dermatoses of the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:37, 1993. *A study investigating the efficacy of a fatty acid supplement in the cat with various dermatoses.*
- O'Dair HA, Foster AP: Focal and generalized alopecia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:851, 1995. *An overview of causes of alopecia in the cat, including therapies.*
- Overall KA: Introduction to psychotropic drugs. *Veterinary Proceedings*, vol 10. The North American Veterinary Conference, Orlando, FL, 1997, pp 40–41. *An overview of the use of psychotropic drugs in veterinary medicine.*
- Paradis M, Scott DW: Non-steroidal therapy for canine and feline pruritus. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 563–566. *An overview of alternatives to steroid therapy in the pruritic dog and cat.*
- Power HT: Tips/Questions. Practice tips. In: Roudebush P, ed: *Derm Dialogue*. Winter: 7 1993/1994. *A clinical observation and tips.*
- Romatowski J: Use of megestrol acetate in cats. *J Am Vet Med Assoc* 194:700, 1989. *An overview of the use of megestrol acetate in cats.*
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995. *A comprehensive review of small animal dermatology.*
- van den Broek AHM, Stafford WL: Epidermal and hepatic glucocorticoid receptors in cats and dogs. *Res Vet Sci* 52:312, 1992. *A study investigating glucocorticoid receptors in the skin and liver of dogs and cats.*

Лечение мелатонином алопеции у собак

МЭНОН ПАРАДИС

Мелатонин представляет собой гормон, синтезированный в шишковидной железе, главным образом в ночное время, и является продуктом многоступенчатой конверсии L-триптофана в серотонин, а затем в мелатонин. У многих позвоночных животных он участвует в регуляции широкого спектра физиологических и поведенческих процессов. Сюда входит модуляция репродукции, особенно у тех видов животных, размножение которых зависит от времени года; фоторецепция; терморегуляция; окраска кожного и шерстного покрова, а также цвет и циклы роста шерстного покрова. В ходе клинических и фундаментальных исследований действия мелатонина на организм человека изучались его противодействие старению, антиоксидантные (его свойство поглощать свободные радикалы, более мощные, чем у витамина Е), онкостатические свойства, применение при нарушении сна, депрессии, в составе препаратов для контрацепции.

Наибольшие сведения о мелатонине были получены за последние два десятилетия. Благодаря широкому диапазону возможных действий мелатонина, он встречается во многих литературных источниках; в текстовом редакторе Медлайн на слово «мелатонин» дается свыше 3000 ссылок на опубликованные статьи, начиная с конца 1980-х и до конца 1990-х годов. Однако мелатонин редко упоминается в дерматологической гуманитарной медицинской литературе. Это вызывает удивление, если учесть, что данный гормон впервые был выделен из шишковидной железы крупного рогатого скота в 1958 году доктором Аароном Лернером, дерматологом, который исследовал его действие на пигментацию кожи. Хотя мелатонин вызывает осветление кожи у земноводных лягушек (вследствие быстрой меланосомальной агрегации вокруг ядра дермальных меланоцитов) и отвечает за рост белого зимнего меха у ласок и сибирских хомяков (возможно, благодаря его антимеланоцит-стимулирующего гормонального действия), он не играет важной роли в пигментации кожи у человека. В настоящее время в гуманитарной медицине активно изучаются онкостатические свойства мелатонина у больных раком, особенно меланомой. Имеются данные об увеличении продолжительности жизни у пациентов с меланомой, которых лечили интерлейкином-2 (IL-2) вместе с мелатонином, по сравнению с пациентами, которых лечили только IL-2. Кроме того, запущенные твердые опухоли, на которые не действовало лечение IL-2, реагировали на лечение IL-2 при сопутствующем введении мелатонина, который усиливал противоопухолевое иммунное действие IL-2 или подверженность раковых клеток цитолизу, опосредованному вызванными IL-2 цитотоксичными лимфоцитами, или и то и другое.

Было высказано предположение, что в XX веке повышенное ежедневное воздействие на сетчатку искусственного света, в отличие от предыдущих времен, привело к уменьшению выделения мелатонина, который, в свою очередь, способствовал увеличению случаев меланомы и других видов рака.

В ветеринарной дерматологии мелатонину уделялось мало внимания. Это вещество осуществляет нейроэндокринный контроль над зависимой от фотопериода линькой или окраской меха у многих млекопитающих. Однако механизм, с помощью которого мелатонин вызывает линьку и рост шерсти, до конца не ясен. Данный гормон действует непосредственно на фолликулы волос или внутри центральной нервной системы для изменения выделения меланоцит-стимулирующего гормона или выделения пролактина, или и того и другого.

Влияние мелатонина на рост шерсти было изучено на норках и лисах. Имеются данные, свидетельствующие о синергическом действии пролактина и мелатонина, двух фотозависимых гормонов, на уровне волосной фолликулы. Выделение мелатонина обратно пропорционально длительности светового дня, а концентрация мелатонина в крови обратно пропорциональна содержанию пролактина. Выделение мелатонина происходит в темноте, поэтому количество биосинтеза мелатонина прямо пропорционально длительности темных ночных часов. Количество его продолжает расти осенью до наступления зимнего солнцестояния.

У норки наблюдается сезонный рост шерсти, который регулируется фотопериодом. По мере уменьшения длительности фотопериода происходит увеличение количества мелатонина (и уменьшение пролактина), что вызывает рост зимней шерсти, который в северных широтах начинается в сентябре. Весной все происходит наоборот: длительность фотопериода увеличивается, приводя к увеличению количества пролактина (и падению мелатонина), вызывая весеннюю линьку. У норки, которых в июне лечили имплантатами мелатонина, когда низка его натуральная выработка, или подвергали воздействию искусственного 6L:18D фотопериода, или лечили бромкриптином, агонистом дофамина, подавлялось образование пролактина, рано начиналась осенняя линька, и первый зимний мех появлялся к середине октября, на 6–8 недель раньше обычного. По этой причине имплантаты мелатонина уже несколько лет поставляются в готовом виде в меховую промышленность для применения их у норки и лис. Это лучшее из всего того, что известно автору по данному вопросу, единственное применение мелатонина в готовом виде в ветеринарной дерматологии. Однако, мелатонин применялся и в 1960-е годы для лечения черного акантоза у собак. Недавно он использовался экспериментально у собак с рецидивирующей боковой алопецией, обычной алопецией и алопецией-X у собак северных пород.

РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ АЛОПЕЦИЯ БОКОВОЙ ПОВЕРХНОСТИ ТЕЛА У СОБАК

Клинические характеристики

Рецидивирующая алопеция боковой поверхности тела у собак (CRFA) — кожные заболевание неизвестного происхождения, характеризующееся эпизодическим выпадением

дением шерсти на теле и носящее часто рецидивирующий характер. Раньше оно носило следующие названия-синонимы: *сезонная алопеция боковой поверхности тела, сезонный дефицит гормона роста, идиопатическая циклическая алопеция боковой поверхности тела у собак, циклическая фолликулярная дисплазия и фолликулярная дисплазия*. CRFA наиболее часто встречается у собак таких пород, как боксеры, бульдоги и эрдельтерьеры, но иногда наблюдается и у собак других пород. Заболевание может возникать у животных любого пола и репродуктивного статуса. Для CRFA характерна не оставляющая шрамов алопеция, которая наиболее часто сосредоточена в пояснично-грудной области. Поражения обычно носят симметричный и двусторонний характер, но периодически у собак бывает поражена только одна сторона тела или одна сторона поражена больше другой. Поражения, вызванные алопечией, имеют кольцеобразную или «географическую» форму с хорошо разграниченными краями. Для кожи характерна заметная гиперпигментация. Средний возраст для начала алопеции – от 3 до 8 лет, но он может меняться (в диапазоне от 8 месяцев до 11 лет). Начало алопеции не ограничивается у кобелей осенними и зимними месяцами, есть данные о весенней алопеции и у сук. И все же, если собрать все случаи, в Северном полушарии у большинства собак начало алопеции имеет место с ноября по март. Месяц начала проявления клинических признаков алопеции не зависит от породы, возраста, пола и сексуального статуса.

Во многих случаях в течение 3–8 месяцев имеет место спонтанный повторный рост волоса, при этом шерсть обычно бывает густая, хотя у некоторых собак на ранее пораженных участках тела может вырасти более темная шерсть (особенно у боксеров) или шерсть может быть золотистого цвета (ауротрихия), что наблюдается у некоторых цвергшнауцеров. Но после нескольких последовательных случаев алопеции у некоторых больных собак рост шерсти больше не восстанавливается в полную силу до начала следующего случая алопеции. По опыту автора данной статьи, примерно у 20% таких собак был только один случай боковой алопеции в их жизни. Однако, у большей части собак в течение ряда лет возникали рецидивирующие случаи алопеции. У других собак иногда проходил год без рецидива алопеции. Степень алопеции бывает различной; у одних собак из года в год выпадает одинаковое количество шерсти (по размерам и длительности), а у других с каждым годом поражаются все более обширные участки кожи или выпадение шерсти длится дольше, или происходит и то и другое.

Причины и патогенез

Этиология CRFA остается невыясненной. На сегодняшний день причины, лежащие в ее основе, такие как эндокринопатии, не подтверждены. Сезонный характер и рецидивы CRFA говорят о том, что данный процесс зависит от фотопериода. По мнению автора, CRFA чаще возникает на более высокой широте (то есть севернее 45-й параллели). Это говорит о том, что CRFA, возможно, на самом деле вызывается на генетическом уровне дефицитом мелатонина, что непосредственным или косвенным образом (своим действием на пролактин, андроген, эстроген или гормон роста или сочетание всех трех) вызывает рецидивы алопеции.

Лечение

Хотя некоторые препараты по ошибке считаются эффективными при лечении CRFA, до сих пор ни один вид лечения не признан эффективным. Тем не менее мелатонин подает надежду при лечении CRFA, поскольку первоначальные лечебные испытания дали обнадеживающие результаты. Однако непредсказуемое течение CRFA и спонтанный повторный рост волоса делают оценку любого лечебного средства против CRFA, используемого либо для предупреждения, либо для сокращения алопеции, чрезвычайно трудным. Единственным нашим субъективным знанием является то, что у собаки, у которой три раза последовательно возникали случаи CRFA, имеется большая вероятность (>80% случаев) рецидива алопеции в следующем году.

В первоначальном испытании, проведенном для оценки эффективности мелатонина для предупреждения появления CRFA, участвовали девять собак, у которых ранее было три и более повторных случаев CRFA (Paradis, 1995). В районе осеннего равноденствия (примерно за два месяца до следующей «ожидаемой» вспышки CRFA) каждой собаке давали мелатонин: трем собакам сделали две подкожных инъекции 12,5 мг мелатонина в соевом масле (2,5 мг/мл; эта формула не продается в готовом виде) с 2-недельным интервалом, а шести собакам подкожно ввели три имплантата пролонгированного действия, содержащих 12 мг мелатонина (всего 36 мг, на основании 12 мг дозы на лисицу). Ни у одной из собак, которых лечили мелатонином осенью, не было больших участков алопеции зимой после лечения мелатонином, как в предыдущие годы. Вместо этого у двух (крупных кобелей породы эрдельтерьер) наблюдались отдельные участки гипотрихоза диаметром 1,5–2 см, которые продолжались менее месяца и были совершенно отличны от предыдущих обширных участков алопеции, которые обычно длились несколько месяцев. У одной старой суки боксера, у которой было шесть последовательных случаев алопеции, и после недавнего случая рост шерсти не полностью восстановился, не наблюдалось повторного роста волоса на том сравнительно небольшом участке алопеции, который остался после введения мелатонина, но новые участки алопеции не возникали. Также представляет интерес, что по данным, полученным от некоторых владельцев собак, у их питомцев после введения мелатонина начался рост более густого волоса, чем обычно.

После этого первоначального исследования некоторые ветеринарные дерматологи использовали мелатонин при CRFA либо для предупреждения рецидива, либо для сокращения продолжительности вспышки алопеции. В нескольких случаях при п/о введении (таблетки или капсулы) или при подкожном введении мелатонина (водные инъекции или имплантаты) были достигнуты явные улучшения. Для документального подтверждения реальной пользы лечения мелатонином при данном нарушении нужно избирательно проводить лечение собак до или сразу же после начала алопеции (хотя применение мелатонина в качестве превентивного лечения ограничено, если принять во внимание, что в любом году возможность рецидивов составляет 60–70%). Необходимо провести исследование двойным слепым методом под контролем плацебо с использованием пероральной формы мелатонина как альтернативного вида лечения для многих животных с такими клиническими признаками.

СТРУКТУРНАЯ АЛОПЕЦИЯ У СОБАК

Клинические признаки

Структурная алопеция у собак (СРВ) является довольно распространенным, но малоизученным заболеванием. У собак наблюдаются три различных синдрома. Наиболее распространенный синдром обычно состоит из приобретенной алопеции, которая образуется позади ушных раковин; вдоль вентральной части шеи, грудной клетки и брюшной полости; и на каудо-медиальной части бедер. Такая алопеция наблюдается преимущественно у такс, но также встречается у некоторых собак короткошерстных пород: чи хуа хуа, карликового пинчера, уиппета, грейхаунда, бостон терьера, боксера и т.п. Выпадение волоса обычно начинается примерно в 6 месяцев и постепенно прогрессирует в течение следующего года, но не выходит за рамки вышеописанных участков.

Лечение

Поскольку СРВ является исключительно эстетической проблемой, немного усилий тратится на поиски возможного лечения при данной патологии.

У автора нет данных о наличии эффективного лечения СРВ, кроме возможного эффективного действия мелатонина. Действительно, в исследовании, проведенном автором данной статьи, по оценке эффективности мелатонина при СРВ, у двух боксеров с сопутствующей СРВ наблюдался выраженный рост шерсти на тех участках, на которых шерстный покров был ранее редким или отсутствовал (чаще всего в области груди и вентральной поверхности шеи). Основываясь на этих неожиданных данных, было проведено экспериментальное исследование по оценке эффективности мелатонина при лечении СРВ у собак (*Paradis, 1996*). Одиннадцать чистопородных собак с СРВ, описанной выше, лечили п/к введением либо 1–3 имплантатов пролонгированного действия, содержащих 12 мг мелатонина (7 собак), либо п/о назначением мелатонина в виде капсул, содержащих 5 мг мелатонина на лактозной основе, по одной через каждые 24 часа в течение 30 дней (4 собаки). У всех 11 собак наблюдался рост шерсти (от слабого до значительного) на пораженных участках, что было замечено через 1,5 месяца после начала лечения. Максимальный рост шерсти отмечался через 3–4 месяца. Большинство владельцев животных были удовлетворены полученными результатами, а некоторые сообщали о более густом и красивом шерстном покрове. У двух такс и двух карликовых пинчеров, проходивших испытание, результаты были менее впечатляющими, и у всех собак рост шерсти в области подгрудка был незначительным, возможно, из-за преждевременной линьки или необратимой фолликулярной атрофии.

После этого первоначального исследования некоторые ветеринарные дерматологи лечили и другие случаи СРВ мелатонином. У нескольких собак наблюдались положительные результаты (но не у всех), в том числе у такс и бостон терьеров.

АЛОПЕЦИЯ-Х У СКАНДИНАВСКИХ ПОРОД

Так некоторые ветеринарные дерматологи называют следующие заболевания: ложный синдром Кушинга; дефицит гормона роста, появившийся в зрелом возрасте;

гипосоматотрофизм взрослых собак; алопеция, чувствительная к гормону роста; дерматоз, чувствительный к кастрации; дерматозы, вызванные гонадальными половыми гормонами; алопеция, вызванная половыми гормонами; дерматоз, вызванный половым гормоном или гормоном роста; алопеция, чувствительная к биопсии; нарушение адrenaльных половых гормонов; врожденный адrenaльный гиперплазия-подобный синдром; дерматоз, чувствительный к лизодрену; фолликулярная дисплазия у скандинавских пород собак; фолликулярная дисплазия у сибирских лаек; фолликулярная дисфункция роста у пород с плюшевой текстурой шерстного покрова и др.

Некоторые ветеринарные дерматологи лечили мелатонином многих животных с подобным заболеванием, и лечение имело явный успех более чем в 50% случаев. Однако не были установлены определенные критерии в отношении какой-либо породы, пола, возраста и т. д.

ИСТОЧНИК МЕЛАТОНИНА

Мелатонин легко синтезируется и потому является довольно недорогостоящим гормоном, который назначают перорально (в виде таблеток или капсул) или системно с использованием подкожных инъекций или подкожных имплантатов пролонгированного действия. Интересно, что мелатонин также присутствует в натуральном виде в некоторых растениях. Однако, для абсорбции 3 мг мелатонина нужно было бы съесть 120 бананов или 30 больших тарелок риса!

Таблетки с мелатонином продаются без рецепта в аптеках и товаров для здоровья Соединенных Штатов и некоторых других стран, где его считают скорее пищевой добавкой, чем лекарством (поэтому оно не является регламентированным как таковое). Мелатонин выпускается в таблетках по 2 или 3 мг под несколькими торговыми названиями. Однако, только лицензионные продукты гарантируют качество. Из мелатонинового кристаллического порошка также изготавливают капсулы. Главной проблемой при пероральном применении мелатонина является его короткий период полувыведения и зависимость от дозы биодоступность. В одном исследовании после введения 3 мг/кг в/в период его полувыведения у собак составлял 18,6 минуты. Благодаря Rickards Research Foundation уже несколько лет в продаже имеется жидкий мелатонин в виде инъекций (из кристаллического порошка мелатонина, растворенного в этаноле и смешанного с водой и DMSO). В прошлом он применялся для лечения черного акантоза (*Scott et al., 1995*). Это могло быть ценным вариантом, хотя фармакокинетические данные по этому поводу отсутствуют. В нескольких странах получили одобрение имплантаты пролонгированного действия, содержащие 2,5 мг и 12 мг мелатонина, для использования у норок и лисиц соответственно. Их выпускает Wildlife Pharmaceuticals. К сожалению, у некоторых собак, которым были вживлены подкожные имплантаты, на участке имплантации образовались стерильные абсцессы или гранулемы. Это характерно для собак; в меховой промышленности более чем 10 млн норок и лисиц вживлялись подкожные имплантаты мелатонина, и не было данных о местных побочных реакциях.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА

В настоящее время применение мелатонина у собак следует считать экспериментальным. Не поступала информация о возможных неблагоприятных длительных побочных эффектах у собак или других видов животных. После того как волонтерам из числа людей давали каждый вечер по 6 г (6,000 мг) мелатонина в течение 30 дней, единственными отмеченными побочными эффектами были ощущение дискомфорта в желудке и некоторая сонливость. Поскольку было доказано, что мелатонин регулирует вызываемую светом репродуктивную функцию у млекопитающих, лучше не давать его собакам, подготовленным к вязке. Однако, поскольку CRFA, CPB и алопеция-X скандинавских пород скорее всего, генетически запрограммированы, лучше стараться избегать использования этих собак в программах по разведению. Поскольку при некоторых видах алопеции у собак мелатонин является ценным видом лечения, надо провести оценку его длительного действия. Остаются сотни вопросов. Каковы оптимальная доза и способ введения препарата, продолжительность лечения и лучшее время года (или время суток при пероральном введении) для начала лечения? Неизвестно, зависит ли его эффективность от длительности применения, высокой концентрации или только от максимального количества мелатонина, вырабатываемого на начальной стадии. Не знаем мы также и минимального количества дней присутствия мелатонина для начала роста шерсти. И, наконец, также неизвестно, является ли данное животное не чувствительным или трудноизлечимым по отношению к ранее индуцированному сигналу после продолжительного периода воздействия высокой концентрации мелатонина.

Необходимы исследования, подкрепляющие результаты этих предварительных испытаний эффективности лечения мелатонином при различных видах алопеции у собак. Между тем при необходимости попробовать мелатонин у собак с алопецией автор рекомендует следующее: ввести от одного до четырех 12-мг имплантатов подкожно для одной собаки. Это чисто эмпирические данные, основанные на дозе 12 мг на лисицу, благодаря которой появляется ранний рост зимнего меха у этого вида животных. Данный препарат обладает преимуществом пролонгированного действия, что имеет важное значение для его лечебной эффективности. Мелатонин вводится лисицам в течение нескольких месяцев, поэтому его можно вводить 1 раз (CRFA) или 2 раза (CPA) в год в зависимости от вида нарушения. Если имплантаты не подходят, можно использовать мелатонин для п/о применения, который дают

ежедневно в течение 4–6 недель в как можно более высокой дозе и как можно чаще (например, 3–6 мг через каждые 8–12 часов). Позже может оказаться, что такой режим лечения слишком интенсивен по своей дозе и продолжительности. Однако вышеприведенные рекомендации основываются на коротком периоде полувыведения мелатонина у собак, вводимого перорально, и на знании того, что у норки активация волосяных фолликулов мелатонином имеет место на протяжении 4–6-недельного периода. Данный фотопериодический импульс, очевидно, не имеет большого значения для дальнейшего роста и созревания волоса. Мелатонин считается безопасным препаратом, но владельцы животных должны быть в курсе экспериментального характера лечения и поставить подпись в соответствующей расписке.

Литература

- Curtis CF, Evans H, Lloyd DH: Investigation of the reproductive and growth hormone status of dogs affected by idiopathic recurrent flank alopecia. *J Small Anim Pract* 37:417, 1996. *Results from 12 neutered dogs with idiopathic recurrent flank alopecia suggests that they have normal reproductive function and growth hormone levels.*
- Fontaine J, Beco L, Paradis M: Alopecie recidivante des flancs: Etude de douze cas chez le griffon Korthals. *Point Vet* 29:445, 1998. *Clinical features of 12 griffon Korthals dogs affected with CRFA.*
- Miller MA, Dunstan RW: Seasonal flank alopecia in Boxers and Airedale terriers: 24 cases (1985-1992). *J Am Vet Med Assoc* 203:1567, 1993. *Clinical features and dermatohistopathologic description of 24 dogs with this disease.*
- Paradis M: Canine recurrent flank alopecia: Treatment with melatonin. *Proceedings of the annual meeting of the American College of Veterinary Dermatology and the American Academy of Veterinary Dermatology, Santa Fe, NM, 1995, p 49. A prospective study evaluating the efficacy of melatonin in canine recurrent flank alopecia.*
- Rose J, Stromshak F, Oldfield J, et al: Induction of winter fur growth in mink (*Mustela vison*) with melatonin. *J Anim Sci* 58:57, 1984. *Mink treated with melatonin or a 6L:18D photoperiod molted the summer pelage and grew the winter pelage 6 weeks earlier than did controls.*
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Acquired alopecia. In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, eds: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, pp 727-729. *Description of various types of acquired canine alopecias, including CPB and "cyclic follicular dysplasia."*
- Paradis M: Melatonin therapy in canine pattern baldness. *Proceedings of the Third World Congress of Veterinary Dermatology. Edinburgh, Scotland, 1996, p 53. A prospective study evaluating the efficacy of melatonin in canine pattern baldness.*
- Valtonen M, Vakkuri P, Blomsted L: Autumnal timing of photoperiodic manipulation critical via melatonin to winter pelage development in mink. *Anim Sci* 61:589, 1995. *Melatonin appears to be the photoperiodic signal to autumn molt but seems not to be necessary for later pelage growth and maturation.*

Пиотравматический дерматит

Уэйн С. РОЗЕНКРАНЦ

«Горячие пятна», более подходящее название для которых – пиотравматический дерматит, представляют собой ограниченные влажные экссудативные участки, образовавшиеся в результате нанесения животным травмы самому себе. Смотравматизация происходит из-за попыток уменьшить боль или зуд, вызванный основным заболеванием, которое создает данное ощущение. Наиболее распространенными причинами дерматита являются аллергические проявления, такие как аллергия на укусы блох, атопический дерматит, повышенная чувствительность к компонентам корма, поражение чесоточным клещом и заболевания анальных пазух (таблица 1). Осложнения, связанные со стрижкой и уходом за животным, также могут вызвать местное воспаление, которое ведет к зуду и образованию «горячих пятен».

Иногда другие инфекционные заболевания (*Staphylococcus*, демодекоз, дерматофития) могут вызвать локализованные многоочаговые участки боли и зуда, ведущие к появлению поражений наподобие «горячих пятен». Другие, менее распространенные причины появления «горячих пятен» перечислены в таблице 1.

Хотя «горячие пятна» могут появиться у собак любой породы, некоторые специалисты считают, что есть определенные породы, предрасположенные к ним. К ним относятся золотистый ретривер, лабрадор ретривер, сенбернар, колли и немецкая овчарка. Однако многие из этих пород на самом деле предрасположены к распространенным симптомам, которые лежат в основе появления пиотравматического дерматита, например к аллергии. Считается, что длинный шерстный покров также предрасполагает к появлению «горячих пятен». Однако в исследовании, проведенном на 40 собаках, 50% из них были короткошерстными, а 50% – длинношерстными (Schroeder et al., 1996).

Роль стафилококка в образовании «горячих пятен» остается противоречивой. Стафилококк можно выделить с кожного покрова здоровых собак. У собак с аллергией было обнаружено повышенное количество этих микроорганизмов, даже у тех, у которых не было выраженной формы кожного заболевания. Таким образом, аллергия может способствовать появлению «горячих пятен» не только из-за наличия зуда, но также потому, что она создает благоприятную среду для повышенного количества стафилококков, размножающихся на коже. Один из ис-

следователей считает, что «горячие пятна» бывают двух видов в зависимости от гистопатологической картины (Reinke et al., 1987). Первый тип представляет собой поверхностное поражение, при котором бактерии считаются поверхностной патогенной микрофлорой. Вторым является глубоким поражением, при котором главную роль играют коагулаза-положительные виды стафилококка, особенно *Staphylococcus intermedius*. В том же исследовании была доказана значительная предрасположенность молодых собак, в особенности пород золотистый ретривер и сенбернар, к более глубоким формам «горячих пятен». В более позднем исследовании стафилококк был выделен из всех областей поражения до начала местного лечения. В группах под контролем плацебо заболевание было устранено полностью в течение 7 дней без местного антибактериального лечения (Schroeder et al., 1996). Остается неясной роль стафилококка как основной причины появления «горячих пятен».

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Характерным признаком «горячих пятен» в истории болезни является сильный зуд, и это одна из тех ситуаций, в которых владельцы животного обычно правы, заявляя, что «поражение возникло только что». Травмы, которые животное наносит самому себе, способны в считанные минуты вызвать обширные поражения.

Вне зависимости от причины заболевания, большинство «горячих пятен» обладают похожими клиническими признаками. Как правило, они имеют хорошо очерченные границы и представляют собой влажные, эрозивные или изъязвленные, эритематозные и обычно болезненные поражения. Волос на данном участке обычно туслый и покрыт серозными или гнойными экссудативными выделениями. Может быть различное количество чешуйчатых продуктов распада. Для острых поражений характерна отечность, при хронических бывают лихенизированные или покрытые рубцами периферические участки, напоминающие акральные дерматиты.

Чаще всего пиотравматический дерматит возникает в области крестца, промежности, в анальной области и на боковой части морды ниже ушных раковин. Крестец является наиболее распространенным местом, и заболевание там обычно вызывается аллергией на укусы блох. Поражения в области промежности и анальной области обычно связаны с заболеванием анальных пазух. Поражения в области латеральной поверхности шеи могут возникать вследствие заболеваний ушей, атопии или аллергии на компоненты корма.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика обычно производится на основании истории болезни и физического обследования. Часто для постановки диагноза достаточно знать об интенсивности зуда, его локализации и клинических признаках. Вначале делается соскоб кожи и проводится цитологическое

Таблица 1. Причины пиотравматического дерматита

Распространенные причины	Нераспространенные причины
Аллергия – на укусы блох, атопическая, кормовая	Дерматофития
Паразиты – чесотка, <i>Demodex</i>	Реакции на инъекции
Заболевание анальных желез	Реакции на лекарственные препараты
Стрижка и уход	Аутоиммунные заболевания
Глубокая пиодермия	Панникулит
	Васкулит

исследование, чтобы исключить инфекцию *Demodex* и выбрать начальный вариант лечения. При хронических или рецидивирующих случаях проводят посев на наличие грибковых и бактериальных культур, а также биопсию и обследование на наличие аллергии (берут аллергические пробы и проводят элиминационное кормление). Если эти тесты не помогают поставить диагноз, нужно провести лабораторные анализы для выяснения основных иммуно-опосредованных или метаболических проблем.

ЛЕЧЕНИЕ

Средства местного действия

Независимо от причины заболевания и от того, какое средство применяется местно или в системном виде, для начала нужно сбрить шерсть и очистить область поражения. Для бритья или очищения раны могут понадобиться десенсибилизирующий препарат местного действия или седативное средство – вследствие боли и дискомфорта, вызванных поражением. После состригания волоса можно будет увидеть всю протяженность и природу поражения. Автор данной статьи в особенности предпочитает антибактериальный шампунь, содержащий перекись бензоила (Оксидекс, Сульф/Оксидекс, *DVM Pharmaceuticals*; Пиобен, *Allerderm/Virbac*) или хлоргексидин (Хлоргексидерм, *DVM Pharmaceuticals*; Гексаден, *Allerderm/Virbac*; Нолвасан, *Fort Dodge*). Также могут быть эффективными другие отпускаемые без рецепта антибактериальные шампуни, например с хлоридом бензалкония.

После соответствующей стрижки шерсти и промывания пораженного участка необходимо дополнительное местное и в некоторых случаях системное лечение. Нужно избегать герметичных повязок (с мазями и кремами). Желательно применять негерметичные носители (спреи, ополаскиватели, гели и лосьоны), которые способствуют образованию экссудата, препятствуют окклюзии фолликулов и развитию более глубокого фолликулита.

Некоторые практикующие врачи предпочитают в первые 24–48 часов применять вяжущие средства на область поражения. Вяжущие средства преципитируют белки и обычно не проникают глубоко. Эти средства обладают тенденцией высушивать кожу и уменьшать экссудацию. Примерами вяжущих средств являются 5%-ная дубильная кислота, раствор ацетата алюминия (раствор Бурова); Домеборо (*Miles Pharmaceuticals*), растворенный в 1:40 в прохладной воде, 25%-ный раствор нитрата серебра и перманганат калия в 1 : 1000 – 1 : 30 000 растворе. Автор предпочитает Домеборо, так как он лучше всего переносится и не дает окрашивания по сравнению с другими вяжущими средствами.

Наиболее распространенными местными препаратами для лечения «горячих пятен» являются спреи, гели и лосьоны против зуда. Некоторые из них заменяют зуд на другое ощущение, например тепло или холод. Ощущение прохлады обычно уменьшает зуд. Примерами могут служить ментол 0,12–1%, камфора 0,12–1%, тимол 0,5–1% или пузырек со льдом. Другие препараты используются для местной анестезии или десенсибилизации, такие как бензокаин, тетракаин, лидокаин, 1% прамоксин (Релиф, *DVM Pharmaceuticals*; Дермакул, *Allerderm/Virbac*), пероксид бензоила (Оксидекс Гель, *DVM Pharmaceuticals*; Пиобен Гель, *Allerderm/Virbac*) и различные смолы. Эти пре-

параты обладают коротким действием. Для человека считаются эффективными местные антигистаминные препараты, но, по опыту автора, они имеют ограниченную ценность для собак. Имеются сообщения о том, что местное нанесение 2%-ного дифенгидрамина (Гистакальм, *Allerderm/Virbac*) эффективно уменьшает зуд у собак в областях поражения. Коллоидные толокняные ополаскиватели и шампуни также дают местное облегчение против зуда. Наиболее часто применяются Эпи-Сус (*Allerderm/Virbac*) и Авино (*Rydelle*). Эффективными местными препаратами против зуда, связанного с «горячими пятнами», являются глюкокортикоиды. Самым безопасным и очень эффективным является гидрокортизон. 1%-ный гидрокортизон считается довольно безопасным и может применяться в течение длительного времени, не давая местных или системных побочных эффектов. Примерами наиболее распространенных ветеринарных продуктов для животных могут служить КортиСпрей (*DVM Pharmaceuticals*); Дермакул-НС (*Allerderm/Virbac*), PTD-НС (*Veterinary Prescription*), Кортисус (*Allerderm/Virbac*) и КортиКальм (*DVM Pharmaceuticals*).

Местные противомикробные средства можно использовать отдельно или в сочетании с другими ингредиентами. Препараты на спиртовой основе могут оказывать бактерицидное и вяжущее действие, но также могут раздражать изъязвленную поверхность. Наиболее часто применяемым спиртовым препаратом является 2%-ный бензиловый спирт (PTD лосьон, *Veterinary Prescription*). Некоторые из активных средств, упомянутые в разделе шампуней, также имеются в форме геля и раствора и могут применяться при местных поражениях. Примерами могут служить хлоргексидина диацетат или глюконат и 2,5–5%-ный гель перекиси бензоила (Оксидекс, *DVM Pharmaceuticals*; Pyoben, *Allerderm/Virbac*). Одним из старейших противомикробных средств является йод. «Смягченные» виды йода – повидон-йод (Бетадин) и полигидроксидин (Ксенонин) оказывают менее раздражающее и менее окрашивающее действие, чем их предшественники, но обычно не настолько эффективны, как некоторые из других вышеупомянутых антибактериальных средств.

Поверхностно-активные вещества, такие как соединения четвертичного аммония (бензалкония хлорид), являются хорошими антибактериальными средствами широкого спектра действия. В некоторых препаратах данное вещество находится в сочетании со спиртом и 1% гидрокортизоном (PTD-НС, *Veterinary Prescription*).

В продаже имеется много сильнодействующих антибактериальных препаратов местного действия. Автор предпочитает использовать ветеринарный антибиотик местного действия мупироцин (Бактодерм, *Pfizer Animal Health*) из-за его высокой эффективности против коагулаза-положительных стафилококков и проникающей способности при глубокой пиодермии. Другими полезными препаратами являются неомидин, гентамицин, бацитрацин и полимиксин В.

Комбинированные антибиотики и глюкокортикоидные препараты часто дают лучшие результаты и скорейшее излечение. Исследование, в котором производилось сравнение неомидина, преднизолона и неомидин-преднизолона, подтвердило эту точку зрения. Комбинированный препарат давал скорейшее выздоровление (*Schroeder et al., 1996*). Наиболее распространенные ветеринарные

продукты включают тресадерм (*Merial*), гентоцин-спрей местного действия, Панолог и Отомакс. Поскольку эти препараты содержат сильнодействующие глюкокортикоиды, их применение должно быть ограниченным и кратковременным.

Системная терапия

Необходимость системной терапии для «горячих пятен» колеблется от случая к случаю. Многим собакам помогает курс системных антибиотиков, особенно если в областях поражения присутствует глубокий фолликулит. Выбор антибиотиков должен основываться на их доказанной эффективности против *Staphylococcus intermedius*, и их нужно применять по крайней мере 14 дней и еще обычно в течение 7–10 дней после клинического излечения. Автор предпочитает цефалексин 20–30 мг/кг через каждые 12 часов; орметоприм-сульфадиметоксин (Примор, *Roche*), 55 мг/кг в первые 24 часа, а затем 27,5 мг/кг через каждые 24 часа после этого; амоксициллин-клавуланат (Клавамокс, *Pfizer Animal Health*), 15–20 мг/кг через каждые 12 часов и энрофлоксацин (Байтрил, *Bayer*) 5 мг/кг через каждые 24 часа.

Более противоречиво применение системной глюкокортикоидной терапии. Некоторые дерматологи избегают глюкокортикоидов, особенно при глубоком пиротравматическом фолликулите, оспаривая проблему иммуносупрессии. Конечно, если врач решает использовать глюкокортикоиды, следует избегать инъектируемых препаратов пролонгированного действия и для борьбы с зудом применять только кратковременные

курсы преднизона или преднизолона для п/о применения. Препарат в предлагаемой дозе оказывает противовоспалительный эффект (1 мг/кг через каждые 24 часа в течение 3–5 дней).

В конечном итоге выявление, устранение и контроль над предрасполагающими факторами является долговременной целью предупреждения развития «горячих пятен». Владелец животного должен быть в курсе различных вариантов и соответственно производить обработку результатов. И последнее: владелец должен быть предупрежден о будущих поражениях, поскольку обычно это рецидивирующее заболевание. Следует иметь в виду усиление зуда после ухода за животным и купания. Также рекомендуется устранение паразитарных заболеваний и регулярный осмотр ушей и параназальных пазух.

Литература

- Reinke SI, Stannard AA, Ihrke PJ, et al: Histopathologic features of pyotraumatic dermatitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 190:57, 1987. A series of cases describing two different histologic patterns of pyotraumatic dermatitis—a superficial form and a deeper pyotraumatic folliculitis.
- Schroeder H, Swan GE, Berry WL, et al: Efficacy of a topical antimicrobial-anti-inflammatory combination in the treatment of pyotraumatic dermatitis in dogs. *Vet Derm* 7:163, 1996. A prospective study evaluating topical antimicrobial-anti-inflammatory treatment for pyotraumatic dermatitis with clinical lesions, bacterial cultures, histopathological data, and recovery times compared.
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 883. A comprehensive review of pyotraumatic dermatitis.

Акральный дерматит

Джон М. МакДоналд

Дино Брэдли

Акральный дерматит вследствие вылизывания (ALD) является полиэтиологическим заболеванием, характеризующимся чрезмерным, навязчивым вылизыванием различных участков конечностей, что ведет к образованию уплотненных, пролиферативных, изъязвленных бляшек с участками алопеции. Данное заболевание, также называемое *гранулемой и акральным зудящим узелком*, остается одной из наиболее сложных и волнующих проблем как для специалистов, так и для частных практикующих ветеринарных врачей. Одна из наиболее сложных сторон лечения связана с многофакторной этиологией. Хотя наличие стрессов (скука, изолирование в помещении, одиночество и беспокойство, вызванное разлукой с хозяином) может способствовать началу данного заболевания, все же эти причины менее важны, чем другие факторы неизвестной этиологии.

Данное поражение, согласно его определению, локализовано в области конечностей, и равным образом оно

может быть как на грудных, так и на тазовых, причем чаще всего встречается на дорсальной поверхности запястья, пястья, предплюсны или плюсны. Заболевание обычно начинается с незначительного участка кожного поражения и алопеции, которые после упорного вылизывания переходят в более выраженные поражения. Расширение границ поражений может затруднить движения и приводит к изменениям расположенной под ними костной ткани. Данное заболевание наиболее часто встречается у старых (5–12-летних) собак крупных пород (добермана, немецкого дога, золотистого ретривера, лабрадора ретривера, немецкой овчарки и боксера), но бывает и у других пород, включая далматина, английского сеттера, шар-пея и веймаранера.

Развитие ALD вызывается многими причинами. Непрерывное вылизывание пораженных участков ведет к выпадению волоса и образованию эрозии кожи. Воздействие на сенсорные нервные окончания вызывает зуд

данной области, и животное начинает вылизывать пораженный участок, чтобы уменьшить зуд. Так начинается порочный цикл, который ведет к развитию изъязвленного кожного поражения, не заживающего из-за постоянного раздражения вылизыванием. Данное заболевание нужно рассматривать в ряду других дерматологических проблем, при которых *первичное заболевание* осложняется *постоянными факторами*, что приводит к усугублению главной проблемы. Поскольку может быть большое количество одновременных заболеваний и факторов, вызывающих ALD, очевидно, что не существует единого во всех случаях эффективного лечения. Симптоматическая терапия уменьшает непреодолимое стремление животного к вылизыванию, но едва ли устраняет само поражение, особенно в хронических случаях. Хотя традиционные виды лечения, такие как инъекции глюкокортикоидов (триамцинолон или метилпреднизолона ацетат), оказывают противовоспалительное действие, в действительности же они способны усиливать действие бактериальной инфекции, которая присутствует почти всегда. При диагностическом подходе к таким случаям важное место занимает изучение истории болезни и определение основного заболевания, что в действительности является ключом к успешному лечению данной патологии.

ПЕРВИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

Хотя факторы скуки и стресса считаются превалирующими причинами ALD, они менее важны, чем другие *первичные* факторы (таблица 1). Здесь существуют некоторые колебания в отношении развития у разных пород данной патологии. У немецкого дога и доберман часто не бывает явной совместной проблемы или основного заболевания, связанного с ALD. В отличие от этого, у многих других пород первичной причиной непреодолимого вылизывания является аллергия. Вторичный бактериальный фолликулит еще больше усиливает и способствует развитию поражения, в особенности у животных таких пород, как лабрадор-ретривер, золотистый ретривер, немецкая овчарка, шар-пей и далматин. Аллергические заболевания у собак включают атопию, аллергию на компоненты корма и на укусы блох. Данные из истории болезни о раннем начале зуда помогают установить взаимосвязь аллергии с увеличением этих поражений. Аллергия на компоненты корма в большей степени связана с развитием ALD и возникает при резком начале активного самопроизвольного зуда у старых собак (старше 6 лет).

ПОСТОЯННЫЕ ПРИЧИНЫ

Постоянные факторы могут быть столь же важными, как и первичные причины, и если их не исключить, то в конечном итоге это может привести к невозможности искоренения данной проблемы (см. таблицу 1). Одним из наиболее важных факторов является инфекция. Бактериальным началом, наиболее часто получаемым из поражений ALD, является *Staphylococcus intermedius*. Инфекция начинается в виде участка фолликулита и прогрессирует дальше в фурункулез. При гистологической и микробиологической оценке поражений ALD почти всегда выявляются клетки, пораженные бактериальной культурой. Устранение бактериальной инфекции необходимо вклю-

чить в протокол лечения. Несмотря на отсутствие экссудации, при высевании культуры, полученной асептическим путем, почти всегда выявляется стафилококковая культура, а в хронических случаях обнаруживаются грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Escherichia coli* spp).

Установлено, что вылизывание и расчесывание усиливают симптомы раздражения и зуда. Потенциальная причина этого заключается в том, что выделение эндорфинов как следствие хронического вылизывания вызывает повторение данного действия. Независимо от механизмов, лежащих в основе этого явления, такое хроническое вылизывание может явиться препятствием в виде постоянного фактора, который мешает устранению проблемы даже при ликвидации первичного и других постоянных факторов. Таким образом, многие случаи ALD включают как основные факторы и последующие раздражающие факторы. Если проблема не представляет сложности, как, например, психогенные или навязчивые состояния, лечение психотропными препаратами продемонстрирует большую эффективность, чем при общепринятом лечении.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Одной из распространенных причин неудачного лечения ALD является неспособность выделить первичные или постоянные факторы. Связанные же и лежащие в основе данной проблемы факторы часто не принимаются во внимание. Врач назначает обычное местное или системное лечение, не разобравшись во взаимосвязях развития болезни и ее дальнейшего прогрессирования. Хотя ALD можно считать психогенным явлением, в диагностических целях нужно провести анализы, исключающие основные причины хронического вылизывания и самотравматизации. Первичная оценка фокальных или многоочаговых поражений должна включать подтверждение данных об их локализации и величины. Для определения размеров и формы поражения можно воспользоваться циркулем. Для контролирования величины поражения удобно использовать ацетатную пленку или целлофановую кухонную оберточную бумагу и несмываемый фломастер. Полученную запись можно оставить для сравнения в течение всего процесса лечения. Необходимо провести гематологические исследования (клинический и биохимический анализы), анализ мочи, провести соскобы кожи и выполнить культивирование на дерматофиты. Выявление наличия основного заболевания должно повлиять на направление диагностики и лечения конкретной патологии животного. Наличие в истории болезни случаев аллергии

Таблица 1. Первичные и постоянные причины акрального дерматита вследствие вылизывания

Первичные причины	Постоянные причины
Аллергический дерматит	Бактериальная инфекция
Артропатия	Остеомиелит
Инородные тела	Кератиновые инородные тела
Нейропатия	Периостит
Травмы	Вторичный артрит
Неоплазия	Поведение, приобретенное в результате обучения
Микотические инфекции	
Паразитоз (например, чесотка)	
Психогенные факторы	

должно направить лечащего врача на выявление аллергена, вызвавшего заболевание.

Кожная биопсия

Результаты биопсии поражений, вызванных ALD, вызывает противоречие у некоторых дерматологов, несмотря на то, что она считается частью нашего диагностического обследования. Это наиболее целесообразный способ исключить неоплазию или грибковое поражение, имеющие аналогичные кожные проявления. Опухоли тучных клеток, гистиоцитомы и плоскоклеточный рак являются примерами опухолей, которые возникают при навязчивом вылизывании какой-либо области. Кроме того, эта процедура позволяет исключить все бактериальные заболевания, включая поверхностные кератинофильные грибки (дерматофития), глубокие микозы (бластомикоз) и споротрихоз. Биопсийный материал можно также направить на микробиологический анализ (выделение бактериальных или грибковых культур и тест на чувствительность к антибиотикам). Обычно по пробам биопсии делают мазки-отпечатки, чтобы исключить неоплазию.

Рентгенографическое исследование

При первичной диагностике, в зависимости от хронического течения болезни и прогрессирования поражений, можно провести рентгенографическое обследование. Данное исследование определено показано при хронических и обширных поражениях или при наличии вызвавшей их артропатии. Рентгенография очень помогает в прогнозе развития болезни. Заболевания, при которых на рентгеновских снимках видно обширное поражение костной ткани, едва ли будут иметь благоприятный прогноз.

Биопсия тонкой иглой и цитологические исследования

Аспирация материала тонкой иглой должна проводиться на начальной стадии диагностического обследования при отсутствии проб биопсии. Это позволяет рано диагностировать кожную неоплазию, хотя отсутствие данных не исключает ее наличие. Цитологическое исследование проб, полученных из обычного ALD-поражения, показывает малое количество клеток помимо имеющихся воспалительных клеток. Мазки-отпечатки поверхностного экссудата содержат много различных бактерий и лейкоцитов, что говорит о колонизации оппортунистических микроорганизмов в изъязвленном поражении.

Бактериальное культивирование и определение чувствительности к антибиотикам

В диагностическом исследовании часто проводят бактериальный посев материала из пораженного участка, но для получения надежных результатов пробу нужно проводить дерматомом в асептических условиях. Шести-миллиметровые пробы, полученные при помощи дерматомы, доставляются в микробиологическую лабораторию для мацерации, инокуляции и идентификации микроорганизмов. Нужно использовать промежуточную питательную среду, если пробы невозможно сразу доставить в лабораторию. Среда Стюарта, имеющаяся в продаже, подходит для данной цели. Идентификация микроорганизмов при помощи бактериального посева на питательную среду помогает при хроническом поражении, осо-

бенно при наличии грамотрицательных микроорганизмов. Посев культуры из поверхностного поражения мало помогает при диагностике как для подбора антибиотиков, так и для понимания взаимосвязи постоянных факторов. Некоторые врачи используют культуральный тест для взятия пробы с дефекта, оставленного дерматомом, но по нашему опыту данный метод не надежен для идентификации основных микроорганизмов.

Электродиагностическое исследование

Электродиагностическое исследование состоит в электромиографии и измерении мотосенсорной скорости проводимости нервов для исключения наличия нейропатии или повреждения нервных корешков. Результаты этих исследований не имеют общего значения, за исключением ситуаций, при которых в результате автомобильного наезда и других видов травм может произойти периферическая нейропатия.

Аллергические пробы

Аллергические пробы считаются частью диагностического исследования, если по данным истории болезни и клиническим симптомам у собак есть подозрение на атопию. Для идентификации аллергенов с целью назначения антигенной терапии желательно провести интрадермальные аллергические пробы или аллергические пробы *in vitro*. Хотя это и не возымеет немедленного действия на активное поражение, но может оказать помощь в предупреждении новых поражений. Интрадермальную аллергическую пробу нужно отложить, если проводится повторный курс инъекций глюкокортикоидов внутрь поражения. Безусловно, при преобладании постоянных факторов лечение первичного заболевания может не оказать эффективного действия. Животным с предполагаемой аллергией на компоненты корма обычно проводят пробы на пищевые аллергены, особенно собакам пород золотистый ретривер, лабрадор ретривер, шар-пей, далматин и немецкая овчарка.

ЛЕЧЕНИЕ

При ALD не существует одного протокола лечения. Важное значение для устранения первичного заболевания имеют его идентификация и специфическое лечение. Хронические поражения, не реагирующие на лечение, имеют крайне неблагоприятный диагностический прогноз. На начальной стадии любого лечения необходимо предупреждать вылизывание кожи с помощью механических приспособлений. Повязки имеют ограниченную ценность, поскольку собака их быстро снимает, но в некоторых случаях они оказывают полезное действие. Сочетание металлического намордника с повязкой хорошо помогает для предупреждения постоянного вылизывания. Не менее эффективен и «елизаветинский» воротник, несмотря на отрицательное отношение к ним многих владельцев и их питомцев. Альтернативой «елизаветинскому» воротнику может служить пластиковое ведро без дна. Его можно продеть через голову животного и прикрепить к ошейнику. Некоторые владельцы домашних животных и ветеринарные врачи используют модифицированные трубки из поливинилхлорида, позволяющие закрыть область поражения и обеспечить достаточное количество воздуха через перфорации, чтобы не вызвать дерматит.

Важное значение имеет периодическое обследование для определения реакции на лечение. Мы настоятельно рекомендуем проводить измерения и записывать изменения размеров фокальных поражений, чтобы можно было проследить за их развитием.

Антибиотики

Антибиотики являются одним из наиболее важных приемов лечения ALD. Эти препараты должны применяться системно, и для лечения может потребоваться длительный период (от 4 до 6 месяцев). Выбор антибиотиков должен основываться как на определении микроорганов посредством культивирования на питательной среде, так и подтитровкой их чувствительности к антибиотикам. Обычно применяемые цефалоспорины помогают лучше, чем другие антибиотики, например цефалексин (Кефлекс, *Lilly*), 30 мг/кг п/о через каждые 12 часов или сульфадиметоксин/орметоприм (Примор, *Pfizer*), 26 мг/кг в первый день, а затем 25 мг/кг ежедневно 1 раз в день. Энрофлоксацин (Байтрил, *Bayer*) в дозе 5 мг/кг ежедневно 1 раз в день также помогает, особенно при наличии грамотрицательных микроорганизмов. Лечение животного должно проводиться еще в течение 3–4 недель после регрессии поражения. Поддерживающая антибиотикотерапия может потребоваться в случае неполного устранения поражения или при рецидиве поражения после завершения курса лечения. В некоторых случаях с успехом применяется импульсная терапия, при которой между введением антибиотиков существуют интервалы в несколько дней без применения препаратов.

Лечение аллергических заболеваний

Когда одним из первичных факторов у собак считается атопия, следует подумать об антигенной терапии. При хронических инфекционных поражениях цель лечения состоит в уменьшении дозы системных глюкокортикоидов, и антигенная терапия помогает выполнению этой цели. При любом аллергическом заболевании необходимо в качестве оптимального лечения избегать воздействия аллергена, но в практическом смысле дело ограничивается аллергией на корм или на укусы блох. При ALD, преимущественно локализуемся в области задних конечностей с поражениями выше области таза, надо установить, нет ли аллергии на укусы блох, и проводить противопаразитарную обработку независимо от количества паразитов. Больше всего помогают при данном виде лечения такие препараты, как имидаклоприд и фипронил. Для определения оптимального питания животных с кормовой аллергией или непереносимостью определенного вида корма нужно провести исследование кормов и отследить появление симптомов аллергии на компоненты корма. Владелец животных нужно предупредить о последствиях нарушения правил кормления предписанным кормом.

Хирургия или криотерапия

Хирургическое вмешательство часто связано с послеоперационными осложнениями и неполным устранением заболевания. Эта крайняя мера показана в случае определения артропатии там, где можно использовать артродез для стабильности суставов и уменьшения боли. Ино-

родные тела также удаляют хирургическим путем. Хирургическое иссечение поражения не предупреждает рецидива заболевания. Нужно устранить основное заболевание.

Лучевая терапия

Лучевая терапия при лечении ALD оказывает переменный эффект. При явно выраженных поражениях на начальной стадии с минимальным фиброзом и воспалением лучевая терапия лучше помогает, в то время как в случае обширных хронических поражений, захватывающих костную ткань, она не дает положительного результата. Факторы стоимости и ограниченного количества лечебных центров делают лучевую терапию непрактичной в большинстве случаев, кроме тех, когда основное поражение представляет собой радиочувствительную опухоль, которую трудно удалить хирургическим путем.

Местное противозудовое и противовоспалительное лечение

По нашему опыту, изолированное применение местных противовоспалительных препаратов в большинстве случаев имеет ограниченное действие. Их можно выписать после первоначального прекращения воспалительных явлений в результате лечения антибиотиками. Для этой цели имеются различные препараты, в том числе трезадерм (*Merck Ag Vet*), отомакс (*Schering Plough Animal Health*) или сочетание таких препаратов, как синотик и банамин. Последнее предпочтительнее, и для приготовления препарата 3 мл банамина (флуниксин меглумин, *Schering Plough*) помещают во флакон с синотиком (*Syntex*), и полученный состав наносится на область поражения ежедневно, 2 раза в день в течение 30 дней. В некоторых случаях помогает капсаицин (Зострикс, *GenDerm*). Данное соединение является ингибитором вещества P, которое применяется в виде мази при артралгии и миалгии у людей. Нанесение ее на область поражения и вокруг него позволяет снизить ощущение зуда, но мазь нужно применять систематически 3–4 раза в день. Данный препарат в настоящее время отпускается без рецепта. Его выпускают в виде 0,025% и 0,075% мази. Более концентрированная формула (Долорак, *GenDerm*) содержит 0,25% капсаицина. Мы применяли его в сочетании с антибиотиком мупироцином (Бактодерм, *Pfizer*) в смеси 1:1, которую наносили 3 раза в день. Смесь горького яблока (2 части) и жидкой мази Heet (*Whitehall*) (1 часть) часто применяют в качестве местного противозудного препарата. Heet содержит капсаицин (0,025%), метилсалицилат (15%) и камфору (36%) и обладает активностью, аналогичной активности непатентованного капсаицина или зострикса (*GenDerm*). Необходим значительный пробный период (от 4 до 6 недель) для оценки эффективности препаратов местного действия. Следует подчеркнуть, что данный вид лечения сам по себе оказывает незначительное влияние на хронические поражения. Направленное действие на первичные и постоянные факторы имеет первостепенное значение для устранения этих поражений.

Инъекции внутрь поражения

Инъекции глюкокортикоидов внутрь поражения не рекомендуются, особенно на ранней стадии лечения заболевания, поскольку преобладающее большинство пора-

жений вызваны *Staphylococcus spp.* и, возможно, грамотрицательными микроорганизмами. Многие острые поражения при развитии инфекции переходят в хроническую форму. Острые поражения нужно лечить антибиотиками, перед тем как применить стероидную терапию внутрь поражения. Противовоспалительные препараты местного действия гораздо более консервативны, и их лучше применять вместо стероидной терапии внутрь поражения. У нас были случаи, требовавшие длительной терапии антибиотиками (> 13 месяцев), при которых для лечения поражения применялись глюкокортикоиды. Следует отказаться от стероидных инъекций внутрь поражения, по крайней мере до полной оценки данного случая и окончания курса лечения антибиотиками.

АКРАЛЬНЫЙ ДЕРМАТИТ И НАВЯЗЧИВО-КОМПУЛЬСИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Существует много сходных черт между неконтролируемым вылизыванием у собак, страдающих ALD, и неуправляемыми действиями людей, страдающих навязчиво-компульсивными состояниями (OCD). Это состояние у людей характеризуется повторяющимися, упорными мыслями или импульсами (навязчивыми идеями) или повторяющимся, ненужным поведением (компульсивными побуждениями). OCD, которые проявляются в хроническом выдергивании волос (трихотилломания), мытье рук, обкусывании ногтей, считаются гиперболизацией естественных привычек. Некоторые считают, что ALD является проявлением гиперболизированных привычек у животных.

Исследование этиологии OCD показывает, что у данных пациентов наблюдается нарушение проводящих путей, которые соединяют лобные доли коры головного мозга с базальными ядрами. Лобные доли мозга способствуют рассудительности и выработке оценочных суждений, а базальные ядра служат ретрансляционной станцией для планирования и осуществления движений. Предполагается, что в хвостатом ядре, фрагменте базального ядра, отсутствует фильтрация сообщений из лобных долей в остальную часть мозга.

В биохимическом отношении уровень серотонина непосредственно связан с наличием навязчивых состояний. Серотонин представляет собой нейромодулятор, принимающий участие в сенсорном восприятии, эмоциях, возбуждении и когнитивных способностях. Волокна, выделяющие серотонин, распределены по центральной нервной системе и оказывают влияние на циклы сна, половое влечение, температуру тела, аппетит, дыхание, сердечно-сосудистую деятельность, настроение и агрессивность.

При еде серотонин (5-гидрокситриптами́н [5-HT]) образуется из аминокислоты L-триптофан после того, как она достигает нейронов, выделяющих серотонин, в головном мозге. После синтеза серотонин локализуется внутри пузырьков на пресинаптических окончаниях. Потенциал действия на пресинаптическом окончании способствует выделению серотонина в синаптическую щель, обеспечивая его связь с особыми рецепторами постсинаптического нейрона. Затем серотонин удаляется с участка связывания и переносится назад к пресинаптическому окончанию, где происходит его повторное использование или расщепление в первичный метаболит – 5-гидроксининдолилуксусную кислоту.

Экспериментальным путем было доказано, что главная функция системы серотонина в головном мозге заключается в облегчении тонизирующей двигательной активности и подавлении обработки сенсорных данных. У пациентов с OCD было обнаружено, что серотонин обладает низкой нейронной активностью, которая ведет к нарушению этих функций. Считается, что повторяющаяся двигательная активность пациента с OCD ведет к увеличению нейронной активности серотонина. Эти повторяющиеся действия служат средством самолечения. У собак гиперболизированная привычка по уходу за собой позволяет предположить, что постоянное вылизывание шерсти при ALD ведет также к увеличению нейронной активности серотонина.

Терапия с использованием препаратов, изменяющих неврологическую активность

Клинические исследования показали, что некоторые медикаментозные средства, эффективные при лечении OCD у людей, равным образом оказывают положительное действие при лечении собак с ALD. С наибольшим успехом применяются трициклические антидепрессанты (TCA) и селективные ингибиторы повторного захвата серотонина (SSRI), которые оказывают действие на нейротрансмиссию серотонина в центральной нервной системе. Специфический механизм действия основывается на предупреждении удаления серотонина из синаптической щели, приводя к увеличению функциональной активности серотонина. TCA блокируют повторное усвоение норэпинефрина и 5-HT при помощи их пресинаптических окончаний. Побочные реакции у людей включают кардиотоксичность, ведущую к аритмии и блокаде сердца или токсичности центральной нервной системы. SSRI имеют более специфический образ действия, блокируя повторное усвоение 5-HT пресинаптическими окончаниями. Благодаря этому устраняются многие побочные эффекты, отмеченные при использовании TCA.

Было доказано, что кломипрамин (Анафранил, *Ciba-Geigy*), TCA, назначаемый перорально в дозе 1–3 мг/кг ежедневно 1 раз в день, в некоторой степени помогает при лечении ALD у собак. Учитывая временные побочные эффекты препарата, проявляющиеся рвотой и диареей, для лечения собак рекомендуется назначать его п/о в дозе 1 мг/кг в течение 3 дней лечения с постепенным увеличением дозы на основании клинической реакции. Для лечения ALD также эффективно применяется SSRI флуоксетина гидрохлорид (Прозак, *Dista Products*) в дозе 1 мг/кг п/о ежедневно 1 раз в день. В настоящее время имеются и другие SSRI, применяемые для лечения OCD у людей: это пароксетина гидрохлорид (Паксил, *SmithKline Beecham Pharmaceuticals*) и флувоксамина малеат (Лювокс, *Solvay Pharmaceuticals*). При лечении ALD применяется гидрокодон. Дозировка меняется в зависимости от ответной реакции и переносимости препарата. Обычная доза составляет 5 мг/20 кг веса тела ежедневно, а также 10 мг/20 кг веса тела ежедневно три раза в день.

Эти препараты также эффективны при лечении ALD у собак, но нет данных по оценке их клинического применения от данного конкретного заболевания. Во всяком случае, должно пройти по крайней мере 4–5 недель, прежде чем произойдут какие-либо изменения в навязчивых привычках животного.

Литература

- Brignac MM: Hydrocodone treatment of acral lick dermatitis. Proceedings of the 2nd World Congress of Veterinary Dermatology, Montreal, Canada, May 13-16, 1992. Columbus: Ohio State University. 2:50, 1992. *Reference relating to the treatment of acral lick dermatitis with hydrocodone in the dog.*
- Goldberger E, Rapoport JL: Canine acral lick dermatitis: Response to the antiobsessional drug clomipramine. J Am Anim Hosp Assoc 27:179, 1991. *Response of acral lick dermatitis to treatment with clomipramine.*
- Jacobs BL: Serotonin, motor activity and depression-related disorders. Am Scientist 82:456, 1994. *Review of relationship between serotonin and depression-related disorders, including OCD.*
- Luescher UA, McKeown DB, Halip J: Stereotypic or obsessive-compulsive disorders in dogs and cats. Vet Clin North Am 21:401, 1991. *Review of OCD in small animal medicine.*
- Marder AR: Psychotropic drugs and behavioral therapy. Vet Clin North Am 21:329, 1991. *Review of psychogenic therapy in small animal medicine.*
- Rapoport JL, Rylord DH, Kriete M: Drag treatment of canine acral lick dermatitis: An animal model of obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 49:517, 1992. *Description of canine acral lick dermatitis as an animal model for OCD in humans.*
- Rivers B, Walter PA, McKeever PJ: Treatment of canine acral lick dermatitis with radiation therapy: 17 cases (1979-1991). J Am Anim Hosp Assoc 29:542, 1993. *Report of a study using radiation therapy for the treatment of acral lick dermatitis in 17 dogs.*
- Scott DW, Walton DK: Clinical evaluation of a topical treatment for canine acral lick dermatitis. J Am Anim Hosp. Assoc 20:565, 1984. *Report of the use of Synotic and Banamine therapy in canine acral lick dermatitis.*
- Shanley K, Overall K: Psychogenic dermatoses. In: Kirk RW, Bonagura JD (eds): Current Veterinary Therapy XI. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 552-558. *Review of psychogenic dermatoses including acral lick dermatitis and mechanisms relating to perpetuation of the problem through learned behavior.*
- Shoulberg N: The efficacy of fluoxetine (Prozac) in the treatment of acral lick and allergic inhalant dermatitis in canines. Proceedings of the annual members meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology and the American College of Veterinary Dermatology, Scottsdale, AZ, April 28-May 1. 6:31, 1991. *Report of the efficacy of fluoxetine in the treatment of acral lick dermatitis.*
- White SD: Naltrexone for treatment of acral lick dermatitis in dogs. J Am Vet Med Assoc 196:1073, 1990. *Report of the effect of naltrexone in the treatment of ALD in the dog.*

Лечение лекарственного дерматита

КЕННЕТ В. МЕЙСОН

Лекарственный дерматит встречается редко, является трудно предсказуемым и обладает определенной опасностью в клинической практике. Врач должен проявлять осторожность по поводу побочного действия прописываемых лекарственных препаратов. Лекарственный дерматит может напоминать любой из видов дерматоза. Механизм дерматоза, вызванного лекарственными препаратами, может быть неиммунологического или иммунологического характера, но в настоящее время наши знания в этой области незначительны. *Неиммунологические реакции* бывают предсказуемыми, их токсикологическое проявление зависит от дозы, и они обычно приводятся в справочных источниках (аннотациях). *Иммунологические механизмы* непредсказуемы и зависят от таких факторов, как функциональная активность препарата, вызвавшего аллергическую реакцию, возможная генетическая восприимчивость организма-хозяина реагировать таким образом, функциональная активность данного препарата взаимодействовать с другими препаратами или протеинами хозяина и некоторые другие не точно установленные факторы.

Лекарственный дерматит может классифицироваться по-разному в зависимости от клинических и гистопатологических характеристик. Для лечащего врача наибольшую помощь оказывает классификация, основанная на клинических характеристиках. Критерии для диагностики лекарственного дерматита заключаются в следующем.

- Данные о воздействии препарата в истории болезни.

- Клинические признаки, которые связаны с высыпаниями после применения лекарственного препарата и не объясняются никаким другим путем.
- Данные биопсии с гистопатологическими характеристиками, указывающими на лекарственный дерматит.
- Исчезновение клинических признаков после прекращения применения препарата.
- Отрицательные симптомы при сочетании с другими лекарственными препаратами.
- Нужно взвесить значение и необходимость применения препарата (вызывающего лекарственную аллергию) с жизненно важными показаниями. Необходимость использования такого препарата (при отсутствии достойного аналога) требует специального рассмотрения.

Врач должен настойчиво искать возможную причину воздействия лекарственного препарата. Следует помнить, что такие реакции могут также давать консерванты, медикаментозные средства, пищевые наполнители, красители и стабилизаторы, использующиеся в приготовлении лекарственных препаратов, кормовых продуктов и косметики. Врач должен иметь в виду, что многие различные препараты имеют сходные структурные характеристики или продукты обмена; это потенциально похожие антигены.

Все виды применения препаратов, в том числе системное (парентеральное или пероральное) и местное

(мази, шампуни и ополаскиватели), можно рассматривать как причину предполагаемого лекарственного дерматита. Любой препарат может давать разнообразные клинические проявления, и наоборот — конкретное проявление может быть следствием многих различных препаратов. Один препарат редко вызывает стереотипную реакцию, хотя есть некоторые известные примеры, например флуцитозин, который вызывает зуд.

ЗУД, АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК С КРАПИВНИЦЕЙ И АНАФИЛАКСИЯ

Зуд, ангионевротический отек с крапивницей и анафилаксия отнесены к одной группе, поскольку их иммунопатогенез в основном относится к повышенной чувствительности типа I и иногда к типу II (таблица 1). Кроме того, существует возможность перехода зуда в крапивницу, а затем в анафилаксию. Однако, каждый признак может иметь место отдельно от других или в сочетанном проявлении.

Обычно при зуде и многих проявлениях крапивницы прогноз благоприятный. Более тяжелые последствия имеют ангионевротические реакции, поражающие дыхательные пути и вызывающие симптомы удушья. Для борьбы с одним лишь зудом часто бывает достаточно прекращения приема лекарства и антигистаминных препаратов; при крапивнице и ангионевротическом отеке для устранения симптомов требуются глюкокортикоиды. Анафилаксия является тяжелым заболеванием и при аллергической реакции на препараты может приводить к фатальному исходу. Наиболее часто причиной таких аллергических реакций являются ксеногенные продукты крови, и предрасположенность к появлению аллергической реакции может присутствовать до воздействия препарата. Клинические признаки возникают вскоре после приема препарата и вначале носят внезапный характер. Коллапсу и шоку обычно предшествует рвота, непроизвольные мочеиспускание и дефекация. Если срочно не принять меры, развиваются многочисленные повреждения органов и смерть. Прежде всего нужно отменить все подозреваемые медикаментозные средства, назначить оксигенотерапию, инфузионную терапию с антигистаминными препаратами и глюкокортикоидами и ввести эпинефрин. Нужно следить за цветом слизистой оболочки, показателями кровяного давления и частотой сердечных сокращений и производить внутривенное введение эпинефрина. Если внутривенное введение эпинефрина невозможно, а кислород подается через эндотрахеальную трубку, эпинефрин может вводиться капельно по эндотрахеальной трубке или внутрисердечно. Необходимо тщательное постоянное наблюдение в течение многих часов, однако основные признаки улучшения заметны через 1–3 часа. Постоянное введение большого количества растворов при одновременном контроле за выделением мочи хорошо помогает, но при отсутствии признаков легочного отека. Необходимо сделать биохимический анализ сыворотки крови и газовый состав крови и подобрать соответствующее лечение. В качестве осложнения может возникать диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, и ее развитие можно подозревать у животных с признаками кровавой диареи, возникающей вскоре после острого кризиса.

Таблица 1. Клинические признаки при лекарственном дерматите и препараты, его вызывающие

Клиническое проявление	Препараты, вызывающие дерматит
Зуд	Аллергические иммунотерапевтические вакцины, многочисленные лекарственные препараты (системные и местные), шампуни (на основе перекиси бензила, дегтя и трав), с флуцитозином, пиретроидные растворы и спреи
Ангионевротический отек и крапивница	Биологические (вакцины, продукты крови, бактерины и т. д.) Антибиотики (пенициллин, сульфонамиды, тетрациклин и т. д.) Противопаразитарные препараты (амитразин, левамизол, ивермектин) Барбитураты, контрастные вещества, флуцитозин, амфотерицин В, шампуни, перекись бензила
Макулопапулезная сыпь	Антибиотики, шампуни (на основе цитрусовых, трав, дегтя, перекиси бензила), левамизол
Эритродермия (экзофолитивная)	Шампуни (на основе трав, цитрусовых, дегтя и перекиси бензоила), растворы для купания (с травами и противопаразитарными препаратами), антибиотики
Везикуло-буллезные поражения	Триамцинолон, антибиотики (пенициллин, сульфонамиды, тетрациклин), противопаразитарные средства (левамизол, диэтилкарбамазин), циметидин, ауриотиоглюкоза, тироксин, противосудорожные препараты
Эпидермальный некроз	Антибиотики (цефалексин, триметоприм-сульфадиазин, пенициллин, гризеофульвин), 5-флуцитозин, ауриотиоглюкоза, антисера, D-лимонен, левамизол, травяные шампуни против блох
Реакции на инъекции	Пролонгированные глюкокортикоиды и прогестагены, вакцины (против бешенства, чумы собак, гепатита и дерматофитии), антибиотики и антигельминтики (празиквантел)
Пурпура	Азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид; антибиотики (пенициллин, сульфонамиды, тетрациклин), левамизол, ауриотиоглюкоза, эстрогены, аналоги витамина К (передозировка)

МАКУЛОПАПУЛЕЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

Для многих дерматозов характерны макулопапулезные поражения. Эти поражения можно не заметить среди шерстного покрова. Обычно их обнаруживают на шерстной вентральной стороне живота или после стрижки. Поражения обычно распространяются на область туловища и бывают симметричными. Периодически отмечается зуд.

Поражения часто устраняются самостоятельно и редко приводят к серьезным нарушениям. При наличии кожно-слизистой депигментации, везикул или изъязвлений следует предположить более выраженную форму полиморфной эритемы, вызванной лекарственными препаратами (см. далее статью о везикулярной буллезной сыпи).

Главная проблема, стоящая перед врачом при наличии макулопапулезной сыпи, вызванной лекарственными препаратами, состоит в дифференциации поражений от пурпуры. При последней прогноз менее благоприятный и требуется совсем иное лечение. Для дифференциации скорее требуются клинические профессиональные, чем специфические анализы. Можно произвести диаскопию, прижав к месту поражения предметное стекло. При побледнении кожи эритема является следствием расширения сосудов. При отсутствии такового поражение мо-

жет быть следствием кровоизлияния. Наличие носового кровотечения или кровоточивости десен также может говорить о нарушении свертываемости и таким образом свидетельствует о наличии пурпуры.

После того, как врач будет убежден в отсутствии возможных серьезных последствий, он отменяет все лекарственные препараты, а при наличии зуда по необходимости назначает антигистаминные препараты и преднизолон в средних дозах (0,5–1,0 мг/кг). По мнению автора данной статьи, преднизолон следует давать только в тех случаях, когда у животного поражения становятся выраженными, поскольку глюкокортикоиды маскируют другие возможные причины возникновения лекарственного дерматита. Через 5–7 дней зоны поражения подсыхают, покрываются коркой и полностью исчезают через 14 дней после прекращения действия аллергена. Гипопигментированные или гиперпигментированные пятна остаются в течение нескольких недель после этого и не всегда свидетельствуют о продолжении активного патологического процесса.

ЭРИТРОДЕРМИЯ

Эритродермия представляет собой распространенное диффузное покраснение кожи, сопровождаемое различными степенями эксфолиации, которая возникает через неделю после начала эритродермии. Прикосновение к коже часто бывает болезненным. Полезно провести диаскопию описанным ранее способом для подтверждения того, что эритема является следствием расширения сосудов. У больных животных часто отмечаются слабые или умеренные системные признаки гипер- или гипотермии, угнетения и общей раздражительности, вероятно, из-за болезненности кожи. Можно предположить наличие лекарственной эритродермии, если поражение возникает внезапно после лечения заболевания, для которого не характерна эритродермия. Другими причинами эритродермии являются аллергия, вызванная условиями среды, и аллергия на компоненты корма, генерализованная поверхностная инфекция *Malassezia* и *Staphylococcus* и кожная эпителиотрофическая лимфома. Эритродермия может быть кожным проявлением внутреннего злокачественного патологического процесса. Биопсия имеет смысл только при диагностике каких-либо других причин диффузной эритемы.

Эритродермия наиболее часто возникает после применения шампуня и противопаразитарных растворов; может быть вызвана применением системных препаратов. При установлении лекарственного препарата в качестве причины заболевания и при отмене его многие случаи эритродермии проходят, не вызывая тяжелых последствий. Эритема обычно проходит в течение 7 дней, а диффузное шелушение может продолжаться еще 2–3 недели и часто сопровождается выраженной потерей шерстного покрова с последующим его восстановлением.

ВЕЗИКУЛО-БУЛЛЕЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

При многих аутоиммунных и иммуно-опосредованных заболеваниях наблюдаются везикуло-буллезные поражения кожного покрова. Большинство из этих серьезных заболеваний встречаются редко. При такого рода поражениях всегда следует подумать о вызвавшем его лекарственном препарате, несмотря на то, что данное поражение

может быть характерным для аутоиммунного кожного заболевания. Дерматит наподобие листовидной пузырчатки вызывается применением антибиотиков типа пенициллина, диэтилкарбамизина и циметидина. Буллезный пемфигоид наблюдался после инъекций триамцинолона.

При наличии везикуло-буллезных поражений после лекарственной терапии у животных вначале берут соответствующие пробы для диагностических анализов (например биопсия), после чего отменяют все лекарственные препараты, и в ожидании результатов анализов пациентам обеспечивают поддерживающую терапию. По возможности надо избегать иммуносупрессивной терапии, так как она может скрывать улучшение после прекращения применения препарата. Длительная иммуносупрессивная терапия оказывается необязательной, если причиной поражения кожи являются лекарственные препараты. Автор встречал везикуло-буллезные поражения (характерные для язвенного дерматита колли), при которых помогала элиминационная диета, состоящая из мяса с рисом. При этом заболевание длилось 3 месяца, преднизолон и азатиоприн не вызывали заметного улучшения, а после изменения в питании клинические признаки данной патологии полностью исчезли.

Прогноз и лечение везикуло-буллезного лекарственного дерматита различны. При единичном поражении участка кожи, так же как и при стойком лекарственном дерматите – обычно в области мошонки – прогноз бывает благоприятным. Поражения часто проходят через 2 недели после прекращения применения препарата. При поражении всего тела или обширных поражениях кожного покрова ситуация совсем другая. Так может быть при токсическом эпидермальном некрозе или обширной мультиформной эритеме, при которых существует высокая вероятность летального исхода.

При малой лекарственной полиморфной эритеме на теле и в области кожно-слизистой каймы может быть различное количество изъязвленных и округлых поражений; однако анемия, тромбоцитопения и некроз печени встречаются редко. Поэтому необходимо провести соответствующее гематологическое и биохимическое обследование крови. Лечение заключается в немедленном прекращении введения препарата и соответствующем лечении анемии и тромбоцитопении с помощью переливания крови и назначением высоких доз глюкокортикоидов. При поражении больших участков кожи назначается поддерживающая терапия как при тяжелом эпидермальном некрозе, описанном ниже.

ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЗ

Лекарственный эпидермальный некроз во многом сходен с везикуло-буллезным лекарственным дерматитом. Эти заболевания в состоянии отличить друг от друга только опытный врач и дерматолог, и даже в этом случае мнение специалистов не всегда бывает единым.

Поверхностный гнойный некротический дерматит шнауцеров возникает после применения шампуней против блох и шампуней с дегтем. Поражения развиваются в течение 5 дней после применения препарата. Способ применения (вымыто все животное) приводит к выраженному и генерализованному поражению. У собак наблюдается лихорадка, боль, присоединяется вторичная инфекция. В большинстве случаев помогает инфузион-

ная терапия, антибиотики и кортикостероиды. Можно несколько раз вымыть собаку прохладной водой, хотя бы вначале для того, чтобы смыть остатки шампуня.

Лекарственная обширная полиморфная эритема является тяжелой формой описанного ранее заболевания (в разделах макулопапулезных и везикуло-буллезных поражений), но с интенсивным эпидермальным некрозом, при котором поражения возникают в области кожно-слизистой каймы. Множественные поражения разной величины могут сливаться друг с другом, приводя к деэпителизации кожного покрова с обнажением дермы. Животные испытывают боль, возникает системное поражение организма, в некоторых случаях развивается анемия, гипопротейнемия, тромбоцитопения, иногда нарушается функция печени и почек. Осложнения могут проявляться формированием рубцов в области век, ануса и вульвы, что ведет к деформациям и обструкции.

Во многих случаях, при отсутствии обширных поражений, состояние нормализуется на фоне поддерживающего лечения с применением антибиотиков и инфузионной терапии, а также заместительной терапии продуктами крови. Важной чертой полиморфной эритемы является то, что больные животные могут жить долгое время с поражениями кожи, независимо от их величины, поэтому времени обычно достаточно, чтобы поставить диагноз, отменить препараты и назначить поддерживающее лечение до излечения поражений и устранения симптомов заболевания.

Токсический эпидермальный некролиз является редким, внезапно возникающим заболеванием, одной из причин которого являются лекарственные препараты. Вначале может появиться эритема, но этот симптом часто оказывается скрытым под шерстным покровом. Со временем при малейшей травме кожи возникает обширное эпидермальное отторжение зоны некроза. У животных отмечается выраженная болевая реакция, может быть шок, наблюдаются побледнение слизистых оболочек, угнетение и кома. Гибель обычно наступает в течение двух дней, но, как ни странно, некоторые животные, которым повторно не давали лекарственный аллерген, могут прожить достаточно долгое время, что позволяет провести их лечение. Часто возникает изъязвление кожно-слизистой каймы, что приводит к деформациям кожи и образованию рубцов у тех редких собак, которым посчастливится выжить.

Поскольку гибель не наступает на острой стадии шока, основными проблемами остаются гипопротейнемия от обширной потери эпидермиса, вторичная инфекция, сепсис, электролитные нарушения. Лечение в этом случае сходно с лечением пациентов при обширном ожоге третьей степени и включает первоначальное лечение шока кристаллоидными или коллоидными растворами, введение глюкокортикоидов и тщательное наблюдение (за диурезом и кровяным давлением). Сразу же после окончания острой фазы заболевания необходимо провести замену плазмы (с частым измерением уровня протеинов, альбуминов и глобулинов), переливание крови, внутривенное введение антибиотиков и тщательную защиту открытых эпидермальных поверхностей. Важной проблемой является контаминация поверхности кожи *Pseudomonas*, которая легко проникает в кровь. У животных с обширным отторжением слизистых оболочек нару-

шены процессы дефекации и они не могут самостоятельно есть, поэтому им необходимы слабительные средства и парентеральное питание.

ПУРПУРА

Пурпура возникает из-за кровоизлияния внутри дермальной ткани. При значительном кровоизлиянии в подкожную ткань образуется гематома. Кровоизлияние без значительных травм происходит в результате повреждения кровеносных сосудов либо нарушения свертываемости крови. Многие заболевания способны вызывать как васкулит, так и нарушение свертывания. Лекарственные препараты также могут быть причиной возникновения пурпуры. Пурпура может быть следствием непосредственного токсического действия препарата, как, например, родентицидов-антикоагулянтов, или может возникнуть вследствие поражения костного мозга в результате передозировки различных иммуносупрессивных препаратов. Тромбоцитопения может также быть следствием косвенной иммунопатологической реакции, при которой лекарственные препараты, связываясь с тромбоцитами, вызывают развитие гиперчувствительной реакции с последующей тромбоцитопенией. И, наконец, лекарственные препараты могут вызывать гиперчувствительность III типа и васкулит. Такая реакция может наблюдаться у собак (в особенности доберманов) после введения сульфонамидов.

Если кожа не бледнеет при выполнении диаскопии, это говорит о том, что причиной поражения является кровоизлияние в ткани, а не просто расширение сосудов.

Лечение при нарушениях свертываемости крови рассматривалось в разделе 6. При подозрении на дисфункцию иммунной системы животному необходимо назначить высокие дозы иммуносупрессивных глюкокортикоидов до тех пор, пока из организма не будет полностью выведен препарат-инициатор и гематологические и сосудистые функции не восстановятся до нормы.

РЕАКЦИИ В ОБЛАСТИ ИНЪЕКЦИИ

Известны несколько реакций, возникающих в результате различных инъекций. Наиболее распространенными поражениями в области инъекций являются алопеция, образование корок, изъязвление и некроз. В последнее время к ним добавилась редко наблюдаемая фибросаркома.

Глюкокортикоиды и прогестероны вызывают образование фокальных, хорошо очерченных округлых участков алопеции диаметром 2–3 см. Пятно может быть сплюснутым, что говорит об атрофии кожи, с гипо- или гиперпигментацией. Патогенетическим элементом служит воздействие на сосуды адьювантов пролонгированного действия и гранулематозная реакция на их присутствие, однако часто бывает вероятным устойчивое гормональное действие.

Аналогичные поражения вызывают вакцины, но реакции в этом случае чаще связаны с нарушением кровоснабжения под областью поражения. Имеются данные, что пудели в наибольшей степени подвержены реакциям на вакцину против бешенства. Вакцина с убитым штаммом вируса ринотрахеита и энтерита кошек способна вызывать образование выраженных стерильных абсцессов с последующей алопецией и рубцеванием кожи.

Разнообразные вирусные вакцины для кошек вызывают образование гранулем и фибросарком. Гранулемы могут возникнуть в результате любой инъекции, но чаще всего после введения активных веществ (антибиотиков, гормонов и т. д.) пролонгированного действия или с адъювантами.

Во многих случаях поражения устраняются спонтанно, иногда остаются шрамы или требуется много месяцев для излечения. В случае необходимости косметического эффекта требуется хирургическое лечение. Оно также необходимо при более тяжелых реакциях и может иметь лечебное значение.

ОБЩИЕ ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

При подозрении на лекарственный дерматит прежде всего нужно прекратить введение препарата. В неосложненных, не угрожающих жизни случаях этого может оказаться достаточно.

При наличии обширного обнажения кожной поверхности необходимо местное медикаментозное лечение. Местная терапия направлена на борьбу с инфекцией, удаление чешуек и корок и восстановление эпителизации кожи. Влажные повязки, подавляющие рост бактерий, способствуют реэпителизации. Для улучшения наблюдения за раной и местного лечения необходимы стрижка шерсти, хирургическая обработка раны и удаление корок.

Животным с системными нарушениями может потребоваться интенсивная заместительная инфузионная терапия с использованием плазмы и других компонентов крови. При обширных открытых поражениях кожного покрова необходимо контролировать возможную потерю протеинов и развитие септицемии *Pseudomonas*.

При подборе поддерживающих лекарственных препаратов ветеринарный врач должен иметь в виду антигенные свойства данного препарата и его пути его метаболизации, чтобы быть уверенным в том, что он не ухудшит имеющуюся лекарственную реакцию. Эта проблема является особенно существенной при лекарственной реакции, вызванной антибиотиками, так как многие антибиотики способны вызвать антигенную перекрестную реакцию.

Литература

- Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, et al: Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc* 205:1425, 1994. *The histologic and epidemiologic features of vaccination sarcomas*.
- Lester S, Clemett T, Burt A: Vaccine site associated sarcomas in cats: Clinical experience and laboratory review (1982-1993). *J Am Anim Hosp Assoc* 32:91, 1996. *A good review of the clinical features of vaccine-site sarcomas*.
- Malik R, Medeiros C, Wigney DI, Love DN: Suspected drug eruption in seven dogs during administration of flucytosine. *Aust Vet J* 74:285, 1996. *A recent report of dose-dependent drug eruption*.
- Mason KV: Cutaneous drug eruptions. *Advances in clinical dermatology*. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:1633, 1990. *A general review of the clinical, histologic, and pathophysiologic features of drug eruptions*.
- Rosenkrantz WS: Cutaneous drug reactions. In: Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald JM, eds. *Current Veterinary Dermatology, the Science and Art of Therapy*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993, p 154. *A review of drug eruptions, including the clinical features and drugs commonly involved*.
- Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE: In: Muller and Kirk's *Small Animal Dermatology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 590. *A textbook summary of drug eruptions*.

Анализы *in vitro* при диагностике и лечении атопии

Мона Дж. Бурд

АНАЛИЗЫ *IN VITRO*

Атопия определяется как предрасположенность к образованию IgE-антител к аллергенам окружающей среды, которое при повторном воздействии этих аллергенов приводит к аллергическому заболеванию. IgE является первичным медиатором аллергического заболевания, и современные анализы *in vitro* берут за основу этот факт. В 1984 году у собак было установлено анафилактическое антитело IgGd, в котором отсутствовало IgE. Отсюда возникают вопросы о патологической потребности в IgE и насколько он важен для атопии. Если имеется популяция животных с атопией, заболевание у которых не вызвано IgG, эту популяцию при современном анализе *in vitro* можно не учитывать при определении IgE для спе-

цифического аллергена. Далее вы сможете ознакомиться с подробным исследованием IgGd. В следующей статье также будут рассмотрены специальные вопросы, имеющие отношение к атопии у кошек.

ДИАГНОСТИКА АТОПИИ

При диагностике атопии применяется ряд критериев, многие из которых частично совпадают с критериями при других проявлениях зуда. *Диагностика атопии основывается на изучении истории болезни и проявлении клинических признаков, равно как и на исключении других соответствующих характеристик*. Willemse с коллегами (1985) предложил список главных и второстепенных критериев, которые нужно положить в основу диагностики атопии.

Зуд (в особенности в области морды и лап) является одним из основных признаков атопии, но он также может наблюдаться и при некоторых других заболеваниях. Следует иметь в виду, что положительная аллергическая проба *in vitro* считается всего лишь второстепенным критерием при диагностике атопии. Таким образом, аллергические пробы *in vitro* нужно делать лишь после того, как врач достаточно уверен в диагнозе атопии. Результаты проб подтверждаются данными из истории болезни и предварительной диагностикой. Главными характерными заболеваниями в числе прочих являются аллергия на укусы блох, кормовая аллергия, чесотка, пиодермия и *Malassezia* дерматит. Ниже представлен краткий обзор критериев, определяющих атопию, которые необходимо принять во внимание до выполнения проб *in vitro*. Следует подчеркнуть, что многие из этих характеристик наблюдаются также и при других заболеваниях.

Диагностические критерии

Следует учитывать породную предрасположенность животного к атопии. В разных частях света отмечают различное количество пород животных, предрасположенных к тем или иным заболеваниям. В истории болезни должны быть данные относительно возраста, в котором появляются первые клинические признаки: является ли заболевание сезонным или постоянным, данные о распространении зуда, только ли у домашних животных или также у людей наблюдаются признаки заболевания и сведения о реакции домашнего животного на предшествующее лечение. Средний возраст проявления атопии составляет от 6 месяцев до 4 лет. Когда проявление зуда не попадает в этот возрастной диапазон, перед аллергическими пробами *in vitro* следует подумать о другом дифференциальном диагнозе. По мнению автора, наиболее надежным признаком для диагностики атопии являются сведения в истории болезни о сезонном проявлении зуда. К сожалению, у 70–80% собак с атопией данный признак бывает постоянным. Однако у этих животных может наблюдаться сезонное ухудшение клинических признаков, что свидетельствует об атопии или аллергии к укусам блох. Если зуд наблюдается у других домашних животных, перед проведением проб *in vitro* нужно устранить блох или провести лечение от заразных заболеваний (в особенности чесотки). Необходимо провести оценку реакции животного на предшествующее лечение. Глюкокортикоиды являются настолько эффективными при лечении атопии, что при отсутствии реакции на стероиды маловероятно, чтобы атопия была единственной причиной зуда. Клиническая оценка реакции животного на начальном этапе показывает отсутствие первичных поражений кожи или лишь невыраженную, диффузную эритему. Можно обнаружить поломанные волосы или изменение цвета шерстного покрова под воздействием слюны животного. При вторичной пиодермии может появиться папулезная гнойничковая сыпь с частичной алопецией. После постоянной самотравматизации у животного развиваются лихенизация и гиперпигментация. Очень важно произвести оценку распространения поражений. Изредка они локализируются дорсально в области пояснично-крестцовой части тела, за исключением случаев наличия сопутствующей аллергии на укусы блох. Часто зуд возникает в области морды и лап, а также распрост-

раняется на область ушей, подмышечных впадин, локтей и мошонку. Обычно бывает рецидивирующий отит (до 70% случаев), который может служить показателем наличия не только повышенной чувствительности к укусам блох. Также отмечаются конъюнктивит и гипергидроз.

После исключения главных дифференциальных признаков и соответствия имеющегося заболевания диагностическим критериям атопии проводятся аллергические пробы и иммунотерапия. Обычно при лечении атопии применяются глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, добавки незаменимых жирных кислот и иммунотерапия. Последние, как правило, рекомендуются для животных, у которых зуд длится более трех месяцев или которым требуется высокая доза глюкокортикоидов для устранения признаков заболевания (даже на короткое время). Животных с проявлением зуда в течение всего года перед аллергическими пробами рекомендуется перевести на элиминационную диету. Скрининг-тесты *in vitro* при аллергии на компоненты корма рассмотрены ниже в данной статье. Автор перед элиминационной диетой часто предпочитает проводить аллергические пробы по следующим причинам. У животных с повышенной чувствительностью и отсутствием аллергии к укусам блох атопия встречается в 70–90% случаев, в отличие от аллергии на компоненты корма (10–30% случаев). У 80% животных с аллергией на компоненты корма отмечается сопутствующая атопия, и у 10% собак с атопией — аллергия на компоненты корма. Автор не рекомендует ограничительную диету для кошек с зудом в области морды, животным, у которых начальные признаки зуда появились ранее 6 месяцев или после 4-летнего возраста, а также животным предрасположенных пород либо с дополнительными признаками поражения желудочно-кишечного тракта. Владельцев животных всегда предупреждают о том, что аллергия на компоненты корма имеет дифференциальную диагностику, и они могут перед аллергическими пробами перевести животное на элиминационную диету. При неблагоприятной первичной реакции на элиминационную диету и получении частичной реакции на гипосенсибилизацию пробу с элиминационной диетой нужно повторить.

В настоящее время аллергические пробы и иммунотерапия более доступны для частного лечащего врача, чем когда-либо, благодаря технической доступности проб *in vitro* по обнаружению IgE для специфического аллергена. Хотя аллергические пробы *in vitro* меньше помогают для подтверждения диагноза атопии и исследования, проводимые у собак, показывают распространенность ложноположительных результатов, иммунотерапия, основанная на результатах *in vitro*, дает хорошую клиническую реакцию. Следовательно, ценность анализов *in vitro* заключается не в диагностике атопии, а в определении соответствующих аллергенов, так чтобы можно было начать иммунотерапию. Поскольку данный анализ применяется с целью выбора соответствующих аллергенов для гипосенсибилизации, необходимо получить специфические, точные и репродуктивные результаты обнаружения IgE для специфического аллергена.

Тесты

В настоящее время являются доступными исследования *in vitro*, которые позволяют обнаружить IgE для специ-

фического аллергена, и производятся они различными лабораториями и компаниями (таблица 1). Поскольку все лаборатории используют различную технику взятия проб и учет записей, полученные результаты могут отличаться друг от друга. Из-за этого трудно проводить сравнение различных анализов. Радиоаллергосорбентный тест (RAST) был одним из первых доступных готовых тестов*. Многие компании используют иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA). Методы RAST и ELISA состоят в инкубировании аллергена, связанного с твердым субстратом, в сыворотке крови пациента. Лаборатории используют различные типы твердых субстратов. Было доказано, что это влияет на неспецифическое связывание IgE. IgE для специфического аллергена пациента связывается с данным аллергеном. Именно во время инкубационного периода может произойти неспецифическое связывание. Анти-IgE собак, маркированный радиоизотопом при RAST или ферментным субстратом при ELISA, инкубируется с комплексом аллерген-антитело. После окончательного промывания производится замер оставшихся маркированных анти-IgE частиц комплекса антитело-аллерген. Берут данные как с отрицательным, так и положительным контрольным измерением сыворотки крови. В качестве отрицательного контроля берут данные, полученные при разведении сыворотки с водой или от общей сыворотки крови клинически здоровых собак. Положительные контрольные данные тестов не являются стандартными и могут в значительной степени варьировать. Положительные контрольные показатели обычно получают от собак с клиническими признаками атопии и положительным интрадермальным тестом. В некоторых лабораториях существует положительный контрольный тест для каждого испытуемого аллергена, а в других может быть лишь один из положительных контрольных аллергенов. На основании реактивности контрольных показателей установлена стандартная кривая и, в зависимости от реактивности сыворотки пациента, ей придается какой-либо балл. Определение положительного результата теста является до некоторой степени произвольным. Негативные контрольные данные сыворотки крови будут обладать некоторым количеством неспецифических связей, и пороговая точка для положительного результата часто определяется в выражении кратного числа к количеству неспецифических связей. По этим причинам результаты в разных лабораториях не совпадают.

Предшествующие исследования показали отсутствие разницы в степени или количестве положительных реакций здоровых собак по сравнению с больными атопией (Codner and Lessard, 1993). Это ставит под сомнение точность вышеприведенных тестов. Многие из современных лабораторий пытались решить эту проблему, выполняя тесты с повышенной точностью. Ветеринарная аллергическая справочная лаборатория (VARL) использует современные технологии жидкофазного анализа. Поскольку аллергены представляют собой трехпространственные молекулы с многочисленными антигенными участками, один аллерген потенциально может взаимодействовать со многими различными антителами. Предполагается, что во время жидкой фазы воздействию подвергается

большее число участков (по сравнению с теми, которые связываются в твердой фазе), что ведет к повышенной реактивности и чувствительности. Также предполагается, что технологии жидкофазного анализа ограничивают менее специфическое связывание, обусловленное электростатическими и гидростатическими силами, вызываемыми твердым субстратом, что ведет к получению высокого процента точности. Данный тест отличается от тестов при ELISA и RAST, поскольку в нем имеется два негативных контрольных теста для компенсации неспецифического связывания. Для первого берется общая сыворотка крови клинически здоровых собак, аналогичная той, что применялась другими лабораториями. Второй проводит оценку количества неспецифических связей для каждого испытуемого аллергена. Это делается следующим образом. После инкубационного периода жидкое содержимое переносится в две новые лунки, что препятствует неспецифическим связям, которые возникли во время инкубационного периода. В одной лунке комплекс антиген-антитело при помощи химической реакции связывается со стенкой испытуемой лунки. Во вторую лунку добавляется буферный ген, который не допускает связи комплекса аллерген-антитело с лункой. Затем указанные пробы промываются водой. В остальном данный тест напоминает ELISA, за исключением того, что степень реактивности буферной пробы уменьшена по сравнению с реактивностью химически связанной пробы. Это позволяет каждой реакции иметь свой собственный отрицательный контроль над неспецифической связью.

Несмотря на сложности интрадермальных проб, тем не менее они используются в качестве стандартных по сравнению с тестами *in vitro*. Одна из сложностей при интрадермальном тестировании заключается в слабой восприимчивости. Имеются популяции домашних животных, которые по своим клиническим критериям соответствуют диагнозам атопии и в то же время при интрадермальном тестировании дают отрицательные результаты. Преимуществом интрадермального тестирования является его точность, и по этой причине многие дерматологи продолжают использовать интрадермальное тестирование при выборе аллергенов для иммунотерапии. Однако при невозможности отменить препараты или при получении отрицательных результатов интрадермального теста проведение проб *in vitro* может оказаться более чувствительным при выборе аллергенов для иммунотерапии. Тесты *in vitro* также дают лечащему врачу возможность провести аллергенные пробы и назначить иммунотерапию, не требуя в то же время больших расходов и квалификации, которые нужны для правильного выполнения интрадермального теста. Необходимы дополнительные исследования для оценки чувствительности и точности имеющихся тестов.

Реагенты

После того как IgE данного пациента в ходе анализа *in vitro* связался со специфическими аллергенами, можно использовать разнообразные реагенты для обнаружения связанного IgE. Первоначально при анализах *in vitro* использовались поликлональные анти-IgE антитела. В настоящее время не существует стандартных методов и исследований, в которых сравниваются различные реаген-

*Spectrum Laboratory, Laguna Hills, CA

Таблица 1. Аллергические лаборатории, производящие анализы *in vitro*

Лаборатория	Метод тестирования	Используемый реагент	Вид животного	Фирма, выпускающая антигены	Испытуемые аллергены	Число регионов	Тесты на наличие насекомых	Текущая цена
BioMedical	ELISA	Метод анализа в жидкой фазе	Собака	Nelco	30 групп	16	Да	\$68.00
BioProducts	ELISA	Поликлональный анти-IgE	Кошка Собака	Allergen Iatric	14 групп	Только в Канаде	Дополнит. Нет	\$75.00
Greer	ELISA	Поликлональный анти-IgE	Собака	Allergen Greer	36 одиночных 45 одиночных	4	Да	\$82.50 \$75.00
Heska	ELISA	Поликлональный анти-IgE	Собака	Allergen Heska	48 одиночных	5	Дополнит. Нет	\$75.00
Spectrum	RAST	Fc-рецептор	Собака	Nelco	24 группы	12	Да	\$60.00
University of Pennsylvania	ELISA	Поликлональный анти-IgE	Кошка Собака	Allergen Greer	24 группы и одиночные	1	Дополнит. Нет	\$55.00
Veterinary Allergy		Поликлональный анти-IgE	Кошка	Allergen	48 одиночных	25	Да	\$85.00
Reference Laboratory		Сочетание трех моноклональных анти-IgE	Собака Кошка	Greer Allergen	40 одиночных		Включен	\$75.00

ELISA – иммуносорбентный анализ с ферментной меткой; RAST – радиоаллергосорбентный анализ

ты. Вследствие этого не всегда можно ожидать соответствия результатов, полученных разными компаниями. Реагенты следует оценивать по их перекрестной реактивности по отношению к другим классам иммуноглобулинов. Предыдущие исследования показали, что некоторые из поликлональных иммуносорбентных анализов с ферментной меткой ELISA обладают 100%-ной чувствительностью. Данный метод обладает неудовлетворительной точностью (увеличивалось число ложноположительных результатов). Это могло быть следствием неспецифического связывания и перекрестной реактивности с другими классами антител (IgG) или измерения IgE неспецифических связей с твердым субстратом. С целью проведения более точного анализа *in vitro* в настоящее время для этих анализов применяются моноклональные анти-IgE собаки. Каждое моноклональное анти-IgE антитело образуется из единственного В-клеточного предшественника и обладает идентичными переменными участками и ограниченным числом эпитопов, с которыми оно связывается. Моноклональные анализы обладают большей точностью, но также оказываются менее чувствительными (возрастают ложноотрицательные результаты; Peng *et al.*, 1993). Известно, что IgE иммунные комплексы в системе кровообращения могут заметно менять величину IgE, особенно для моноклональных анти-IgE антител. В одном исследовании по оценке моноклонального и поликлонального анти-IgE человека было установлено, что 20% IgE обнаруживается при помощи моноклонального анти-IgE, а 90% – при помощи поликлонального анти-IgE (Ritter *et al.*, 1991). У людей некоторые расы имеют слабые отклонения в молекулах IgE, которые не позволяют моноклональному антителу вступать в связи. Это следует иметь в виду в ветеринарной медицине при исследовании многочисленных пород животных. Смешивание моноклональных антител способствует улучшению точности теста без потери чувствительности, но требуются дополнительные исследования в данном направлении. Ветеринарная аллергическая справочная лаборатория предлагает смешанный мо-

ноклональный анти-IgE-реагент с методом анализа в жидкой фазе. К моменту выхода этой статьи другие компании используют поликлональные анти-IgE реагенты, за исключением Heska. Heska применяет Fc-эпсилон рецепторную альфа-цепь с высокой степенью связей (FcεR1α) и ELISA – иммуносорбентный анализ с ферментной меткой. Альфа-цепь является одной из трех протеиновых субъединиц, образующих IgE рецептор тучных клеток и базофилов. Другие антитела, IgA, IgM, IgG, не связываются с этим рецептором. Данный тест позволяет обнаружить только IgE, способный связываться с тучными клетками и базофилами, что характерно для этиологии атопии. Кроме того, если подкласс EgG, например IgGd, может связываться с этим рецептором, его можно будет обнаружить по этому тесту, в отличие от анти-IgE-реагентов. В исследовании 300 собак с атопией и 66 здоровых собак, в котором проводилось сравнение интрадермальных анализов с FcεR1α-системой, средняя точность достигала 90%. При использовании интрадермального теста в качестве «золотого стандарта» в данном исследовании отмечалась чувствительность 86% и точность 92% (Bevier *et al.*, 1997).

IgGd

Как отмечалось ранее, IgGd имеет значение в этиологии атопии. В университете Утрехта для исследований используется антитело, направленное против IgGd атопического антитела. В одной работе проводилась оценка 82 собак с диагнозом атопии; у 89% из 62 собак с положительным результатом интрадермальных анализов, и у 55% из 20 собак с отрицательным результатом интрадермальных анализов, наблюдалось повышенное количество IgGd (Willemse *et al.*, 1985). В этой группе собак не проводилось исследование на IgE для специфического аллергена. Поэтому при наличии популяции собак, у которых атопия вызвана IgGd, постановка диагноза может не получиться по тестам с использованием анти-IgE реагентов. Анти-IgGd-реагент пока не имеется в готовом виде для тестирования и требует дополнительных изысканий.

Исследование кошек

В последние годы появились анализы кошек *in vitro*, но результаты у разных дерматологов противоречивы. Из первоначальных исследований по сравнению аллергических проб у кошек *in vivo* и *in vitro* пришли к выводу, что метод ELISA обладает слабой прогностической значимостью и не оказывает помощи в диагностике. Первые данные о поликлональной иммунной сыворотке, специфические для IgE кошек, появились только после 1995 года (Gilbert, Halliwell, 1995). Эти авторы также сообщали в своей работе, что иммунная сыворотка, используемая для опыта, и система ELISA представляют собой чувствительный, точный и надежный метод исследования у кошек (Gilbert, Halliwell, 1996). Другая группа исследователей разработала поликлональный анти-IgE кошек, который они разделили на реагенты, распознающие 30 различных эпитопов, и документально подтвердила способность поликлонального агента вызывать обратимую кожную анафилактическую реакцию. Однако данные ученые обнаружили, что большинство из этих реагентов также реагировали на IgE и IgM. После многократных опытов ученые пришли к выводу, что анализы по обнаружению IgE кошек нужно оценивать на возможность перекрестной реактивности с другими классами иммуноглобулинов (DeBoer et al., 1994). Имеется пять лабораторий, предполагающих анализы кошек *in vitro*; но в настоящее время нет опубликованных данных по сравнительному исследованию.

Аллергены

Есть четыре различных фирмы-производителя аллергенов. На данном этапе для всех аллергенов не существует общих стандартных норм, и поэтому они в значительной степени варьируют у разных производителей. При выработке аллергенов нужно точно обозначить исходный материал, который не должен содержать инородных веществ. Активность экстрактов пылицы с годами может меняться в десятки раз. Поэтому рекомендуется стандартизация на основании биологической активности или соединения разных урожайных лет. Экстракт из клещей может содержать либо только тела клещей, либо целые клещевые культуры. Экстракт, состоящий из целой клещевой культуры, содержит вещество из тел, яиц, личинок и фекалий клещей, и воздействию этого препарата животное с аллергией на клещей подвергается естественным путем. При приготовлении любого аллергенного экстракта не должны изменяться свойства протеинов. Процесс приготовления экстракта и источники аллергенов в разных компаниях различны, и не стоит полагать, что они будут одинаковыми. Источники аллергенов для каждой лаборатории приведены в таблице 1.

Можно проводить исследование аллергенов из конкретных экстрактов или из смесей группы экстрактов. При исследовании животного с помощью группы антигенов и наличии положительной реакции у этого животного может проявляться аллергия на все экстракты, включенные в данную смесь, а может и не быть аллергии, что делает выбор аллергенов для гипосенсибилизации менее специфическим. При проведении исследования с помощью группы антигенов объединение этих аллергенов в группы должно проводиться по семейству и роду с аллергенами, знакомыми по перекрестным реакциям. По-

скольку целью исследования является специфический выбор аллергенов для иммунотерапии, автор данной статьи отдает предпочтение исследованию конкретных аллергенов.

Аллергены корма

Термин «повышенная чувствительность к компонентам корма» применяется для выделения собак с неблагоприятными реакциями на корм. Данное название подразумевает иммунологическую реакцию. Также используется термин «непереносимость компонентов корма», который включает в себя причину неиммунологического происхождения. На сегодняшний день не доказано наличие иммунологического механизма у собак, равно как и участие в нем IgE. Противоречия также вызывает сам способ, по которому выбираются антигены при аллергии на компоненты корма. Несомненно, приготовление и обработка корма в сочетании с его перевариванием и абсорбцией меняют состав протеинов корма и могут изменить аллерген. В некоторых исследованиях положительные и отрицательные прогностические данные при кормовых аллергических пробах *in vitro* оказывались отрицательными, и ни одно из исследований не поддержало их применения. По опыту автора, как при интрадермальном, так и при исследовании корма *in vitro* часто имеют место ложноотрицательные и ложноположительные результаты; поэтому не рекомендуется проводить исследование корма. Несколько компаний, выпускающих *in vitro* тесты, предлагают скрининг при аллергии на компоненты корма. Элиминационная диета, после которой сложно бывает вернуться к первоначальной диете, продолжает оставаться альтернативным методом диагностики аллергии на компоненты корма.

Аллергены насекомых

Многие виды насекомых также способны вызывать синдром, напоминающий аллергический дерматит. Примерами могут служить домашние пылевые клещи, муравьи, мухи, тараканы, москиты и моль. Как упоминалось выше, бывает так, что группа собак с зудом соответствует критерию атопии и в то же время имеет отрицательные результаты интрадермальных тестов. В Южной Калифорнии был проведен интрадермальный тест 202 собак с предполагаемой атопией. Из этого числа у 4,5% испытуемых наблюдалась положительная реакция только к паукообразным насекомым. У этих собак был отрицательный анализ ко всем остальным 62 используемым аллергенам, в том числе к блохам и клещам. В Лас-Вегасе процент реакции только на насекомых составил 8,3% (Griffin, 1993). В другом исследовании по оценке анализов аллергенов на насекомых проводилось сравнение интрадермальных тестов с анализом VARL в жидкой фазе с использованием в качестве образца Вестерн-блот-анализа. Чувствительность VARL-анализа составляла 77,4%, а при интрадермальном тесте она равнялась 29%. Точность VARL-анализа составляла 62,5%, а при интрадермальном тесте – 75% (Griffin et al., 1993). Предшествующие исследования показывают важность проведения исследования на наличие повышенной чувствительности к насекомым у животного с атопией, а также то, что VARL-анализ имеет большее значение по сравнению с Вестерн-блот-анализом в обнаружении повышенной чувствительности к насекомым. Следует

также иметь в виду, что у животных с отрицательными результатами тестов и предполагаемой атопией неспособность обнаружить этиологические аллергены может стать причиной отрицательных результатов тестов. В одной компании аллергены на насекомых включены в обычный скрининг-тест, а некоторые другие компании делают такие тесты за дополнительную плату (см. таблицу 1). Также важно иметь в виду, что у собак с клинической аллергией на укусы блох и положительными результатами интрадермального теста на укусы блох в анализе *in vitro* часто бывают отрицательные результаты аллергического теста на укусы блох. Вероятно, это бывает следствием повышенной чувствительности, вызываемой механизмами, отличными от IgE.

ИММУНОТЕРАПИЯ

Иммунотерапия (гипосенсибилизация) занимает второе место после стероидов при лечении атопии. Более того, удается уменьшить на 75% применение системных глюкокортикоидов при использовании иммунотерапии отдельно, в сочетании с другими нестероидами или с другой нестероидной терапией, например антигистаминными препаратами или добавками жирных кислот. По имеющимся данным эффективность иммунотерапии составляет от 50 до 100%. На практике у 60–70% собак бывает удовлетворительная реакция на иммунотерапию при правильном подборе аллергенов. В группе кошек реакция составляла 70–80%. Необходимо взять аллергическую пробу для выбора аллергенов, так как у животных, получающих неспецифическое лечение от наиболее распространенных аллергенов, степень реакции была сравнима с плацебо (15–20%). Многочисленные исследования, в ходе которых проводилось сравнение степени активности гипосенсибилизации *in vivo* и *in vitro*, установили отсутствие статистически значимой разницы. В этих исследованиях специалисты имели большую уверенность в диагнозе атопии перед выбором теста *in vitro*. После этого проводился тщательный выбор аллергенов не только на основании результатов теста, но также и после внимательного изучения данных из истории болезни и региона, в котором проживает пациент. Животные внимательно наблюдались на наличие второстепенных факторов, после чего наконец назначалась иммунотерапия в зависимости от реакции животного.

Анализ *in vitro* бесспорно имеет неоценимое значение для правильного подбора аллергенов. Главная проблема заключается в том, что полученные тесты неправильно используются в попытке диагностировать атопию. Главная ценность анализа *in vitro* заключается в том, что для него нужна лишь проба крови, но, как уже

упоминалось в данной статье, он слабо реагирует на различные тесты. Врач не должен ожидать, что добьется успеха без соответствующего подбора пациентов, проведения последующего контроля, учета второстепенных факторов и оказания помощи владельцу животного и самому пациенту на начальном этапе проведения лечения.

Литература

- Bevier DE, Mondesire RL, et al: FceR1a-based ELISA technology for in vitro determination of allergen-specific IgE in a population of intradermal skin-tested normal and atopic dogs. Supplement Compend Contin Educ Pract Vet 19(11), 1997.
- Codner EC, Lessard P: Comparison of intradermal allergy test and enzyme-linked immunosorbent assay in dogs with allergic skin disease. J Am Vet Med Assoc 202:739, 1993. *A study evaluating the sensitivity and specificity of an ELISA allergy test using intradermal testing as the standard.*
- DeBoer DJ, Yue X, Donner R: Monoclonal antibodies against feline immunoglobulin E. Proceedings of the American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology, Charleston, SC, 1994. *Discusses the cross-reactivity of feline monoclonal IgE.*
- Gilbert S, Halliwell REW: The characterisation of feline IgE. Proceedings of the American Academy of Veterinary Dermatology/American College of Veterinary Dermatology, Santa Fe, NM, 1995. *Defines the characteristics of feline IgE.*
- Gilbert S, Halliwell REW: Assessment of an ELISA for the detection of allergen specific IgE in cats experimentally sensitized against house dust mites. Proceedings of the Third World Congress of Dermatology, Edinburgh, Scotland 1996. *Evaluates the sensitivity of ELISA testing in the cat.*
- Griffin CE: Insect and arachnid hypersensitivity. In: Griffin CE, ed: Current Veterinary Dermatology: The Science and Art of Therapy. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993, p 133. *Discusses insect hypersensitivity as an atopic-like dermatitis.*
- Griffin CE, Rosenkrantz WS, Alaba S: Detection of insect/arachnid specific IgE in dogs: Comparison of two techniques utilizing western blots as the standard. In: Ihrke PJ, ed: Advances in Veterinary Dermatology, vol 2. Oxford: Pergamon Press, 1993, p 263. *Evaluates the sensitivity and specificity of the liquid phase assay in detecting insect allergens.*
- Peng Z, Simons FER, Becker AB: Measurement of ragweed-specific IgE in canine serum by use of enzyme-linked immunosorbent assays, containing polyclonal and monoclonal antibodies. Am J Vet Res 54:239, 1993. *Discusses the differences in using polyclonal versus monoclonal antibodies in an ELISA assay.*
- Ritter C, Battig M, Kraemer R, et al: IgE hidden in immune complexes with anti-IgE autoantibodies in children with asthma. J Allergy Clin Immunol 88:793, 1991. *Evaluates the sensitivity of monoclonal anti-IgE in detecting serum IgE levels.*
- Willemse A, Noordzij A, Van den Brom WE, et al: Allergen specific IgGd antibodies in dogs with atopic dermatitis as determined by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Clin Exp Immunol 59:359, 1985. *Discusses the value of using an ELISA with anti-IgGd reagent for identifying clinically atopic patients.*

Атопия у кошек

Соня В. БЕТТЕНЕЙ

Первые данные о дерматите кошек, при котором выявлялась гипосенсибилизация, говорящая о наличии атопии, появились в 1982 году (*Reedy*). С тех пор отмечается, что атопия вызывает многие клинические признаки у кошек, и эти признаки дают клиническую картину гипосенсибилизации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АТОПИИ

Преобладающим клиническим признаком при атопии кошек является зуд. У большинства кошек имеющиеся признаки возникают в результате самотравматизации и обычно распознаваемых клинических признаков, таких как невоспалительная алопеция, милиарный дерматит, эозинофильный гранулемный комплекс (вялотекущая язва в области губ, эозинофильная гранулема и эозинофильная бляшка), расчесы, ранки и язвы в области морды и шеи и (в редких случаях) отит наружного слухового прохода. Ясно, что эти клинические признаки *наводят на мысль* об атопии, но не характерны для нее. Существует много других возможных причин этих признаков (таблица 1). Интересно, что на пораженных участках всегда отмечается алопеция. При данной патологии у человека доказано, что аэроаллергены при непосредственном контакте с кожей способны усугублять атопический дерматит. У кошек эта проблема не изучена.

Редко встречающимся клиническим проявлением атопии у кошек является аллергическая астма, и в недавнем исследовании (*Halliwel, 1997*) есть данные о шести кошках с предположительным диагнозом астмы. В редких случаях у больных кошек одновременно проявлялось несколько синдромов.

ДИАГНОСТИКА АТОПИИ У КОШЕК

Диагноз атопии у кошек основывается преимущественно на изучении данных истории болезни, физикального осмотра и исключении других возможностей, таких как инфекционные и аллергические причины (см. таблицу 1). После исключения этих заболеваний можно выполнить специфические аллергические пробы (см. предыдущую статью). Для подтверждения диагноза атопии проводится интрадермальное исследование, но, что еще более важно, оно позволяет определить раздражающие аллергены, расширяя таким образом варианты лечения. Проведение анализа на содержание IgE в сыворотке крови для подтверждения диагноза вызывает сомнения, поскольку данный метод исследования дает ложноположительные результаты.

Вышеупомянутый обзор *Halliwel* в отношении проведения радиоаллергосорбентного теста у кошек показывает, что анализ определения IgE в сыворотке крови имеет ценность, поскольку гипосенсибилизация, проводимая

по результатам данного анализа, давала значительную реакцию. Эти данные были получены из анкеты, которая рассылалась по почте. В настоящее время автор использует для кошек исключительно интрадермальные аллергические пробы, поскольку компании, занимающиеся аллергическими пробами по сыворотке крови, до сих пор не опубликовали данные для обоснования результатов своих тестов. При отсутствии аллергических кожных проб нужно рассчитывать исключительно на пробы, взятые из сыворотки крови, чтобы выбрать аллергены для гипосенсибилизации.

ВНУТРИКОЖНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

Методика

Внутрикожные аллергические пробы считаются наиболее точными из всех имеющихся методов взятия проб, но они требуют значительного опыта для интерпретации результатов. Аллергены со временем теряют свою силу, и поэтому нужно регулярно выпускать новые комплекты для взятия проб и списывать старые; следовательно, от количества пациентов у врача будет зависеть финансовая практичность данной методики, и часто указанные исследования проводятся по направлению. Исходный комплект для взятия проб создается через каждые 4–6 недель и хранится в стерильных стеклянных аллергенных пузырьках. Каждую неделю из этих пузырьков вынимают новые шприцы, и все неиспользованные аллергены выбрасывают. У кошек нужно дополнительно иметь в виду возможность передачи вируса иммунодефицита кошек; для каждого животного нужно брать новые иглы.

Внутрикожные инъекции у кошек в техническом отношении более сложные, чем у собак и лошадей, из-за тонкой кожи у этих видов животных. Чтобы минимизировать повышение уровня кортизола в ответ на проведение манипуляций, кошке необходимо ввести седативные препараты. Хорошо действует комбинация кетамина (5 мг/кг) и диазепам (0,25 мг/кг) внутривенно или тилетамин-золазепам (Телазол, *A.H. Robbins, Richmond, VA*) (4 мг/кг) внутривенно. Латеральную часть грудной клетки выбривают лезвием № 40 и помечают участки инъекций водостойким маркером. Затем внутрикожно вводят 0,05–0,1 мл каждого аллергена, положительный (гистамин) и отрицательный контрольный аллерген (аллерген-растворитель, который содержит 0,4%-ный фенол).

Для оценки реакции на конкретные аллергены используются: степень эритемы, опухание, уплотнение или затвердение, диаметр волдыря и внешний вид выступа наподобие кокона на участке поражения. Волдыри исследуются пальпаторно и зрительно. Эритему можно, как правило, наблюдать только на непигменти-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика при этиологии и исследовании распространенных клинических синдромов

Этиология	Способ диагностики	МД*	ВА	ЭК	Голова/шяя	Отит наружного уха
Аллергия						
Повышенная чувствительность к укусам блох	Уничтожение блох	✓	✓	✓	✓	
Повышенная чувствительность к корму	Интрадермальный кожная проба					
Атопия	Элиминационная диета	✓	?	✓	✓	✓
	Изучение истории болезни и физический осмотр	✓	✓	✓	✓	✓
	Интрадермальная кожная проба					
Эктопаразиты						
<i>Notoedres cati</i>	Кожный соскоб	✓	✓	?	✓	✓
	Пробное лечение ивермектином					
<i>Cheyletiella spp.</i>	Кожный соскоб	✓	✓	?	✓	?
	Пробное лечение ивермектином					
	Наблюдение					
Тромбикулиды	Наблюдение	—	—	?	✓	✓
<i>Pediculus</i>	Кожный соскоб	✓	—	—	✓	—
<i>Otodectes cynotes</i>	Микроскопия содержимого слухового прохода	✓	—	✓	✓	✓
	Пробное лечение ивермектином					
На компоненты корма						
Дефицит биотина	Биопсия	✓	—	—	—	—
	Добавки					
Дефицит незаменимых жирных кислот	Биопсия	✓	—	—	—	—
	Добавки					
Инфекционная						
Бактериальная	Цитологическое исследование	✓	—	✓	✓	✓
	Биопсия					
Дерматофиты	Исследование с помощью лампы Вуда	✓	✓	?	✓	—
	Культивирование на грибы					
	Биопсия					
<i>Malassezia</i>	Цитологическое исследование	✓	—	?	✓	✓
	Биопсия					
<i>Demodex</i>	Соскоб кожи	✓	✓	—	?	?

*МД – милиарный дерматит; ВА – вентральная алопеция; ЭК – эозинофильный комплекс.

рованной коже. *Субъективное* сравнение проводится между отрицательными и положительными контрольными данными. Все положительные контрольные результаты оцениваются как 4 +, отрицательные - как 0, а остальные результаты оцениваются субъективно по сравнению с указанными цифрами.

Автор вначале снимал показания кожных проб у кошек в затемненном помещении, так как границы и высоту волдырей легче наблюдать при боковом освещении от точечного источника света. Реакции кожных проб у кошек оценивались в течение 10–15 минут после инъекций. Данный метод требует опыта и должен осуществляться под руководством квалифицированного специалиста. При неправильном разведении экстракта интрадермального аллергена могут иметь место ложноположительные или «раздражающие» реакции. У кошек было проведено исследование количества аллергена, при котором он не вызывал «раздражающей» реакции (Bevier, 1990) и аналогичным образом он применялся у собак. Исследование с помощью инъекций, применяемое у людей, не было изучено у кошек. Некоторые авторы предложили использовать фиксированный диаметр поражения для оценки положительных и отрицательных контрольных данных, а компании, выпускающие аллергены, разработали «реактивные зонды» с кругами, расположенными рядом с прозрачными пластиковыми «линейками», позволяющими легко

оценить диаметр поражений. Благодаря этому можно измерить гистамин-положительные контрольные данные только как 1 + или 2 +.

Интерпретация положительных результатов проб

Точное знание важных аллергенов и (в случае аллергенов пыльцы) времени опыления конкретных растений в географическом районе проживания кошки имеет существенное значение для интерпретации результатов проб. Для получения этих данных можно связаться с аллергенными лабораториями, специалистами-дерматологами (желательно ветеринарными дерматологами), местными правительственными отделами и питомниками по выращиванию растений. Книги с описанием региональных растений, распространенных в данной местности трав и деревьев имеются в продаже, но обычно они предназначены для ботаников, поэтому в них указаны не только растения, вызывающие аллергические заболевания.

При интерпретации результатов автор рассматривает положительные реакции по отношению к известным окружающим аллергенам и все сезонные реакции, отмеченные в истории болезни. В случае несоответствия реакций кожных проб клиническим данным и данным из истории болезни нужно подумать об «аллергическом пороге» (это неумовимый уровень, выше которого появляются признаки аллергии, а ниже которого у животного

Таблица 2. Антигистаминные препараты для перорального применения

Антигистаминные препараты	Дозировка	Дополнительная информация
Хлорфенирамин* (Пиритон, Boots Co.)	2–4 мг на кошку через каждые 12 часов	Антигистаминные препараты для кошек Может вызывать PU/PD, повышенный аппетит и вокализацию
Ципрогептадин (Периактин, Merck & Co.)	2–4 мг на кошку через каждые 8 часов	
Прометазин (Фенерган, Phone-Poulenc)	1–2 мг/кг через каждые 12 часов	Не обладает седативным действием Тератогенный, с узким пределом безопасности
Дифенгидрамин* (Бенадрил, Parke Davis)	2 мг/кг через каждые 12 часов	
Дифенилпиралин (Гисталерт, 3M Corp.)	0,1–0,2 мг/кг через каждые 8 часов	
Терфенадин (Телдан, Marion MerrellDow)	2 мг/кг через каждые 12 часов	
Гидроксизин (Атаракс, Pfizer)	2 мг/кг через каждые 8 часов	
Амитриптилин (Элавил, Zeneca)	10 мг через каждые 24 часа	

* Многие другие компании поставляют указанные препараты, в том числе непатентованные средства; PU/PD – полидипсия/полиурия.

отсутствуют клинические признаки; например, у домашней кошки может быть аллергия на пылевых клещей и пыльцу, но зимой у нее отсутствуют симптомы). Возможно, *раньше эта кошка подвергалась воздействию каких-то аллергенов*, что вызвало положительную реакцию, не соответствующую настоящей истории болезни. Для интерпретации положительных результатов проб нужно внимательно изучить историю болезни и знать возможные аллергены.

ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ

После постановки предположительного диагноза атопии владелец животного может выбрать один из трех вариантов лечения. Все три пути достаточно долгие, так как излечение не достигается с помощью терапии. Можно выбрать неспецифическое симптоматическое лечение, например кортикостероиды, антигистаминные препараты и незаменимые жирные кислоты, в этом случае нет необходимости знать раздражающие аллергены для данного конкретного животного. Другой вариант – попытаться найти специфические аллергены при помощи аллергических проб и, основываясь на результатах проб, либо избегать раздражающего аллергена, либо, если это невозможно (или непрактично), применять «иммунотерапевтические» или «гипосенсибилизирующие» инъекции. Можно избежать некоторых окружающих аллергенов, таких как перья и пух (обивка для мебели), но это непрактично для животных с аллергией на пылевых клещей, если только не поместить кошек за пределами дома. Если владелец выбрал гипосенсибилизацию, многим кошкам на начальном этапе потребуется сопутствующее симптоматическое лечение в виде вакцинотерапии (в течение нескольких месяцев). Возможно, потребуется пожизненная гипосенсибилизация, хотя у небольшого числа животных после нескольких лет лечения наступала клиническая ремиссия, что позволяло прервать гипосенсибилизирующие инъекции.

Симптоматическое лечение

При лечении зуда у кошек эффективны добавки незаменимых жирных кислот, антигистаминная терапия и (при необходимости) шампуни. Улучшение может наблюдаться даже у тех животных, которым не помогали высокие дозы глюкокортикоидов.

Незаменимые жирные кислоты

Автор использует масляный препарат для перорального применения, содержащий омега-3 жирные кислоты –

OMEGA-3 (Biochemical Veterinary Research, Mittagong NSW),* по 1 мл/7 кг перорально через каждые 24 часа. Другие препараты, содержащие омега-6 или одновременно омега-3 и омега-6 жирные кислоты, – это EFAVET-2, по 1 капсуле на кошку перорально через каждые 24 часа (Эфамол, Кентвилл, Nova Scotia) и Дермакампис (жидкость), по 1 мл/9 кг перорально (DVM) – они также являются эффективными при лечении милиарного дерматита у кошек.

Антигистаминные препараты

По опыту автора, антигистаминная терапия всегда назначается в сочетании с добавками незаменимых жирных кислот. Кошкам прописывают два-три 10-дневных курса различных антигистаминных препаратов (таблица 2). Выбор конкретных препаратов и частоты их приема зависит от веса тела кошки и ее ответной реакции на лечение. Указанные антигистаминные препараты принимаются последовательно с 4-дневным перерывом, чтобы можно было определить наличие клинического улучшения на конкретное лечение. Улучшение может быть случайным – в этом случае не будет рецидива при прекращении применения антигистаминных препаратов.

Глюкокортикоиды

При глюкокортикоидной терапии необходимо иметь в виду, что кошкам требуются более высокие дозы глюкокортикоидов для получения противовоспалительной реакции, чем собакам. Хотя кошки относительно устойчивы к развитию гипердренокортицизма, у них могут возникать ятрогенный гипердренокортицизм, панкреатит и заболевания печени. Глюкокортикоиды назначают в сочетании с гипосенсибилизирующими препаратами в противовоспалительных дозах. Преднизолон применяется по 1 мг/кг перорально через каждые 12 часов, и этот интервал постепенно увеличивают до 48 часов или даже до 2 раз в неделю. Автор использует метилпреднизолона ацетат (20 мг/кошку подкожно) как крайний вариант лечения кошек, которым не помогает преднизолон в сочетании с незаменимыми жирными кислотами и антигистаминными препаратами или которым трудно давать препараты перорально. Не рекомендуется выполнять более двух инъекций в течение 4 месяцев. Известны случаи

* Составные части омега-3 на 1 г: эйкозапентеновая кислота, 112,5 мг; докозагексаеновая кислота, 75 мг; cis-линолевая кислота, 70 мг; dl-альфа-токоферола ацетат, 1 мг.

развития сахарного диабета даже после однократного введения препарата.

Профилактика

Аллергены, которых можно избежать, включают в себя следующие:

- *Домашние пылевые клещи* – стараться держать животное на воздухе, чтобы оно находилось в хорошо проветриваемом и закрытом помещении (но не в пыльном сарае или на улице).
- *Шерсть* – убрать шерстяные вещи из места обитания домашнего питомца (труднодостижимо в домах, где ковры на 100% сделаны из шерсти).
- *Пух* – ограничить доступ животного в комнаты с набитыми пухом вещами или убрать их.
- *Табак* – владельцам необходимо перестать курить.
- *Перья* – заменить перьевые подушки синтетическим наполнителем или ограничить доступ животных в эти комнаты.

Пыльца и споры плесени являются аэроаллергенами, и их трудно избежать. Некоторых кошек удается держать в помещениях во время цветения пыльники во избежание их непосредственного контакта с растениями, что помогает уменьшить симптомы аллергии. Однако даже те кошки, которые постоянно находятся в помещении, не могут полностью избежать контакта с пылью, переносимой по ветру. Если кошек с аллергией на пыльцу, споры плесени или домашних пылевых клещей держать в помещении, это уменьшит воздействие на них пыльники, но усилит воздействие плесени и пылевых клещей. В этих случаях домашнее заключение не дает клинического улучшения.

Аллергенная гипосенсибилизация

Гипосенсибилизация является эффективным альтернативным видом лечения для кошек. Показатель эффективности составляет от 60 до 78%. Перед приготовлением аллергенной вакцины нужно определить раздражающие аллергены. В одном исследовании, проводимом двойным слепым методом, производилось сравнение гипосенсибилизации у собак с atopическим дерматитом с использованием стандартной смеси аллергенов и аллергенов, подобранных на основании результатов положительных кожных проб (*Willemse, 1993*). Оценка проводилась по степени зуда и распространению и тяжести дерматита. В группе, где лечение проводилось «стандартной» аллергенной смесью (содержащей пылевых клещей, перхоть и травы, характерные для данной местности), показатель улучшения в среднем равнялся 18%, в то время как у 70% животных в группе, где проводилось гипосенсибилизирующее лечение с помощью аллергенов на основании результатов кожных проб, уменьшение симптомов составило более 50%. В предыдущем исследовании, проведенном тем же автором, наблюдалась 20%-ная реакция у собак с atopией, которых лечили плацебо (*Willemse et al., 1984*). Данные исследования показали важность тщательного исследования и подбора аллергенов при приготовлении аллергенной вакцины. Дополнительные исследования, проведенные на собаках и в гуманной медицине, показали, что чувствительность к аллергенам возникала после их введения ранее не восприимчивым к ним пациентам. Эти данные

имеют важное значение при создании аллергенной вакцины на основании «групповой аллергенной сыровороточной» пробы. В групповой аллергенной пробе некоторое количество различных аллергенов помещают вместе в лунку для взятия пробы (см. предыдущую статью). Один, несколько или все аллергены, пробы которых берутся из этой лунки, могут оказаться реактивными, но узнать об этом нет никакой возможности. Автор данной статьи предпочитает не включить какой-то аллерген в вакцину, чем включить аллерген, на который у кошки в настоящее время нет аллергии, и рисковать сенсibilизировать его. Таким образом, очень важное значение приобретает исследование конкретных аллергенов. Если стоять перед выбором получения результата от групповой пробы или отсутствия какой-либо пробы вообще, нужно, как всегда, тщательно подбирать аллергены в зависимости от времени года и окружающей обстановки.

Кроме предшествующих критериев, большое значение также имеет действительная степень реактивности, или числовые данные пробы. В одном исследовании проводилось сравнение показателей эффективности гипосенсибилизации у собак с сильной и слабой реакцией. У собак с 1+ реакцией на пыльцу степень реактивности составляла всего 32%, а у животных с 3+ и 4+ реакциями на пыльцу она равнялась 60%. Автор предпочитает 2+, 3+ и 4+ реакции на основании успешной гипосенсибилизации у пациентов, которые имели только 2+ реакции, но имеются и другие авторы, ограничивающие свой выбор 3+ и 4+ степенями.

Имеются многочисленные рекомендации гипосенсибилизирующего лечения, и трудно решить, какая из них предпочтительнее. Несмотря на отсутствие хороших контрольных данных, есть некоторые основания полагать, что увеличение единиц белкового азота (PNU - *protein nitrogen units*) и общего числа аллергенов в вакцине позволяет повысить эффективность применяемого лечения. Используемые автором рекомендации приведены в таблице 3. Инъекции проводятся подкожно, и владельцам животных предоставляется возможность выполнять инъекции самостоятельно в домашних условиях. Распространенные побочные эффекты в виде усиления зуда и обострения дерматита объясняются передозировкой, и при их появлении необходимо посоветоваться с ветеринарным врачом. Редким побочным эффектом является анафилаксия. Риск возникновения анафилаксии объясняется владельцу до начала лечения, и ему даются письменные инструкции, чтобы он мог самостоятельно производить инъекции, не оставляя кошку без присмотра в течение 30 минут после каждой инъекции и в случае необходимости мог прибегнуть к помощи ветеринарной службы. Для удобства используют инсулиновые шприцы с атравматическими хирургическими иглами № 27, и «0,1 мл» считается равным «10 единицам». Кошек с астмой рекомендуется в день инъекции помещать в стационар для наблюдения (у автора никогда не возникали проблемы при лечении кошек с астмой, и он не слышал, чтобы с ними встречались другие дерматологи, но тем не менее, астма может угрожать жизни животного).

Клиническая реакция наступает по прошествии 1–8 месяцев после начала лечения. Уменьшение зуда и дерматита более чем на 50% считается удовлетворительной

реакцией. Следует подчеркнуть, что, независимо от выбранных рекомендаций, нужно внимательно следить за реакцией конкретного животного на эти предписания. В ходе гипосенсибилизирующего лечения может понадобиться изменение дозы и частоты инъекций. В клинике автора часто происходят следующие ситуации и принимаются нижеизложенные действия.

А. В течение нескольких дней после инъекции кошка испытывает зуд. Этот зуд вскоре проходит, но снова возобновляется после следующей инъекции.

Утром перед инъекцией и в течение 1–2 дней после нее давайте кошке антигистаминные препараты (см. таблицу 2) или преднизолон в дозе 1 мг/кг перорально через каждые 12 часов, если кошка еще не получает его.

Б. Зуд усиливается на протяжении всего курса лечения без явного изменения его признаков по отношению к инъекциям.

Прекратите инъекции на 2 недели, чтобы установить, имеет ли этот зуд отношение к аллергическим инъекциям, вызван ли случайным обострением заболевания или вторичной инфекцией. При наличии случайной или сопутствующей инфекции у кошки сохранится зуд, и ей понадобится более интенсивное дополнительное лечение; если зуд устранился, возобновите аллергические инъекции, но в меньших дозах. При рецидиве зуда повторите всю процедуру — прекратите лечение, дождитесь утихания зуда, а затем возобновите лечение в меньших дозах.

В. У кошки продолжают рецидивы зуда, несмотря на увеличение аллергических инъекций, указанных в пункте Б.

Некоторым кошкам не требуется «максимальная» доза. Клинические признаки заболевания можно контролировать с помощью дозы 0,1 мл, вводимой 1 раз в неделю. Это установлено методом проб и ошибок и обмена мнениями с владельцами животных.

Г. Кошка чувствует себя хорошо до того, как инъекции начинают делать 1 раз в 3 недели, после чего у нее появляются признаки заболевания, которые проходят после инъекции, но возникают снова за 1–2 недели до следующей инъекции.

Это хороший признак — снова начинайте делать инъекции 1 или 2 раза в неделю. Используйте 0,3–0,5 мл в неделю и 0,7 мл через каждые две недели в качестве начальных альтернативных доз.

Д. У кошки на 32-й неделе отсутствует клиническая реакция на инъекции.

Этой кошке нужно провести полную повторную проверку. У некоторых животных реакция на гипосенсибилизацию может наступить только через 8–12 месяцев; другие животные вообще не реагируют на нее или зуд и его клиническое проявление осложняются вторичной инфекцией или повышенной чувствительностью к укусам блох. Все эти факторы подлежат тщательной оценке на данной стадии. И необходимо провести физическое обследование. Кроме того, нужно оказывать воздействие на любые предшествующие признаки заболевания.

Таблица 3. Режим гипосенсибилизирующего лечения

Неделя	Доза подкожной инъекции
1-й флакон (200 PNU/мл)	
1	0,1
2	0,2
3	0,4
4	0,8
5	1,0
2-й флакон (2000 PNU/мл)	
6	0,1
7	0,2
8	0,4
9	0,8
10	1,0
3-й флакон (20 000 PNU/мл)	
11	0,1
12	0,2
13	0,4
14	0,8
15	1,0
продолжать по 1,0 мл через каждые 3 недели	

Существует множество причин для прерывания аллергических инъекций, но если владелец решил прервать гипосенсибилизацию, ему трудно будет возобновить инъекции. После этого кошке потребуются пожизненное введение симптоматических лекарственных препаратов. Этого можно избежать путем тщательного наблюдения за состоянием животного. Причины, по которым владельцы животных прерывают гипосенсибилизацию, следующие.

- Нетерпение – почему же до сих пор не помогает? Отсюда возникает мысль, что «препарат не действует и моей кошке не поможет никогда, поэтому я не желаю терять время в настоящий момент».
- Личная занятость – у владельца нет времени помнить обо всем, ему кажется, что он перепутал режим лечения, и потому ему придется начинать все сначала (и, возможно, заново платить за лечение).
- Забота о своем питомце – некоторые владельцы считают, что не должны давать одновременно другие препараты. Таким образом, кошка остается без всякого лечения (потому что многим кошкам аллергические инъекции не помогают в течение первых нескольких месяцев), и заболевание прогрессирует. Владелец не может смотреть на страдания своего питомца и обращается к альтернативному медикаментозному лечению, прекращая вводить вакцину.
- Владелец может забыть, насколько плохо животному было до начала лечения, и полагать, что лечение неудачно, тогда как ветеринарный врач считает лечение успешным. Автор всегда внимательно записывает степень зуда и применяемые препараты в момент начала лечения. Кроме того, в процессе терапии у владельца может измениться отношение к результату лечения. У животного может быть частичное улучшение, тогда как владелец уже хотел бы полного излечения.

Подобных причин прерывания терапии лучше избегать, для этого нужно давать владельцу подробные пись-

менные инструкции, информировать его по телефону и вызывать в клинику для консультации. Визиты к врачу действительно являются существенной частью рекомендаций по гипосенсибилизации. Автор рекомендует показываться врачу примерно на 32-й неделе при 42-недельном курсе лечения; в это время кошка получает 1 мл препарата из флакона в три раза большего объема, и ей вводят 3 инъекции с 3-недельным перерывом. Другие дерматологи рекомендуют производить первоначальную «гипосенсибилизирующую проверку» на 16-й неделе.

Литература

- Bevier DE: The reaction of feline skin to the intradermal injection of allergenic extracts and passive cutaneous anaphylaxis using serum from skin test positive cats. In: von Tscharner C, ed: *Advances In Veterinary Dermatology*, vol 1. London: Bailliere Tindall, 1990, p 126. Contains the recommended dilutions (which are essentially those the author uses for dogs).
- Codner EC, Griffin CE: Serologic allergy testing for dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet* 3:237, 1996. An excellent review of serum allergy testing in dogs; many of the principles can be directly applied to the interpretation of feline serologic allergy test results.
- Cohn LA: The influence of corticosteroids on host defense mechanisms. *J Vet Intern Med* 5:95, 1991. For those interested in reviewing the effects of corticosteroids when used with standard vaccination practices, although the relevance of this to hyposensitization is not known.
- DeBoer DJ, Saban R, Schultz KT, Bjorling DE: Feline IgE: Preliminary evidence of its existence and cross reactivity with canine IgE. In: Uirke P, ed: *Advances In Veterinary Dermatology*, vol 2. Oxford: Pergamon Press, 1993, p 51. An elegant scientific study.
- Halliwell REW: Efficacy of hyposensitization in feline allergic diseases based upon results of in-vitro testing for allergen-specific IgE. *J Am Anim Hosp Assoc* 33:282, 1997. Results of a questionnaire answered by general practitioners who diagnosed 81 cats on the basis of RAST and clinical signs. In 75.3% of cases, an improvement of at least 50% was seen.
- Middleton E, ed: *Allergy Principles And Practice*, 3rd ed. St Louis: CV Mosby, 1988. An outstanding reference text for those truly interested in allergic skin disease (there is a 4th edition).
- Mueller RS, Bettenay SV: Long term immunotherapy of 146 dogs with atopic dermatitis—a retrospective study. *Aust Vet Pract* 26:128, 1996.
- Reedy LM: Results of allergy testing and hyposensitisation in selected feline skin diseases. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:618, 1982. This was a landmark article. Reedy treated cases of feline dermatitis and eosinophilic granuloma complex with hyposensitisation based on intradermal skin test results.
- Willemse A: In vivo versus in vitro testing for canine atopy. In: Ihrke P, ed: *Advances in Veterinary Dermatology*, vol 2. Oxford: Pergamon Press, 1993, p 426. A double blind trial comparing hyposensitization.
- Willemse A, Van den Brom WE, Rijnberk A: Effect of hyposensitization on atopic dermatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 184:1277, 1984. Includes a placebo controlled study.

Папилломавирусная инфекция собак

МАСАХИКО НАГАТО

Папилломавирус впервые был описан в 1933 году Shope, который обнаружил у американского кролика причинный фактор, вызывающий кожный папилломатоз. В 1969 году Watrach впервые дал структурную характеристику вируса папилломы у собак. Данная группа вирусов не поддавалась стандартному вирусологическому исследованию, поскольку на момент написания этой статьи все усилия, направленные на размножение тканевых культур вируса папилломы, не имели успеха. Начиная с середины 1980-х годов наблюдается повышенный интерес к исследованию вирусов папилломы.

СВОЙСТВА ВИРУСОВ

Папилломавирусы наряду с полиомавирусами образуют паповавирусы. Папилломавирус представляет собой незащищенный вирус небольших размеров, с двойными круглыми цепями ДНК. Размеры папилломавируса у собак составляют 33–49 нм; частицы вируса образуют плотно упакованные кристаллические структуры внутри ядра. Отсутствие жидкостной оболочки делает данный вирус довольно устойчивым к физическому и химическому разрушению. Инфекции вируса папилломы ограничены эпидермисом и кожным эпителием. В базальном слое эпидермиса присутствует эпидермальная ДНК, и

размножение вируса зависит от эпидермальной клеточной дифференциации. В инкубационном периоде вирусы находятся в базальном слое кожи, но полные вирусные частицы можно встретить и в гранулярном слое.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Клиническое проявление папилломавируса зависит от организма-хозяина, типа вируса папилломы и зараженной анатомической области. Исследования передачи вируса, иммуногистохимии и методов гибридизации *in situ* свидетельствуют о том, что собаки могут быть заражены четырьмя и более различными папилломавирусами, но наиболее распространена асимптоматическая инфекция.

Оральный папилломатоз у собак

Оральный папилломатоз у собак представляет собой самокупирующееся инфекционное заболевание, которое у молодых животных ограничено, как правило, слизистой оболочкой ротовой полости и губами, но папилломы также могут возникать на конъюнктиве и наружной части ноздрей (Sundberg, 1992). Причиной данного заболевания является оральная папилломавирусная инфекция собак, вирус которой был клонирован и описан. Многочисленные папилломы, вызываемые оральным папилло-

мавирусом у собак, иногда характерны для собак с иммуносупрессией (*Sundberg et al., 1994*). Поражения появляются в виде белых, плоских, гладких блестящих папул и бляшек и переходят в беловато-серые гиперкератозные новообразования с повышенным содержанием кератина на тонких ножках или наподобие цветной капусты. Во многих случаях поражения самопроизвольно исчезают, но имеются сообщения об их злокачественном перерождении в карциномы.

Кожная экзофитная папиллома

Кожные экзофитные папилломы возникают у стареющих собак и наиболее распространены у кобелей (*Scott et al., 1995*). Исследования передачи заболевания показали отличие бородавок от оральной папилломы у собак. Кожные экзофитные папилломы бывают одиночными или множественными и возникают главным образом в области головы, век и лап. Они имеют вид белых, розовых или пигментированных (коричневых или черных), гладких или кератозных поражений, на ножке или наподобие цветной капусты. При микроскопическом исследовании в кожных папилломах видна отчетливая эпителиальная пролиферация на многочисленных тонких фиброваскулярных ножках-стебельках. При регрессии папилломы становятся темно-красными и мягкими.

Кожная переходно-клеточная (инвертированная) папиллома

Другим мало распространенным поражением, вызываемым вирусом папилломы у собак, является кожная переходно-клеточная папиллома (*Campbell et al., 1988*). Такие опухоли обычно локализуются на вентральной поверхности живота и в области мошонки. Поражения бывают одиночными или множественными и представляют собой слегка приподнятые твердые новообразования, покрытые кожей, с отверстием посередине, выходящим на поверхность кожи. Световая микроскопия показывает под уровнем здорового эпидермиса наличие инвертированной структуры в виде колбы. Инвертированным папилломам у собак свойственна самопроизвольная регрессия (*Shimada et al., 1993*).

Генитальная папиллома у собак

Венерические поражения обычно вызываются различными вирусами папилломы у собак, поскольку ни один из оральных и кожных вирусов папилломы не вызывает опухоли нижних половых путей (*Sundberg, 1992*). Этот вид папилломавирусной инфекции у собак встречается редко, и для него требуется более подробное описание.

Пигментированные бляшки, вызываемые папилломавирусом у собак

Пигментированные бляшки, вызываемые папилломавирусом у собак (РСРР), имеют место у некоторых мопсов и цвергшнауцеров в ранний период полового созревания (*Nagata et al., 1995*). РСРР со временем прогрессируют и никогда не пропадают, даже если заболевшая собака в прошлом не подвергалась воздействию бактерий, грибов и других вирусных инфекций. Поражения представляют собой многочисленные, покрытые чешуйками, сильно пигментированные пятна и бляшки, которые обычно располагаются на вентральной части шеи, туловище и сред-

ней части бедер. Имеются сообщения о перерождении этих папиллом в плоскоклеточный рак. Присутствие многочисленных частиц папилломавируса внутри поражений и предположительная наследственная природа РСРР явно свидетельствуют о том, что данное заболевание эквивалентно веррукозной эпидермальной дисплазии (EV) у людей. EV считается генетически обусловленным заболеванием и вызывается повышенной восприимчивостью к заражению EV-специфическими папилломавирусами человека, что связано с супрессией иммунного контроля исключительно против этих вирусов.

ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Поиски эффективного лечения новообразований оказывались неудачными из-за отсутствия необходимых знаний о папилломавирусных инфекциях собак. В настоящее время не до конца понятны механизмы, с помощью которых вирусная экспрессия приводит к эпидермальной пролиферации, а не к некрозу клеток, способы, с помощью которых вирусу папилломы удается сохраниться в скрытом состоянии в базальном слое кожи, и природа иммунитета вируса папилломы у собак, чтобы можно было разработать рациональные лекарственные препараты. К счастью, лечение этих поражений не является обязательным. Большинство папилломавирусных инфекций проходят самопроизвольно, не оставляя следа после развития клеточно-опосредованной иммунной реакции. Таким образом, подлинную эффективность применяемого лечения трудно оценить из-за самопроизвольной регрессии, с одной стороны, и возникновения рецидивов, с другой. В следующих разделах приведены различные виды лечения.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение часто применяется при одиночных папилломах. При этом проводится иссечение тупым методом, кюретаж и электроиссечение. Следует соблюдать осторожность при хирургическом воздействии, чтобы уменьшить риск попадания вирусных частиц в хирургический участок. Животное в ближайшее время после операции следует тщательно осмотреть на наличие возможных послеоперационных осложнений. Для оценки результатов операции должно пройти по крайней мере 90 дней.

Криотерапия

Криотерапия эффективно понижает температуру и уровень метаболизма в поврежденной ткани. Это наиболее распространенный вид лечения новообразований у людей. Замораживание жидким азотом или твердым CO₂ (сухим льдом) часто используется при лечении сильно кератинизированных кожных наростов. Удовлетворительные результаты были получены при аппликации ватного тампона, смоченного в жидком азоте. Такой тампон делается путем свободного обматывания кусочка ваты вручную вокруг одного из концов небольшого аппликатора. Лечение повторяют по крайней мере через каждые 3 недели, так как более длительные интервалы менее эффективны. Это стимулирует развитие иммунной реакции. Главным недостатком замораживания является болезненность процедуры. Криотерапия является эффективным лечением при кожных наростах у собак, в особенности опухолей на глазных веках и конъюнктиве

глазного яблока, а также дополнительным лечением после хирургической эксцизии плоскоклеточного рака.

Антиметаболиты

5-фторурацил (5-FU) подавляет фермент тимидилат синтетазу и ведет к дефициту тимидина, что приводит к подавлению синтеза ДНК. Раствор, содержащий 0,5% 5-FU, эффективно помогает людям с генерализованными поражениями кожи. Местное применение эффективно в качестве составной части общего лечения собак с гиперкератозом кожи. 5-FU применяется в виде местных аппликаций с использованием латексных перчаток, на фокальные поражения 1 раз в день в течение пяти дней, а затем 1 раз в неделю в течение 4–6 недель. Чтобы собака не слизывала препарат, применяется «елизаветинский» воротник. Местное применение 5-FU в некоторых случаях провоцирует воспаление кожи и раздражающий дерматит, и лечение может даже вызывать системную токсичность, в том числе рвоту, диарею, отек легких, дыхательную и сердечную недостаточность, нарушения функции ЦНС и гибель.

Другим новым методом лечения является применение ретиноидов, имеющих отношение ко всем химическим веществам натурального или синтетического происхождения, содержащим активный витамин А. Ретиноиды способствуют десквамации гиперкератозной кожи и нормализации нарушенной пролиферативной активности. Этретинат представляет собой синтетический ретиноид, который помогает при лечении собак с поражениями кожи. Обширные гиперкератозные РСРР поражения лечили ежедневными оральными дозами этретината в дозе 1 мг/кг через каждые 24 часа (Nagata et al., 1995). При тяжелом гиперкератозе наблюдались улучшения примерно через месяц после такого лечения. Оно также помогает для временного облегчения зуда или слабости, вызванных тяжелыми гиперкератозными образованиями. Отмечены ретиноидная интоксикация, в том числе тератогенный эффект, конъюнктивит, повышение активности, зуд, эритема лап и кожно-слизистой каймы, рвота и диарея.

Было доказано, что блеомицин, вводимый внутрь поражений, также является эффективным видом лечения. Очевидно, блеомицин подавляет синтез ДНК. Дозы данного цитотоксичного препарата указаны в единицах или в миллиграммах; 1 мг содержит 1,5–2 ед. Для людей рекомендации отличаются, но концентрация препарата, равная 0,5 ед./мл, является эффективной, при этом в место поражения вводится 0,2–1,0 мл препарата. Инъекции болезненны, и в чувствительных участках необходимо произвести местную анестезию. Хотя данный вид лечения имел ограниченный клинический опыт применения, была доказана его большая эффективность. Блеомицин применялся внутрь поражения при лечении рецидивирующей эпителиомы слизистой оболочки десен в виде цветной капусты (Iwasaki, 1978). В этом случае 5 мг блеомицина разводили 3 мл лидокаина и вводили в область поражения еженедельно 1 раз в неделю. Опухоль регрессировала после 8 недель лечения. Не было данных о местной или системной интоксикации, и после лечения папилломы больше не возникали.

Иммунотерапия

Аутогенные вакцины применяются специально для лечения новообразований на слизистых оболочках у лю-

дей и собак. Было доказано, что системное введение инактивированной формалином вакцины оральной папилломы у собак защищает от заражения слизистой оральным папилломавирусом у собак (Bell et al., 1994). В данном исследовании 26 собакам подкожно вводились две дозы буферного фосфатного физиологического раствора, а 99 собакам – две дозы инактивированной вакцины. Через месяц после второй дозы всем собакам вводился инфекционный оральный папилломавирус путем скарификации слизистой оболочки полости рта. У всех собак в контрольной группе появились папилломы через 6–8 недель после инфекции, в то время как ни у одной из вакцинированных собак папиллом не было. Данная вакцина защищает от эпидермальной инфекции оральным папилломавирусом собак, который появляется вследствие распространения оральных поражений на покрытую шерстью кожу у собак с иммуносупрессией (Sundberg et al., 1994). Кроме того, вакцинация имеет большое значение в защите от образования плоскоклеточного рака у собак, инфицированных оральным папилломавирусом.

Сенсибилизация к динитрохлоробензену, после которой следовала аппликация динитрохлоробензена на места поражений и контактная сенсибилизация с дифенилциклопропеноном, оказывала помощь при лечении кожных злокачественных заболеваний и не поддающихся лечению новообразований у людей. Такое лечение, однако, прошло испытание лишь в ограниченном количестве исследований, проводимых на людях, а на собаках исследования пока не проводились.

Антивирусная терапия

Интерферон оказывает антивирусное, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие. В исследованиях *in vitro* было доказано, что интерферон уменьшает число геномов вируса папилломы в мышечных клетках, трансформированных с помощью BPV-1. Введение интерферона внутрь поражений и парентерально оказывало эффективное действие при лечении людей. Однако такие исследования редко носят сравнительный характер, и применение интерферона в лечении кожных новообразований до сих пор носит экспериментальный характер.

Лазерная терапия

СО₂-лазер образует инфракрасное излучение (10,600 нм), невидимое для человеческого глаза, которое сильно поглощается водой. Такие качества позволяют СО₂-лазеру производить разрезы путем vaporизации клеток на пути его излучения, но это оказывается бесполезным в пуле жидкости или депо крови. Эти качества также делают лазер превосходным хирургическим скальпелем, особенно в операциях на поверхности кожи. СО₂-лазер является эффективным при уничтожении некоторых сложных папиллом у людей, но вызывает сильную боль после операции, рубцы и временную потерю функций. У собак с кожными папилломами исследования не проводились.

Фотодинамическая терапия (PDT) является сравнительно новым видом лечения, применяемого при различных видах кожных злокачественных опухолей у животных. Данный метод состоит в парентеральном введении светочувствительного соединения, после чего произво-

дится активация этого соединения при помощи лазерного излучения. Это приводит в движение серию физических и химических событий, в результате чего образуются кислородные радикалы. Для PDT применяются две лазерные системы — лазер, действующий на золотом испарении, и лазер на основе окрашенного аргона. PDT эффективно помогала при некоторых опухолях, и кроме того, проводилось лечение плоскоклеточного рака у собак при помощи PDT с использованием профимера натрия. В настоящее время клинический опыт подобного лечения новообразований ограничен.

Литература

- Bell JA, Sundberg JP, Ghim S, et al: A formalin-inactivated vaccine protects against mucosal papillomavirus infection. A canine model. *Pathobiology* 62:194, 1994. *The effects of systemically administered, formalin-inactivated vaccine against mucosal infection by canine oral papillomavirus and approaches for the development of human papillomaviruses vaccines.*
- Campbell KL, Sundberg JP, Goldschmidt MH, et al: Cutaneous inverted papillomas in dogs. *Vet Pathol* 25:67, 1988. *The original case report of cutaneous inverted papillomas in the dog.*
- Iwasaki T: A canine case of oral florid papillomatosis [Japanese]. *J Jpn Vet Med Assoc* 31:580, 1978. *The clinical experience of using intralesional bleomycin for gingival mucosal epithelioma in a dog.*
- Nagata M, Nanko H, Moriyama A, et al: Pigmented plaques associated with papillomavirus infection in dogs. Is this epidermodysplasia ver-ruciformis? *Vet Dermatol* 6:179, 1995. *The original description of epidermodysplasia verruciformis-like dermatosis in the dog.*
- Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 994. *A review of the cause, clinical findings, diagnosis, and clinical management of cutaneous papilloma.*
- Shah KV, Howley PH: Papillomaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, eds: *Fields Virology*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1990, p 1651. *A review of the history, infectious agent, biology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management of papillomaviruses.*
- Shimada A, Shinya K, Awakura T, et al: Cutaneous papillomatosis associated with papillomavirus infection in a dog. *J Comp Pathol* 108:103, 1993. *First report of multiple canine inverted papillomas in an old dog.*
- Sundberg JP: Papillomaviruses. In: Castro AE, Heuschele WP, eds: *Veterinary Diagnostic Virology: A Practitioner's Guide*. St Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 148. *A review of the viral properties, disease, diagnosis, and clinical management of canine papillomaviruses.*
- Sundberg JP, Smith EK, Herron AJ, et al: Involvement of canine oral papillomavirus in generalized oral and cutaneous verrucosis in a Chinese Shar Pei dog. *Vet Pathol* 31:183, 1994. *First report of corticosteroid-induced generalized canine oral papillomavirus infection in a dog.*

Лечение аденита сальных желез

Эдмунд Дж. Россер-мл.

Аденит сальных желез представляет собой воспалительный процесс кожных сальных желез неизвестной этиологии и патогенеза (Rosser et al., 1987; Scott, 1986). Результаты анализов и всесторонних исследований больных животных, проводившихся на собаках породы пудель, свидетельствуют о том, что аденит сальных желез является наследственным, аутосомальным рецессивным кожным заболеванием, которое проявляется в различных видах патологий (Dunstan and Hargis, 1995).

КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Аденит сальных желез возникает преимущественно у молодых собак и собак старого возраста, независимо от половой принадлежности. Данное заболевание можно разделить на две основные формы, в зависимости от их клинического проявления и гистопатологических изменений (Rosser, 1992).

Первая форма встречается у длинношерстных пород, чаще всего у обычного пуделя, акиты и самоеда. Для данной формы заболевания характерны тусклый ломкий волос, алопеция, умеренное или сильное шелушение кожи и образование уплотнения при воспалении волосяного фолликула. На ранней стадии заболевания могут наблюдаться в различной степени или отсутствовать зуд и неприятный запах, которые усиливаются в

меньшей или большей степени в запущенных случаях или при возникновении вторичного бактериального фолликулита. У пуделей чаще всего поражаются дорсальные участки тела, в том числе дорсальная плоскость носа, верхняя часть головы, область ушных раковин, спины и хвоста. При прогрессировании патологии на пораженных участках появляются плотные клейкие чешуйки (цвет которых меняется от серебристо-белого до коричневого, в зависимости от цвета шерстного покрова) с небольшими пучками волос внутри этих чешуек. У пуделей данная патология может протекать в нескольких клинических формах: (1) субклиническая форма (обнаруживаемая только при гистопатологическом исследовании кожных проб при биопсии, взятых с внешне здоровой кожи); (2) локализованная, слабозамечная и самокупирующаяся форма; (3) прогрессирующая форма с признаками от умеренных до выраженных; (4) циклическая форма с периодами самопроизвольного улучшения и ухудшения независимо от лечения. У самоедов поражения кожи в виде алопеции, шелушения кожи и поражения волосяных фолликулов чаще всего наблюдаются в области туловища и ушных раковин. У акиты встречается своя собственная разновидность аденита сальных желез (аденит сальных желез у длинношерстных пород собак), так как у них происходит дополни-

тельное смазывание кожи и волоса, а значит, идет более интенсивное выделение секрета сальных желез, и в связи с этим часто возникают папулы и гнойнички. У них также наблюдаются признаки системного заболевания, например лихорадка, недомогание и кахексия (*Power and Ihrke, 1990*).

Вторая форма имеет место у короткошерстных пород собак и наиболее часто встречается у выжлы. Эта форма заболевания характеризуется «изъеденными молю», кольцевидными и распространенными участками алопеции и незначительным шелушением кожи в области туловища, головы и ушей. Собаки обычно не испытывают зуда, а вторичный бактериальный фолликулит встречается редко.

ДИАГНОСТИКА

Наличие заболевания у собаки предрасположенной породы, данные истории болезни и физикального осмотра позволяют лечащему врачу предположить развитие аденита сальных желез. Для подтверждения диагноза проводится гистопатологическое исследование нескольких кожных проб, взятых методом биопсии, по которым можно определить степень тяжести поражения, установленного во время физикального осмотра. Для биопсии выбираются участки с предположительно здоровой кожей, незначительно пораженные участки и участки с угрожающим поражением. Чаще всего гистопатологический анализ показывает узеловатую гранулематозную или пиогранулематозную воспалительную реакцию в области сальных желез (*Dunstan and Hargis, 1995; Gross et al., 1992*).

ЛЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ

Длительное лечение аденита сальных желез может вызвать разочарование у владельцев животных и ветеринарных врачей, поскольку реакция на лечение бывает различной, в зависимости от выраженности процесса во время постановки диагноза; кроме того, не всегда бывает положительной реакция на какой-либо конкретный вид терапии. При данном заболевании дается несколько рекомендаций по лечению, и этому часто сопутствует путаница по поводу того, какой метод следует использовать. По этой причине автор рекомендует системный подход к лечению аденита сальных желез у собак.

Цель лечения заключается в удалении избыточных чешуек на коже, восстановлении блеска шерстного покрова и по возможности ее роста (у пуделя — повторный волос вырастает обычно прямой, а не с завитками). При наличии положительной реакции на лечение обычно требуется некоторая поддерживающая терапия. В острых и хронических случаях, при полном поражении сальных желез, прогноз в достижении указанных целей осторожный. Однако бывает положительная ответная реакция на лечение (*White et al., 1995*) даже в тех случаях, когда первоначальное гистопатологическое исследование кожных проб на биопсию показало наличие фолликулярного фиброза и явное поражение сальных желез.

При умеренном поражении сальных желез собаки может оказаться эффективным регулярное применение антисеборейных шампуней, кондиционеров, смягчающих средств и добавление в рацион питания незаменимых жирных кислот. При неадекватной реакции автор прежде всего рекомендует систематическое сочетание кормовых

добавок незаменимых жирных кислот (Дерм Капс ES), по капсуле перорально через каждые 12 часов, и масло вчерней примулы — по 500 мг перорально через каждые 12 часов для одной собаки (*Rosser, 1992*). Такое лечение нужно выдержать в течение 2 месяцев, прежде чем можно будет считать его неэффективным. При выше приведенном лечении периодически наблюдаются такие побочные эффекты, как рвота, диарея и метеоризм. Данный вид лечения наиболее эффективен для животных таких пород, как пудель и самоедская лайка, и обычно требует длительного применения для борьбы с заболеванием. Если оно оказывается неэффективным или у собак наблюдаются обширные участки поражения (с плотно прилегающими чешуйками), можно порекомендовать применение масляных ванн. Это осуществляется путем добавления в воду для ванн любого минерального масла (например Alpha Keri Bath Oil, *Westwood Pharmaceuticals*) в пропорции 50:50 с водой, а также следует нанести этот состав по всей поверхности тела животного (*Blair, 1993*). После этого эмульсию хорошо втирают в шерстяной покров и дают впитаться в течение часа. В это время собаке нужно ограничить передвижение. Затем несколько раз промывают шерсть, чтобы смыть масло (обычно три раза), используя жидкое моющее средство, применяя при этом мягкую щетку для волос. После окончательной водной процедуры используют кондиционер или бальзам-ополаскиватель (ХиЛит, Хумилак, *Аллердерм/Вирбак*). Благодаря этому удастся избавиться от значительного количества чешуек, и такой вид лечения позволяет бороться с себореей и обеспечивает повторный рост волос. Данную процедуру повторяют в течение первого месяца через каждые 7 дней, а затем по необходимости через каждые 14–30 дней. Следует отметить, что она довольно трудоемка, но может оказаться на редкость эффективной. В качестве альтернативного метода можно применять смесь пропиленгликоля с водой в пропорции 50:50 или 75:25 раз в день в виде спрея на пораженные участки (*Griffin, 1988*).

Если такое лечение оказывается неэффективным, можно попробовать синтетические ретиноиды. Было доказано, что при лечении аденита сальных желез у выжлы наиболее эффективным ретиноидом является изотретиноин (Акутан, Roche) (*Stewart et al., 1991; White et al., 1995*). Рекомендованная доза изотретиноина составляет 1 мг/кг перорально через каждые 12–24 часа, причем улучшение обычно наступает в течение 6 недель. При наличии улучшения можно попытаться давать дозу в 1 мг/кг через каждые 24–48 часов еще в течение 6 недель. При стойком улучшении, с целью борьбы с заболеванием назначается либо 1 мг/кг перорально через каждые 48 часов, либо 0,5 мг/кг через каждые 24 часа продолжительный период времени.

Для лечения трудноизлечимых случаев аденита сальных желез у длинношерстных пород собак (главным образом у стандартного пуделя и акиты) рекомендуется прием либо изотретиноина, либо этретината (Тегизон, Roche). Проведенное исследование показало, что затруднительно предсказать, какой из этих двух ретиноидов окажется более эффективным при лечении аденита сальных желез у длинношерстных пород собак (*White et al., 1995*). Поэтому этих собак лечат вначале либо изотретиноином (1 мг/кг перорально через каждые 12–24 часа),

либо этретинатом (1 мг/кг перорально через каждые 12–24 часа) и наблюдают за развитием патологического процесса в течение 6 недель. При незначительной ответной реакции на лечение первым выбранным ретиноидом нужно переключить лечение собаки на второй и проводить наблюдение в течение 6 недель. Если при одном из указанных ретиноидов будет наблюдаться улучшение клинической картины поражения, можно сделать попытку снизить дозу до 1 мг/кг перорально через каждые 24–48 часов и задавать ее еще в течение 6 недель. При устойчивом улучшении долговременная цель борьбы с заболеванием будет достигаться при применении одного из ретиноидов в дозе 1 мг/кг через каждые 48 часов, либо 0,5 мг/кг перорально через каждые 24 часа.

Для лечения аденита сальных желез у животных, которые не реагируют на терапию ретиноидами, можно попробовать лечение циклоспорином (Сандиммун, *Sandoz Labs*) в дозе 5 мг/кг перорально через каждые 12 часов.

Аденит сальных желез плохо поддается лечению противовоспалительными и иммуносупрессивными дозами кортикостероидов. При наличии вторичного бактериального фолликулита лечение должно включать применение соответствующего системного антибиотика наряду с использованием кератолитического и антибактериального шампуня.

Литература

- Blair GL: Home therapy of sebaceous adenitis. *Prog SA Research*, Winter/Spring, 1993, p 4. *Genodermatosis Research Foundation publication describing a bath oil treatment for sebaceous adenitis in Standard Poodles*.
- Carothers MA, Kwochka KW, Rojko JL: Cyclosporine-responsive granulomatous sebaceous adenitis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 198;1645, 1991. *A case report of granulomatous sebaceous adenitis in a miniature pinscher successfully treated with cyclosporine*.
- Dunstan DW, Hargis AM: The diagnosis of sebaceous adenitis in standard poodle dogs. In: Bonagura JD, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 619. *A review article of the clinical features, histologic characteristics, heritability, pathogenesis, and registry of sebaceous adenitis in Standard Poodles*.
- Griffin CE: Common dermatoses of the Akita, Shar Pei, and chow chow. Annual meeting of the American Academy of Veterinary Dermatology, Washington DC, 1988, p 31. *The clinical description and treatment of sebaceous adenitis in Akitas*.
- Gross TL, Ihrke PJ, Walder EJ: *Veterinary Dermatopathology*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 247. *The histologic features of sebaceous adenitis in dogs*.
- Power HT, Ihrke PJ: Synthetic retinoids in veterinary dermatology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:1525, 1990. *A review of the pharmacology, clinical uses, and toxicities of synthetic retinoids used in veterinary dermatology*.
- Rosser EJ: Sebaceous adenitis. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 534. *A review of the clinical features, diagnosis, and treatment of sebaceous adenitis in dogs*.
- Rosser EJ, Dunstan RW, Breen PT, Johnson GR: Sebaceous adenitis with hyperkeratosis in the standard poodle: A discussion of 10 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 23:341, 1987. *A prospective study describing the clinical features, laboratory findings, and histologic features of sebaceous adenitis in 10 Standard Poodles*.
- Scott DW: Granulomatous sebaceous adenitis in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 22:631, 1986. *Clinical and pathologic features of sebaceous adenitis in dogs*.
- Stewart LJ, White SD, Carpenter JL: Isotretinoin in the treatment of sebaceous adenitis in two vizslas. *J Am Anim Hosp Assoc* 27:65, 1991. *Two case reports of sebaceous adenitis in Vizslas successfully treated with isotretinoin*.
- White SD, Rosychuk RAW, Scott KV, et al: Sebaceous adenitis in dogs and results of treatment with isotretinoin and etretinate: 30 cases (1990-1994). *J Am Vet Med Assoc* 207:197, 1995. *A review article on the signalment, clinical signs, histologic features, and the use of isotretinoin and etretinate in the treatment of sebaceous adenitis in 30 dogs of various breeds*.

Дерматит, вызванный *Malassezia*

РАССЕЛ МЫЮЗ

Роль *Malassezia spp.* как возбудителя кожного заболевания была весьма противоречива с тех пор, как ее впервые начали считать болезнетворным микроорганизмом. Первым дал его описание как патогенного микроорганизма Dufait, бельгийский ветеринарный врач (*Mason, 1996*). Несколькими годами позже Mason выявил данный микроорганизм в качестве возбудителя локализованного и распространенного зуда, связанного с воспалительным кожным заболеванием (*Mason, 1996*). С тех пор в многочисленных исследованиях делались попытки дальнейшего определения роли *Malassezia* как обычного и патогенного микроорганизма.

В настоящее время известно несколько видов *Malassezia*, выделенных из пораженной кожи животных

(*Guillot et al., 1996*). По крайней мере два из этих видов были выделены у домашних животных. *Malassezia pachydermatis* представляет собой липофильный сапрофитный дрожжевой микроорганизм, не образующий мицелий и имеющий характерную толстостенную овальную форму или форму земляного ореха. Типичная форма земляного ореха образуется однополярным отделением дочерних клеток с одного участка на клеточной мембране. Микроорганизм также содержит отчетливый спиралевидный отросток на внутренней части клеточной мембраны. *Malassezia* обычно присутствует на коже как сапрофит и часто выделяется после взятия пробы из слухового прохода, анальной пазухи, межпальцевой области и губ, прямой кишки и влажной области у собак (*Scott et al., 1995*).

Malassezia может возникать на коже туловища, но в незначительном количестве. У кошек также встречается *M. pachydermatis*, выделенный из слуховых проходов и анальных пазух.

Другой микроорганизм, *M. sympodialis*, был установлен в качестве отдельного вида (Bond et al., 1995). *M. sympodialis* имеет более округлую или луковичную форму и несколько уменьшен в размере, чем *M. pachydermatis*. *M. sympodialis* был выделен при соскобах у кошек со скоплением восковидного налета и признаками воспаления в области ушей. Было доказано наличие симбиотического взаимоотношения между *Malassezia spp.* и стафилококками (Mason, 1996). Имеется взаимосвязь, дающая взаимную пользу факторам роста, которые изменяют микроокружение с пользой для обоих микроорганизмов. Оба вида выделяют липазу, способную менять баланс секрета сальной железы с целью поддержки как роста обоих микроорганизмов, так и нарушения роста других микроорганизмов. Однако, несмотря на доказательство того, что рост *Malassezia in vitro* улучшался в присутствии стафилококков, зависимость между микроорганизмами отсутствовала. Подавление одного микроорганизма не вызывало подавления роста другого.

ПАТОГЕНЕЗ

Поскольку было наличие *Malassezia spp.* на коже здоровых животных, то другие факторы должны играть свою негативную роль, прежде чем указанные микроорганизмы вызовут клиническое проявление. Эти факторы включают как изменение физико-химического состава кожи, так и многочисленные предрасполагающие факторы у хозяина.

Чрезмерное образование сального секрета или секрета церуминальных желез, повышение влажности и нарушение эпидермального барьера способствуют росту дрожжевой микрофлоры. Было доказано, что *Malassezia*, находясь под защитой хозяина, обладает механизмом адгезии к корнеоцитам. Такой фактор адгезии бывает компонентом протеина или гликопротеина (Bond and Lloyd, 1996). Благодаря этому липазы и липоксигеназы, вырабатываемые микроорганизмом, вызывают дальнейшие изменения в жировой пленке, что обеспечивает более благоприятный микроклимат для поддержания роста дрожжей. Проведенные исследования доказали активность протеазы, уреазы и фосфатазы у некоторых штаммов *M. pachydermatis* (Mathieson et al., 1996). Зимоген является компонентом клеточной оболочки, который при выделении вызывает тяжелое воспаление путем активации комплемента. Кроме того, *Malassezia* вырабатывает вещество, подавляющее рост других грибковых микроорганизмов, ограничивая дальнейшее соперничество.

Некоторое время считалось, что у ряда животных может наблюдаться повышенная чувствительность к данному микроорганизму, поскольку у них наблюдается выраженный зуд и другие клинические признаки при обнаружении довольно незначительного количества микроорганизмов. Проведенные исследования действительно показали, что у собак с атопией при наличии кожного заболевания наблюдалась IgE-опосредованная гиперчувствительная реакция типа I на внутриклеточные вытяжки *M. pachydermatis*, в то время как у здоро-

вых собак при отсутствии атопии не наблюдается значительного количества IgE-специфических антител (Morris, 1995).

Факторами, предрасполагающими к росту дрожжевых микроорганизмов у животных, являются аллергические заболевания, нарушения, связанные с ороговением (себорея), развитие бактериальной кожной патологии, а также длительное применение кортикостероидов или антибиотиков (White et al., 1996). Генетической основой для предрасположенности пород к *Malassezia* бывает дефицит Т-лимфоцитарной ответной реакции на дрожжевую патологию. Высказывалось предположение, что наиболее предрасположенными являются собаки таких пород, как вест хайленд уайт терьер; бассетхаунд, спаниель, немецкая овчарка, кокер спаниель, австралийский терьер, малгез, чихуахуа, пудель, шотландская овчарка, лхаскский апсо и такса (Scott et al., 1995).

Механизм развития патогенеза и точное количество микроорганизмов, необходимых для возникновения заболевания, изучены не до конца. Вероятнее всего, некоторые изменения в микроклимате кожного и волосаного покрова или изменение иммунитета хозяина вследствие эндогенного или экзогенного факторов могут привести к повышенному и неконтролируемому росту *Malassezia* на поверхности кожного покрова и волосных фолликулах, вызывая таким образом нарушение с последующим развитием заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Клинические признаки дерматита, вызванного *Malassezia*, бывают различными, но обычно включают эритему, незначительный или выраженный зуд, желтые или серые чешуйки на кожном или волосаном покрове, а также жирные воскообразные выделения с «дрожжевым», прогорклым неприятным запахом. Развитие хронической патологии приводит к лихенизации, гиперпигментации и травматической алопеции. Однако данные клинические признаки присущи и другим дерматологическим нарушениям, поэтому их наличие предполагает наличие дерматита, вызванного *Malassezia*, но не является его диагностикой. Наиболее часто поражения возникают в области ушей, губ, морды, на участках между пальцами, вентральных сгибах передних конечностей, в области анального отверстия или вокруг него. Участки поражения могут быть локализованными, многоочаговыми и распространенными, могут также затрагиваться обширные участки тела. У собак бывают также и другие специфические клинические синдромы, вызванные чрезмерным образованием колоний *Malassezia*. Наиболее распространенным и широко известным синдромом, вызываемым *M. pachydermatis*, является возникновение отита наружного слухового прохода. Повышенное количество *Malassezia* иногда приводит к появлению фолликулита и фурункулёза в виде образования как акне в области подбородка, так и кист между пальцами (Scott et al., 1995). Было доказано, что *Malassezia* является причиной паронихии и коричневого цвета когтей у собак с атопией, а иногда вызывает зуд в области конечностей (Griffin, 1996). Данный синдром может привести к неправильному заключению, что лечение атопии неэффективно или помогает лишь отчасти. На самом деле лечение патологии, вы-

званной *Malassezia*, позволяет избавиться от клинических признаков атопии. У кошек дерматит вследствие жизнедеятельности *Malassezia* встречается редко и проявляется отитом наружного слухового прохода, сопровождающимся потемнением окраски волос ушной раковины, трудноизлечимыми угрями, распространенной кератинизацией и чешуйчатым дерматитом (эксфолиативная эритродермия) (Scott et al., 1995). Кошки с рецидивирующим распространенным дерматитом, вызванным *Malassezia*, предрасположены к вирусной инфекции иммунодефицита кошек и сахарному диабету (Scott et al., 1995).

ДИАГНОСТИКА

Выбор лучшего метода диагностики вызывает сомнения. В клинической практике для диагностики иногда применяют цитологическое исследование кожи, поскольку оно производится быстро и незатруднительно в проведении при наличии необходимых материалов. Существует несколько методов получения цитологических проб. Сюда входят непосредственный мазок-отпечаток, отпечаток на липкой ленте, соскоб кожи и мазок, взятый ватным тампоном. Автор обычно предпочитает непосредственный мазок-отпечаток, особенно если приходится брать пробу с жирной, смазанной воском плоской поверхности. Предметное стекло прижимают к коже и сильно трут, чтобы получить какие-либо частицы с поверхности кожи и экссудат.

В тех местах, где нет большой плоской поверхности, для взятия пробы можно использовать ватные палочки. Полученный материал затем переносится на предметное стекло методом прокатывания или путем отпечатывания. Для взятия пробы из слухового прохода и иногда участков между пальцами желательно использовать ватные палочки. Однако недавние исследования показали, что взятие пробы с помощью ватных палочек менее надежно для получения проб дрожжевых микроорганизмов (White et al., 1996). Соскоб кожи и мазок-отпечаток на липкой ленте больше помогают для диагностики, когда поверхность, с которой берется проба, состоит из сухих чешуек. Чистую липкую ленту плотно прижимают к пораженной коже; надо брать пробы из многочисленных участков. Затем ленту кладут клейкой стороной вниз на несколько капель краски, помещенной на предметное стекло. Кроме того, в продаже имеются «клеящие» предметные стекла, которые можно прижать непосредственно к поверхности кожи.

После того как проба помещена на предметном стекле, ее фиксируют при помощи горелки, чтобы микроорганизмы приклеились к предметному стеклу. Тепловую фиксацию можно произвести пламенем горелки или зажигалки, направив его под предметное стекло на 2–3 секунды. Затем производится равномерное окрашивание пробы, размещенной на предметном стекле. Для окрашивания дрожжевой культуры применяются Diff-Quik, новый метиленовый синий (который не требует фиксации под пламенем) или окраска по Граму. После этого на предметное стекло наносят каплю иммерсионного масла, и проводится исследование. Многие дерматологи считают значительным наличие более 1–2 микроорганизмов при микроскопии под иммерсией. Однако следует соблюдать осторожность при интерпретации результатов цитологических исследований. Как уже отме-

чалось, на некоторых участках тела обычно присутствует большое количество дрожжевой культуры. Для определения значительности присутствия дрожжевой культуры, наряду с повышенным количеством дрожжей, нужно учитывать характерные клинические признаки. Выращивание культуры обычно не рекомендуется в качестве диагностического средства в клинической практике. Хотя некоторые методы выращивания культуры и применяются в большом количестве при проведении исследований, они непрактичны и часто не приносят пользы в клинической практике. Биопсия кожи, как и культуральные исследования, мало помогают в качестве обычной диагностической процедуры. Даже на участках, где мазки-отпечатки показывают большое скопление *Malassezia*, в результате обычной обработки пробы на биопсию микроорганизмы могут исчезнуть. Тем не менее, их можно периодически обнаружить на поверхности кожи или в гиперкератотическом веществе фолликула. При обнаружении микроорганизмов во время гистопатологического исследования их присутствие следует рассматривать значительным. Дрожжевая культура может также наблюдаться в отверстиях фолликулов или «остиях». Кожные проявления могут быть различными, но обычно наблюдаются в виде гиперпластического, спонгиозного, поверхностного, периваскулярного и интерстициального дерматита с преобладанием лимфогистиоцитарных клеток. Часто отмечается лимфоцитарный экзоцитоз, например смешанный инфильтрат с присутствующими эозинофилами.

Иногда предшествующие методы диагностики позволяют обнаружить лишь редкие экземпляры культуры *Malassezia* или вообще никаких признаков. Однако клиническая практика наряду с имеющимися клиническими признаками может навести врача на мысль о том, что причиной заболевания является дрожжевая культура. В этих случаях проведение пробной противогрибковой терапии или местное лечение могут оказаться единственным способом, чтобы установить, являются ли данные микроорганизмы причиной клинического заболевания или способствуют его развитию.

ЛЕЧЕНИЕ

При заражении *Malassezia* лечение должно быть направлено как на уничтожение дрожжевой культуры, так и на ликвидацию любых возможных причин, способствующих росту дрожжевой культуры. Поскольку данный микроорганизм обычно присутствует как комменсал на кожном покрове, его полное уничтожение, очевидно, невозможно. Поэтому без исправления нарушений, лежащих в основе возникновения кожной патологии, обычно возникает рецидив дрожжевой патологии. Это вызывает неудовлетворение у ветеринарных врачей и владельцев животных. При невозможности выявления основной причины заболевания патология, как правило, переходит в хроническую форму.

Для уменьшения количества популяции *Malassezia* spp., обитающей на поверхности кожи, помогает местное и системное лечение. Широко используется местное лечение; однако, автор рекомендует применять его лишь периодически в исключительных случаях и при локализованном поражении. Но даже в локализованных случаях местная терапия не всегда эффективна. Ав-

тор считает, что распространенный дерматит, опосредованный обитанием *Malassezia*, лишь отчасти реагирует на местную терапию. Однако в качестве вспомогательного лечения она помогает быстрее избавиться от дерматита. Лучше всего проводить местное лечение для обезжиривания кожи, противогрибковую терапию и некоторые остаточные процедуры, чтобы отсрочить рецидив. Нет препаратов, сочетающих в себе все эти качества; поэтому многие дерматологи применяют комбинированное лечение.

Пероксид бензоила (Оксидекс, *DVM Pharmaceuticals*; Пиобен, Аллердерм/*Virbac*), пероксид бензоила с серой (Сульф/Оксидекс, *DVM Pharmaceuticals*), дисульфид селена (Селсан Блу, *Ross Laboratories*) и деготь входят в состав шампуней с хорошими обезжиривающими свойствами и могут применяться для удаления избыточного кожного сала, которое является благоприятной средой для роста микроорганизмов. Также применяются специфические противогрибковые шампуни. В клинической практике в качестве противогрибкового средства чаще всего применяется хлоргексидин (Хлоргексидерм, *DVM Pharmaceuticals*; Гекседин, Аллердерм/*Virbac*) в концентрации минимально 1%, и была доказана его эффективность против *Malassezia*, но в концентрации 2–4% он более эффективен. Другими ингредиентами шампуней, которые применяются для местного лечения, являются миконазол (Дермазол, Аллердерм/*Virbac*) и кетоконазол (Низорал, *Janssen Pharmaceutica*). В многочисленных испытаниях доказывалась различная степень эффективности этих препаратов. Хорошей эффективностью обладает современный препарат Себоллиз (Дермкеа-Вет), содержащий 2% миконазола нитрата и 2% хлоргексидина глюконата.

Необходимо учитывать несколько важных факторов при использовании всех шампуней для лечения дерматита *Malassezia*. Лечебные шампуни нужно применять минимально 2 раза в неделю, а в некоторых случаях потребуется более частое применение. Время контакта с поверхностью кожи должно составлять 10–15 минут для получения наилучшей ответной реакции на лечение. Поскольку шампуни обладают слабой остаточной активностью, ополаскиватели, наносимые на кожу, обеспечивают дополнительный противогрибковый эффект. Имеются данные об эффективности эникконазола (Имаверол, *Janssen Pharmaceutica*), однако неприятный запах и сложность применения ограничивают его применение многими владельцами животных. Эникконазол нельзя применять для кошек. Данный препарат продается в странах Европы, Австралии и Канаде. Эффективным признано применение ополаскивателя с эникконазолом после шампуня с сульфидом селена (*Scott et al., 1995*). Поскольку многие противогрибковые шампуни и ополаскиватели дорогостоящие, некоторые врачи используют в качестве ополаскивателя смесь из взятых в равных количествах белого уксуса (уксусная кислота) и воды, после чего применяют кремы, мази и лосьоны с миконазолом, клотримазолом, нистатином, эникконазолом, хлоргексидином и кетоконазолом. Местное нанесение препарата на отдельные «пятна» обычно применяется при поражении лишь нескольких областей (область межгубных складок, ушей, участки между пальцами и т. д.).

При дерматите *Malassezia* наиболее эффективным методом является системное лечение. Автор использует его во всех случаях, кроме локализованной патологии, для начального устранения инфекции. Сопутствующее и последующее местное лечение, как уже упоминалось, помогают контролировать заболевание и сводит к минимуму риск появления рецидивов. Была доказана эффективность кетоконазола, итраконазола и флуконазола против *Malassezia*. Наиболее широкое применение нашел кетоконазол (Низорал, *Janssen Pharmaceutica*), который является менее дорогим из всех трех препаратов. Дозировка и режим лечения кетоконазолом при дерматите *Malassezia* различны, как и количество врачей и дерматологов, применяющих его. Обычная рекомендация составляет 5–10 мг/кг через каждые 12 часов в течение 2–4 недель. Однако, многие дерматологи считают, что в подавляющем большинстве случаев более низкая доза в 5 мг/кг через каждые 24 часа за аналогичный период является более эффективной. Автор часто начинает применение с 5–10 мг/кг в день в течение 10 дней, а затем еще 10 дней в той же дозе через день. При таком лечении удается избавиться от большей части *Malassezia* с минимальным числом возникновения рецидивов. Кроме того, оно больше устраивает владельцев из-за минимальных расходов при использовании кетоконазола при более высокой дозе. Однако при отсутствии реакции на лечение или лишь частичной ответной реакции, или при возникновении рецидивов могут потребоваться более высокие дозы препарата. Обычно зуд быстро проходит в течение первой недели, а другие клинические признаки устраняются в последующие недели лечения. Кетоконазол нужно принимать с кормом, так как желудочно-кишечная абсорбция улучшается в кислой среде. В качестве побочных эффектов на введение кетоконазола могут наблюдаться желудочно-кишечные нарушения и изредка гепатотоксическая реакция, но при минимальных дозировках они возникают редко. Некоторые дерматологи животным, проходящим данное лечение, рекомендуют параллельно назначать гепатопротекторы. Автор обычно проводит гематологический анализ у собак, получающих препарат в хронических случаях лечения или при более высоких дозах кетоконазола. Итраконазол (Споронокс, *Janssen Pharmaceutica*) применяется в дозе 5–10 мг/кг через каждые 24 часа, а флуконазол (Дифлюкан, *Roerig*) – по 5 мг/кг через каждые 24 часа. Оба препарата показали хорошие результаты в применении (*Scott et al., 1995*). Однако они значительно дороже, чем кетоконазол, что ограничивает их применение в клинической практике. Гризеофульвин, который иногда применяется для лечения дерматофитии у домашних животных, не эффективен при борьбе с бактериальной пиодермией, которая облегчает проникновение спор *Malassezia*.

Литература

- Bond R, Lloyd DH: Factors affecting the adherence of *Malassezia pachydermatis* canine corneocytes in vitro. *Vet Derm* 7:49, 1996. This article examines various protein and carbohydrate moieties and their effects on adherence of organisms to canine corneocytes.
- Bond R, Anthony KM, Dodd M, Lloyd DH: Isolation of *Malassezia sympodialis* from feline skin and mucosae. *Proceedings of the 12th European Society of Veterinary Dermatology*. Barcelona, Spain, 1995, p 220. The initial report detailing isolation of this organism on feline skin.

- Griffin CE: Malassezia paronychia in atopic dogs. Proceedings of the 12th annual American College of Veterinary Dermatology/ American Academy of Veterinary Dermatology meeting. Las Vegas, Nevada, 1996, p 51. *This article evaluates clinical findings of Malassezia paronychia in atopic dogs and results of therapy with ketoconazole.*
- Guillot J, Chermette R, Gueho E: Unsuspected diversity of Malassezia yeasts recovered from animal skin. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C, eds: Advances in Veterinary Dermatology, vol 3. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996, p 533. *This abstract reports on various species of Malassezia organisms that were isolated from numerous domestic and wild animals.*
- Mason KV: Malassezia dermatitis and otitis. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy XI. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 544. *Review of clinical, diagnostic, and treatment options for Malassezia dermatitis.*
- Mason KV: Malassezia: Biology, associated diseases and treatment. Proceedings of the 12th annual American College of Veterinary Dermatology/American Academy of Veterinary Dermatology meeting—concurrent Session Notes. Las Vegas, Nevada, 1996. *A good review of the history and state of current knowledge about Malassezia.*
- Mathieson I, Fixter LM, Little CJL: Enzymatic activity of Malassezia pachydermatis. In: Kwochka KW, Willemse T, von Tscharner C, eds: Advances in Veterinary Dermatology, vol 3. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996, p 532. *Demonstration of various enzymatic activities in strains of Malassezia pachydermatis in vitro.*
- Morris DO, Rosser EJ: Immunologic aspects of Malassezia dermatitis in patients with canine atopic dermatitis. Proceedings of the 11th annual American College of Veterinary Dermatology/American Academy of Veterinary Dermatology meeting. Santa Fe, New Mexico, 1995, p 16. *This article discusses the effects of various enzymatic extracts of Malassezia used intradermally on normal and atopic dogs.*
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Small Animal Dermatology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 357. *Review of clinical and therapeutic options for Malassezia dermatitis.*
- White SD, Bourdeau P, Blumstein P, et al: Comparison via cytology and culture of carriage of Malassezia pachydermatis in atopic and healthy dogs. Third World Congress of Veterinary Dermatology. Edinburgh, Scotland, 1996, p 37. *This study evaluated cytologic features by swab and scraping and compared them to cultures for the Malassezia organism on normal and atopic dogs.*

Дерматофития

Линда А. ФРАНК

Дерматофития является кожным грибковым заболеванием, которое поражает кератинизированные структуры волоса. К дерматофитам, представляющим важность для ветеринарных врачей, относятся зоофильные грибки (*Microsporium canis*, *Trichophyton equinum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* и *M. nanum*) и геофильный грибок (*M. gypseum*). Обычно дерматофития является самокупирующимся заболеванием, однако для устранения его может потребоваться несколько месяцев и больше, в зависимости от организма-хозяина и состояния его иммунной системы.

ДЕРМАТОФИТИЯ СОБАК

Дерматофития собак не такое распространенное заболевание, как можно было бы предположить. Инфекция наиболее часто встречается в теплых, влажных тропических местах обитания или при неудовлетворительных санитарных условиях и высокой скученности содержания. Молодые животные и животные с иммуносупрессией в анамнезе поражаются чаще. Передача, как правило, происходит при непосредственном контакте с инфицированным носителем или через зараженные предметы ухода. Инкубационный период варьируется от 4 до 30 дней. Некоторые микроорганизмы сохраняют жизнеспособность в сухом месте в течение ряда лет.

Клинические признаки

Клинические признаки, вызываемые дерматофитией, являются отражением реакции хозяина на грибковое поражение. Хорошо адаптированные виды (например, *M. canis*) вызывают небольшое воспаление, в то время

как менее адаптированные виды (например *M. gypseum* или *T. mentagrophytes*) провоцируют более заметное воспаление. При «классическом» воспалении имеется округлый участок alopecii с характерным ломким волосом, шелушением кожи и слабой эритемой. Поражения обычно распространяются от центра к периферии, часто с восстановлением волос по центру. Зуд бывает различной степени. У собак при поражении дерматофитами наблюдаются региональные и генерализованные участки alopecii, эритема, шелушение и образование корок на кожном покрове. При дифференциальной диагностике дерматофитии чаще всего обнаруживаются поверхностная пиодермия и демодекоз.

Другие клинические признаки включают наличие керионов и онихомикоз. Керион представляет собой узелковую дермальную реакцию, которая сопровождается образованием язв и дренирующих каналов. Это является результатом ответной воспалительной реакции или повышенной чувствительности на дермальное поражение менее адаптированными видами дерматофитов (например, *M. gypseum*). Керионы часто наблюдаются в области морды, но могут появляться и в других местах. В дифференциальный диагноз входят гистиоцитомы, глубокая пиодермия, неоплазия и демодекоз. Онихомикоз представляет собой редкое заражение кератина когтевого ложа, обычно вызываемого *T. mentagrophytes*. Клиническая картина поражения проявляется в виде бесформенных ломких когтей. Онихомикозом поражается один или несколько когтей; однако, симметричные заболевания маловероятны. Когти редко поражаются без вовлечения когтевого ложа.

ДЕРМАТОФИТИЯ КОШЕК

M. canis является наиболее распространенной дерматофитной патологией и у кошек и может стать эндемичным заболеванием в некоторых местах проживания животного, в особенности у персидских кошек. Предполагают, что длинношерстные или беспородные кошки могут быть носителями спор грибковой культуры.

Клинические признаки

Клинические признаки включают участки алопеции, образование чешуек и корок на кожном покрове, особенно в области морды и ушных раковин. Распространенный дерматит может присутствовать наряду с милиарным дерматитом и является дифференцированной диагностикой для милиарного дерматита кошек вследствие аллергии. Хотя дерматофития редко вызывает зуд, у некоторых кошек с данным поражением бывает сильный зуд. Клинические признаки могут наблюдаться только у котят, взрослые же кошки являются бессимптомными носителями заболевания.

Другими менее распространенными признаками являются рецидивирующий фолликулит подбородка, хронический блефарит и образование керионов. В редких случаях у кошек встречаются псевдомицетомы — подкожные узелки с язвами и дренирующими каналами, которые возникают в результате глубокого дермального или подкожного поражения волоса дерматофитами. Данное заболевание нашло описание только у персидской кошки. Псевдомицетомы обнаруживают у животных без признаков клинического поражения или у кошек с поверхностной дерматофитией.

ДИАГНОСТИКА

Исследование при помощи лампы Вуда является наиболее распространенным методом для диагностики дерматофитии. Помните, что единственным видом флюоресцирующих грибов у животных является *M. canis*, и флюоресцируют менее 50% из этого вида. Некоторые виды местного лечения (например йод) нарушают флюоресценцию. Для увеличения положительных результатов нужно прогреть кожу лампой Вуда примерно 5 минут, а затем проводить исследование в течение 3–5 минут, чтобы реакция пораженного дерматофитами волоса стала заметной (Moriello and DeBoer, 1995a). Реакция при исследовании лампой Вуда считается положительной, если появляется яблочно-зеленоватое свечение волоса стержня. Ложноположительные результаты получают после применения лечебных средств для волос или в некоторых случаях развития бактериальной флоры. Кроме того, эпидермальные чешуйки, особенно те, которые поражаются *Staphylococcus intermedius*, дают яблочно-зеленоватое свечение; поэтому необходимо дифференцировать чешуйки волоса при интерпретации положительного свечения. Точная диагностика дерматофитии не должна основываться только на исследовании с помощью лампы Вуда.

При непосредственном исследовании волоса под микроскопом можно выявить споры эктотрикса на волосах стержне. Перед исследованием волоса может помочь визуализация путем применения очищающего средства (гидроксида калия, препарата хлорфенолака [50 г хлоралгидрата добавляют к 20 мл жидкого фенола и 25 мл жидкой молочной кислоты]). Исследование пораженно-

го волоса при помощи лампы Вуда повышает точность диагностики дерматофитии. Обычно данный метод не является основным методом диагностики, кроме того требует опыта для обнаружения пораженного волоса и постановки точного диагноза дерматофитии.

Единственным надежным методом для постановки диагноза дерматофитии является культивирование пробы с применением селективной питательной среды на дерматофиты. Для выращивания культуры можно использовать пораженный волос, взятый с периферических участков места поражения и давший положительную реакцию при исследовании с помощью лампы Вуда, и ткань, взятую методом биопсии с места поражения псевдомицетомы и керионами. Волос, взятый с периферических участков поражения керионами и псевдомицетомы, может дать ложноотрицательные результаты. Можно выращивать культуру из чешуек, взятых с обратной поверхности когтя с предполагаемым онихомикозом, или весь коготь для диагностики онихомикоза, но это достаточно сложно. Пробы для выращивания культуры, взятые у кошек при отсутствии клинических признаков поражения, нужно брать с помощью стерильной зубной щетки. Для этого нужно расчесать всю шерсть кошки новой или стерильной зубной щеткой и после этого провести культивирование пробы с волос, собранных щеткой.

Результат считается положительным, если селективная питательная среда приобретает красный цвет в начале роста колонии. Поэтому культуральные чашки нужно проверять ежедневно в течение трех недель. Окрашенные колонии, независимо от цвета питательной среды, всегда содержат, кроме колоний патогенных микроорганизмов, и другие грибковые культуры. Кроме наблюдения за ростом колонии, изменением окраски с помощью ацетатной ленты и лактофенола коттон голубого, необходимо идентифицировать вид специфических дерматофитов. Это позволяет подтвердить, что данная колония является дерматофитной патогенной грибковой культурой, и путем идентификации специфического микроорганизма можно установить источник заражения.

Кроме культивирования, в некоторых случаях полезно провести гистопатологическое исследование для диагностики дерматофитии. Этот метод особенно помогает при образовании псевдомицетом и керионов, а также является средством быстрой диагностики при поверхностной дерматофитии.

Любое животное с распространенной формой заболевания или рецидивирующими симптомами поражения должно пройти полное обследование для идентификации основного заболевания. Диагностические методы включают развернутый общеклинический и биохимический анализы крови и анализ мочи. Всех кошек также следует проверить на вирус лейкемии и вирус иммунодефицита. По показаниям нужно произвести анализ состояния щитовидной железы и тесты, указывающие на развитие гиперадренокортицизма.

ЛЕЧЕНИЕ

Вследствие зоонозного потенциала дерматофитии это заболевание у собак и кошек никогда не следует оставлять без лечения. Цель лечения заключается в минимизации контаминации окружающей среды и заражения

дерматофитией человека, а также ускорение выздоровления животного.

Местная терапия

Единичные поражения у собак можно лечить местными противогрибковыми препаратами или лосьонами, которые наносят на очаг поражения два раза в день. Область поражения вначале нужно освободить от волоса, чтобы уменьшить возможность заражения окружающей ткани, хотя стрижка шерсти может способствовать распространению инфекции, если не применять сопутствующую системную терапию. На образующиеся керионы также следует наносить местные противогрибковые препараты; однако эти поражения часто проходят и без лечения. Для местной терапии часто используются такие препараты, как крем или лосьон с миконазолом (Конофит, *Mallinckrodt*), крем клотримазол (Велтрим, *Bayer Corp.*), крем кетоназол (Низорал, *Janssen*) и мазь с хлоргексидином (Нолвасан, *Fort Dodge*). Все эти препараты не обладают явными преимуществами друг перед другом. Неэффективным средством лечения считается толнафат, который часто применяется при лечении дерматофитии у человека, но на покрытом шерстным покрове собак и кошек он неэффективен, равно как и нистатин, который действует только на дрожжевую культуру. Комбинированных препаратов с кортикостероидами нужно избегать, применяя их лишь при выраженном воспалении кожного покрова. Причина этого состоит в том, что (1) противовоспалительные свойства стероидов могут мешать устранению инфекции; (2) из-за побочного действия местного применения стероидов, в том числе фолликулярной атрофии, алопеции и истончения кожи. В добавление к местной терапии полезно по крайней мере один раз произвести лечение всего тела с помощью применения лечебного шампуня (см. далее), поскольку пораженный дерматофитами волос может быть обнаружен на расстоянии шести сантиметров от активного очага поражения. Кошкам никогда не следует назначать местное лечение, поскольку у них часто бывает инфицирован волос в местах без видимого поражения.

При многочисленных поражениях требуется лечение всего тела. В областях поражения нужно подстричь шерстный покров, как описано выше. Кошкам длинношерстных пород требуется полная стрижка. Следует соблюдать осторожность, чтобы не травмировать кожу, так как может произойти обострение дерматита. Один-два раза в неделю нужно мыть кошку лечебным шампунем и делать кратковременные лечебные ванны. Противогрибковые составы в шампунях включают хлоргексидин (Хлоргексидерм, 2–4%, *DVM Pharmaceuticals*; Гексидин, 2%, *Allerderm/Virbac*), миконазол (Дермазол, *Allerderm/Virbac*) и кетоназол (Низорал, *Janssen*), причем самыми дорогостоящими являются последние два препарата. Для противогрибковых ванн используют серную известь (ЛимДип, *DVM Pharmaceuticals*), энилконазол (Имаверал, *Janssen*), раствор хлоргексидина (Нолвасан, *Fort Dodge*), повидон-йод и гипохлорит натрия. Было проведено исследование по сравнению результатов микологического действия на инфицированный дерматофитами волос у собак и кошек с использованием различных местных препаратов, наносимых дважды в неделю, которое показало, что ополаскиватели с серной известью (30

мл/л) и энилконазолом (20 мл/л) являются наиболее эффективными, давая положительную реакцию микологического действия на грибковые культуры по прошествии одной недели лечения (*White-Weythers and Medleau, 1995*). Для уничтожения грибковой культуры растворы хлоргексидина (25 мл/л 2%-ного раствора) и повидон-йода (42 мл/л) нужно применять в течение двух недель, в то время как шампунь с кетоназолом и гипохлорит натрия (50 мл/л) применяют в течение четырех недель для полного излечения. Другим аналогичным исследованием также была выявлена более высокая эффективность применения серной извести и шампуней с энилконазолом и миконазолом для лечения дерматофитии (*Moriello and DeBuer, 1995a*). Автор данной статьи предпочитает серную известь, поскольку применение ее растворов безопасно и экономично в применении и эффективно в лечении дерматофитии животных. Энилконазол продается в странах Европы, но он не сертифицирован для применения в качестве лечебного препарата для кошек. Безопасность применения данного средства для лечения кошек вызывает сомнения (*Moriello and DeBuer, 1995a*). Исследования, проведенные на кошках, показали, что одно лишь местное лечение не приводит к полному излечению (*DeBuer and Moriello, 1995*). Собакам с многочисленными грибковыми поражениями волосяного покрова также требуется системное лечение.

Системная терапия

Гризеофульвин является одним из препаратов выбора для системного лечения дерматофитии. Он представляет собой фунгистатический препарат, который поступает в подкожные слои эпидермиса и производные кожи. Абсорбция усиливается за счет применения микроскопических доз препарата (Фульвицин-U/F, *Schering-Plough*) и применения его вместе с кормовыми жировыми добавками. Доза микроскопического гризеофульвина составляет 50 мл/кг перорально через каждые 24 часа. В трудноизлечимых случаях эту дозу можно удвоить. Для эффективности действия его следует давать ежедневно. Данный препарат также выпускается в виде суспензии для лечения котят и щенят. В аннотации по применению этого средства нет возрастных ограничений. Известно о его безопасном применении щенятам и котатам с 12-недельного возраста. Как уже упоминалось, желательно подстричь волосы на всем теле животного и в сочетании с системным лечением использовать местную терапию. Наиболее распространенные побочные реакции включают анорексию, тошноту и рвоту. Желудочно-кишечные симптомы можно свести к минимуму, разделив указанную дозу на равные части и давая препарат через каждые 12 часов вместе с кормом. Кошки могут оказаться более чувствительны к данному препарату. Кроме желудочно-кишечных симптомов, у кошек встречается супрессия костного мозга. Клинические признаки нейтропении или панлейкопении могут быть вызваны у кошек вирусом иммунодефицита либо представлять собой идиосинкразическую реакцию (*Shelton et al., 1990*). Поэтому перед применением данного средства кошек необходимо проверять на наличие ВИК, проводить полный гематологический анализ перед лечением и через каждые 1–2 недели в процессе применения препарата. Гризеофульвин является тератогенным препаратом, и его не следует назначать беременным животным.

Кетоконазол (Низорал, *Janssen*) и итраконазол (Споронокс, *Janssen*) также являются эффективными препаратами для лечения дерматофитии. Эти имидазолы обычно применяются в тех случаях, когда при применении гризеофульвина не наблюдается положительной реакции на лечение, или при непереносимости животными данного препарата. Кетоконазол назначают в дозе 10 мг/кг через каждые 24 часа перорально, и его следует давать вместе с кормом, pH которого смещена в кислую сторону. Наиболее распространенным побочным эффектом является анорексия. Также имеются данные о гепатотоксичности, которая чаще распространена у кошек, чем у собак. Поэтому перед лечением, а также во время применения препарата животному следует назначать гепатопротекторы.

Итраконазол эффективен для лечения дерматофитии в дозе 5 мг/кг через каждые 24 часа перорально для собак и 10 мг/кг через каждые 24 часа перорально для кошек. Этот препарат по стоимости дороже, чем кетоконазол, он вызывает меньше побочных эффектов. Исследование, в котором проводилось сравнение итраконазола с гризеофульвином, показало эффективность обоих препаратов как противогрибковых средств. Однако, при применении итраконазола эффект достигался несколько быстрее: 56 по сравнению с 70 днями (*Moriello and DeBuer, 1995b*). Но, несмотря на незначительное количество побочных эффектов, перед назначением данного препарата, а также в процессе лечения нужно давать животному гепатопротекторы. Итраконазол более эффективен при лечении как онихомикоза, так и псевдомицетомы. В этих случаях необходим длительный курс лечения, и для полного выздоровления требуется около 10 месяцев (*Medleau and Rakich, 1994*).

Длительность терапии

Независимо от выбора системного лечения для лечения дерматофитии решающее значение имеет длительность терапии. Лечение обычно продолжается как минимум 6 недель: 2 недели до клинического излечения и 2–3 недели после получения отрицательного анализа на наличие грибковой культуры, осуществляемого с недельными интервалами. Желательно проводить анализы на наличие грибковой культуры лишь через 4 недели после начала лечения. При отсутствии признаков поражения для получения грибковой культуры нужно произвести взятие волоса с кожного покрова с помощью зубной щетки.

Уборка

Важно помнить, что окружающая обстановка является источником инфекции. Для поддержания чистоты помещения эффективна тщательная уборка при помощи пылесоса, а также влажная уборка; однако, влажная уборка не уничтожает споры грибов. Нужно тщательно очищать и

подстилку животного. Гладкие поверхности следует регулярно мыть раствором гипохлорита натрия, разведенным в соотношении 1:10.

Уборка и дезинфекция в питомниках кошек и собак являются особым случаем, который находится за пределами материалов данной статьи. Для рассмотрения данного вопроса читатели могут обратиться к статье *Moriello and DeBuer (1995a)*.

Противогрибковые вакцины

Разработана противогрибковая вакцина (Fel-O-Vax MC-K, *Fort Dodge*), которая помогает при лечении дерматофитии. Данная вакцина не является эффективной для предупреждения заражения. Она обладает некоторой эффективностью при терапии и является вспомогательным средством при системном и местном лечении или при сочетании обоих методов. Практические испытания, проведенные компанией, показали, что через несколько недель после вакцинации грибковые поражения на кожном покрове в значительной степени уменьшались. Требуются дальнейшие исследования для оценки в применении этих вакцин. Главным побочным эффектом является образование стерильных абсцессов на участке инокуляции.

Литература

- DeBoer DG, Moriello KA: Inability of two topical treatments to influence the course of experimentally induced dermatophytosis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 207:52, 1995. *A prospective study comparing the efficacy of a topical glyceryl monolaurate treatment to a commonly used chlorhexidine treatment regimen in juvenile cats with experimentally induced dermatophytosis.*
- Medleau L, Rakich PM: *Microsporum canis* pseudomycetomas in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:573, 1994. *A case report of a Persian cat in whom the superficial dermatophytosis and pseudomycetoma was treated successfully with surgical excision and itraconazole.*
- Moriello KA, DeBoer DJ: Feline dermatophytosis—recent advances and recommendations for therapy. *Vet Clin North Am* 25:901, 1995a. *A review of feline dermatophytosis: epidemiology, pathogenesis, immunology, diagnosis, and treatment including new and controversial therapies.*
- Moriello KA, DeBoer DJ: Efficacy of griseofulvin and itraconazole in the treatment of experimentally induced dermatophytosis in cats. *J Am Vet Med Assoc* 207:439, 1995b. *A prospective study comparing the efficacy of griseofulvin and itraconazole to a placebo control in juvenile cats with experimentally induced dermatophytosis.*
- Shelton GH, Grant CK, Linenberger ML, Abkowitz JL: Severe neutropenia associated with griseofulvin therapy in cats with feline immunodeficiency virus infection. *J Vet Intern Med* 4:317, 1990. *A case report of neutropenia from griseofulvin treatment in six cats with FIV infection.*
- White-Weathers N, Medleau L: Evaluation of topical therapies for the treatment of dermatophyte-infected hairs from dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:250, 1995. *A prospective study comparing the ability of various topical antifungal preparations to sterilize hair from cats and dogs infected with Microsporum canis.*

Демодекоз кошек

Дэниэл О. Моррис

Карин М. Бил

Введение

Демодекоз кошек является наследственным заболеванием, которое вызывается двумя различными видами клещей рода демодекс. Каждый вид населяет отдельную экологическую нишу на кожном покрове и является фактором, при котором наблюдается разнообразие клинических признаков.

Demodex cati

Об этом интересном виде клещей *Demodex* впервые сообщил Leydig в 1859 году, а в 1877 году Megnin назвал его *Demodex folliculorum var. cati*. В 1919 году Hirst переименовал его в *D. cati*. *D. cati* представляет собой клеща с длинным и тонким телом, обитающего в волосных фолликулах, который по своему строению сходен с *D. canis*, вызывающим демодекоз у собак. *D. cati* можно обнаружить у клинически здоровых кошек как составную часть обычной микрофлоры кожи. Данное заболевание у кошек во многом сходно с подобным заболеванием у собак, в том числе жизненный цикл, патофизиология заражения и иммунная реакция хозяина на заражение клещом. Но, поскольку в ветеринарной литературе имеется всего лишь 18 подробных историй болезни о заболеваниях кошек, вызванных *D. cati*, приходится делать обзор исходя из ограниченной практики. По сравнению с демодекозом собак, у кошек при данной патологии полностью отсутствуют сравнительные исследования ответной иммунной реакции организма-хозяина.

Но независимо от этого, клинически очевидно, что заражение *D. cati* может усугубляться системными заболеваниями и заболеваниями, негативно влияющими на иммунную систему. Описывались случаи заражения *D. cati* на фоне сахарного диабета, вируса иммунодефицита кошек, системной красной волчанки, вируса лейкемии кошек, гиперадrenокортицизма и лимфопении, вызванными хронической инфекцией верхних дыхательных путей (обзор историй болезни провел Chesney, 1989). Этиологическая связь была здесь только предположительной, хотя лечение от *D. cati* в нескольких из этих случаев было невозможно без одновременного лечения основного заболевания.

Кожные поражения, вызываемые паразитами в этих случаях, были разнообразны, но чаще всего возникали алопеция, эритема, сквамозное поражение кожного покрова и скопление секрета церуминальных желез. Чаще всего поражалась область головы (особенно орбитальная область, также ушные раковины), а в некоторых случаях встречались как отдельные поражения туловища, так и распространенные генерализованные поражения. Сопутствующий зуд был вариабелен. Случаи передачи заболевания среди взрослых кошек не отмечались.

Demodex species

Первое сообщение о втором виде демодекозного клеща, поражающего домашних кошек, появилось в 1982 году

(Conroy et al., 1982), но он оставался безымянным. Этот вид обитает внутри рогового слоя эпидермиса, у него широкое и короткое тело по сравнению с *D. criceti*, который паразитирует в эпидермальных складках у хомяков.

В ветеринарной литературе нашли описание 11 случаев поражения *Demodex*, включая данный поверхностный вид, в том числе три случая, описанные ранее одним из авторов. Пять из этих случаев имели место среди двух групп соседей по дому, что привело к мысли о возможности заражения между взрослыми кошками. В одной из пар кошка в конце концов погибла от системного токсоплазмоза после рецидива демодекоза, в то время как у ее соседки по дому дерматит полностью прошел после лечения от демодекоза (Medleau et al., 1988). В одной семье с тремя кошками у двух сиамских котов и кошки с аллергией на компоненты корма (которым многократно парентерально вводили метилпреднизолона ацетат) появился дерматит, сопутствующий демодекозу. Поражения у них устранились только после лечения обоих заболеваний. Не родственный им сиамский кот, живущий рядом, у которого был обнаружен сопровождающийся зудом демодекоз до применения кортикостероидов, полностью вылечился после противоклещевой обработки (Morris, 1996).

Симметричная алопеция, вызванная самотравматизацией, эритема и шелушение кожного покрова в области вентральной поверхности шеи и живота являются наиболее распространенными поражениями при паразитировании клещей *Demodex sp.* Реже происходит поражение кожи в области морды, дистальных участков тела и слуховых проходов. Наиболее общей чертой является выраженный зуд.

НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕМОДЕКОЗОМ КОШЕК

У авторов данной статьи имеется документальное подтверждение серии из 15 случаев демодекоза у кошек между 1 января 1994 года и 31 декабря 1996 года (из них надо исключить три вышеупомянутых случая поверхностного демодекоза, отмеченного в Мичигане; таблица 1). У 11 кошек (73%) произошло заражение поверхностным видом клеща, а у пяти (33%) – фолликулярным видом. Одна из кошек была заражена обоими видами клещей одновременно. Кроме того, мы консультировались со многими ветеринарными врачами в области нашей практической деятельности относительно случаев, где заражение происходило поверхностными видами клещей, но среди этих специалистов не оказалось ни одного, кто бы довел до нашего сведения данные о фолликулярных клещах. Из вышеупомянутого следует, что, по крайней мере в области нашей практической деятельности (в Юго-Восточном прибрежном и Центральном Техасе), поверхностный клещ *Demodex* является наиболее распространенной причиной дерматита у кошек.

Таблица 1. 15 случаев демодекоза у кошек

Случай/порода	Возраст при начале заболевания	Глюкокортикоиды	Сопутствующее заболевание	Распределение клещей и областей alopecii
<i>Demodex cati</i>				
1. Домашняя короткошерстная	6 мес	Инъекция МРА 1 раз в неделю*	Вид <i>Demodex</i> и пищевая аллергия	Область туловища, морды, шеи (корочки)
2. Домашняя короткошерстная	2 года	Инъекции МРА двукратно	Не установлены	Область туловища
3. Домашняя короткошерстная	4 года	Несколько инъекций МРА	Не установлены	Область морды, ушных раковин, лап (корочки)
4. Домашняя короткошерстная	10 лет	Несколько инъекций МРА	Не установлены	Область морды, ушных раковин
5. Домашняя короткошерстная	16 лет	Дексаметазон орально	Вирус иммунодефицита кошек	Область туловища, морды, шеи (множество)
<i>Demodex sp.</i>				
6. Сиамская	12,5 лет	Однократная инъекция МРА	Сахарный диабет	Область туловища, морды, шеи
7. Домашняя короткошерстная	6 мес	Однократная инъекция МРА	Акне кошек	Область передних конечностей, боковая поверхность
8. Гималайская	1,5 года	Триамцинолон орально**	Не установлены	Область живота, лап, шеи
9. Домашняя короткошерстная	3,5 года	Несколько инъекций МРА	Не установлены	Область живота, конечностей (4)
10. Домашняя короткошерстная	8 мес.	Никаких	Не установлены	Область туловища и наружного слухового прохода
11. Сиамская	7,5 лет	Несколько инъекций МРА	Пищевая аллергия	Область туловища, боковой поверхности, шеи
12. Корниш рекс	4 мес	Несколько инъекций МРА	Дерматит	Область туловища (многоочаговые бляшки)
13. Домашняя длинношерстная	6 мес	Никаких	Не определены	Область туловища
14. Домашняя короткошерстная	13 лет	Инъекции МРА двукратно	Пищевая аллергия	Область живота (папулезные высыпания)
15. Корниш рекс	8 лет	Триамцинолон орально	Пищевая аллергия	Область туловища (папулезные высыпания)

* Также перорально получали мегестрола ацетат 2 раз в неделю.

** Также парентерально был введен медроксипрогестерона ацетат 2 раза в неделю.

МРА – метилпреднизолона ацетат.

Demodex species

Из числа кошек, зараженных поверхностным *Demodex sp.*, были две сиамские кошки, две корниш рекс, две домашние короткошерстные и одна домашняя длинношерстная кошка. Возраст кошек составлял от 6 месяцев до 13 лет, а в среднем 4 года. Сопутствующими заболеваниями были сахарный диабет (у одной кошки), аллергия на компоненты корма (у четырех кошек, каждой из которых парентерально вводили метилпреднизолона ацетат и/или перорально медроксипрогестерона ацетат) и актинический кератоз (одна кошка). У пяти кошек не было явных сопутствующих заболеваний.

У всех 11 кошек заболевание клинически проявлялось зудом, приводящим к вылизыванию шерсти и самотравматизации. Данные о первичном воспалении были очень незначительными и ограничивались слабой эритемой во многих областях, причем у двух кошек отмечались папулезные высыпания. Поражения были распространены в основном по всему телу, но наиболее часто обнаруживались на вентральной поверхности живота и латеральной части грудной клетки. В меньшей степени поражались область конечностей, лап и периорбитальная область. У одной кошки поражения представляли собой многоочаговые эритемные бляшки с актиническими повреждениями.

Две кошки жили в одном доме с другими кошками, ни у одной из которых не наблюдалось зуда. Одна кошка жила с другими кошками этого дома, у которых наблюдали зуд, но мы не проверяли ее перед лечением растворами серы. После четырех таких лечебных мероприятий с каждой кошкой у обеих был взят соскоб кожи, который показал отрицательный результат на наличие клещей *Demodex*. Однако у соседки нашей кошки были обнаружены клещи *Dermanyssus gallinae*, так

что неизвестно, какой из клещей был первоначальной причиной зуда.

Большинство из этих кошек жили строго в домашних условиях, но у одной из них зуд появился после пребывания на улице в течение нескольких часов. Лечение против клещей привело к окончательному избавлению от дерматита. Двое из этих 11 кошек поступили из приютов, и зуд у них появился уже при жизни у новых хозяев.

Demodex cati

Все пять кошек с фолликулярным видом *Demodex* были домашними короткошерстными. Возраст их составлял от 6 месяцев до 16 лет и в среднем равнялся 6,5 годам. Одной кошке был поставлен диагноз сопутствующего заболевания (аллергия на компоненты корма), с признаками заражения поверхностным видом клеща *Demodex*. У данной кошки наблюдался сильный зуд, вследствие чего были проведены многократные инъекции метилпреднизолона ацетата 1 раз в неделю, а также проводилось оральное лечение медроксипрогестерона ацетатом 2 раза в неделю. У второй кошки была отмечена положительная реакция на вирус иммунодефицита кошек, и ей был назначен дексаметазон ежедневно перорально для уменьшения зуда. У трех других кошек у двух был зуд, полностью исчезнувший после лечения демодекоза, и в дальнейшем у них не были установлены сопутствующие заболевания. Ни у одной из этих кошек не возникло рецидивов.

Текущим клиническим признаком у двух кошек с диагнозом *D. cati* было образование корочек на коже и обструкции волосяных фолликулов в области ушных раковин и вокруг глаз, а у одной из кошек отмечалось поражение всех четырех конечностей. У других трех кошек

наблюдалась алопеция с обструкцией волосяных фолликулов и истончением кожи в области дорсальной поверхности спины и живота, и еще у одной кошки — милиарные поражения и травмы при самотравматизации.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Обычно лечение демодекоза у кошек не настолько сложно, как постановка первоначального диагноза. Данное заболевание может представлять в совершенно разнообразных формах, сопровождаться зудом или протекать без него, что в большой степени зависит от вида клеща. Во всех случаях дерматита у кошек необходимо провести обширные поверхностные соскобы кожи, а также глубокие концентрированные. Полученные пробы нужно поместить на предметное стекло микроскопа и исследовать при 10-кратном увеличении, так как поверхностный вид клещей легко не заметить. В обычных дерматологических случаях при наличии сопутствующего системного заболевания или при использовании кортикостероидов или других иммуносупрессивных препаратов кожные соскобы нужно повторять для контроля над популяцией клеща.

Всех 15 кошек, о которых автор писал ранее, лечили погружением в 2%-ную серную известь (Лимдип, *DVM Pharmaceuticals*). Большинству из них потребовалось шесть таких обработок с 5–7-дневным интервалом для полного устранения клинических признаков заболевания. У двух кошек с поверхностным *Demodex* погружения в раствор проводились при неправильном разведении 1% и 0,5% соответственно, и у них после четырех обработок не наблюдалось уменьшения популяций клещей. Устранение заболевания было достигнуто после коррекции процентного состава раствора. За исключением ксероза у одной из кошек, владельцы животных и авторы не отмечали никаких побочных эффектов у кошек, которых лечили погружением в раствор как в домашних условиях, так и в нашей клинике.

Имеются данные о более раннем случае, когда после четырех погружений в раствор с серной известью с недельными интервалами у кошки не удалось ликвидировать заражение *D. cati*. Эта пациентка выздоровела после того, как был изменен режим лечения на еженедельное погружение в 0,0125%-ный раствор амитразина. Но в этом случае вначале наблюдались такие побочные явления, как седативный эффект, птолизм и агрессивность (*Cowan and Campbell, 1988*). Также велись споры относительно необходимости лечения случаев *D. cati* из-за сообщений о спонтанной ремиссии как локализованных, так

и распространенных поражений, вызываемых данным заболеванием. Предполагается, что при распространенном демодекозе у собак имеет место другой патофизиологический механизм, и иммунная реакция хозяина отличается по сравнению с локализованными случаями, поэтому терапевтические рекомендации при этих видах заболевания сильно отличаются друг от друга (*Scott et al., 1995*).

Авторы считают, что всем кошкам с признаками дерматита, вызванного заражением *Demodex* (особенно при поверхностном его виде), необходимо провести данный вид безопасного лечения. Мы обычно рекомендуем в качестве начального лечения погружение в 2%-ный раствор серной извести с учетом коэффициента безопасности. Побочные эффекты отмечались при заглатывании кошками серной извести (*Moriello and DeBoer, 1995*). Чтобы кошка не облизывала шерсть, пока она не высохнет после ванны, на ее шею можно надеть «елизаветинский» воротник. Обычно бывает достаточно четырех–шести процедур с 5–7-дневным интервалом. Погружения прекращают только после того, как в повторных кожных соскобах полностью отсутствуют яйца клещей и сами клещи.

Литература

- Chesney CJ: Demodicosis in the cat. *J Small Anim Pract* 30:689, 1989. *A comprehensive review with excellent charts detailing previously reported cases.*
- Conroy JD, Healey MC, Bane AG: New *Demodex* sp. infesting a cat: A case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:405, 1982. *The first recognized report of the unnamed *Demodex* species affecting a cat.*
- Cowan LA, Campbell K: Generalized demodicosis in a cat responsive to amitraz. *J Am Vet Med Assoc* 192:1442, 1988. *A clinical description of treatment failure utilizing lime sulfur dip for the unnamed *Demodex* species.*
- Medleau L, Brown CA, Brown SA, et al: Demodicosis in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:85, 1988. *Four new, detailed case reports with a chart reviewing cases previously reported in the literature.*
- Moriello KA, DeBoer DJ: Feline dermatophytosis: Recent advances and recommendations for therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:901, 1995. *A comprehensive review of feline dermatophytosis, with comments on the therapeutic use of lime sulfur.*
- Morris DO: Contagious demodicosis in three cats residing in a common household. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:350, 1996. *Three detailed case reports in which apparent contagion is described.*
- Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Parasitic skin diseases. In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, eds: *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 392. *Comprehensive review of canine demodicosis that is helpful for comparison with the feline disease.*

Методика санации ушей и ее терапевтическая важность

Дон Логас

Наиболее важными первоначальными шагами при лечении отита являются тщательная санация наружных слуховых проходов и промывание полости среднего уха, если барабанная перепонка отсутствует. Данная процедура проводится во время первоначального посещения врача, после получения результатов цитологического исследования и проведения микробиологического анализа путем посева содержимого слухового прохода на культуральные среды. В легких случаях отита санация полости уха производится под простой фиксацией животного, но чаще всего пациент испытывает такую сильную боль, что приходится осуществлять седацию с помощью пропофола (Диприван 1%, *Zeneca, Inc., Wilmington, DE*) или керамином с диазепамом. В более тяжелых случаях отита наружного слухового прохода и в большинстве случаев отита среднего уха требуется общая анестезия животного. В некоторых тяжелых случаях при сильном воспалении и отеке слуховых проходов вначале назначают системную и местную терапию и только по прошествии 3–14 дней приступают к санации ушей. Такое лечение позволяет открыть слуховой проход, чтобы лучше видеть барабанную перепонку.

Состав раствора, используемого для санации и промывания, зависит от степени воспаления, содержимого ушной полости и состояния барабанной перепонки. Обычно применяются такие растворы, как DSS (диоктила натрия сульфосукцинат), CLEAR_x раствор для санации ушной полости (*DVM Pharmaceuticals*) и Церумене (Сквалан), *Evsco Pharmaceuticals* при восковидных выделениях. Берут Эпителин (*Allerderm/Virbac*), Tris-EDTA (6,05 г эдетата динатрия, 12 г трометамина на 1 литр H₂O, доводят pH до 8,0), 0,05–0,2%-ный раствора хлоргексидина (*DVM Pharmaceuticals*; 2%-ный раствор хлоргексидина) и 2,5%-ную уксусную кислоту (соотношение уксуса и воды 50:50) или солевой раствор при гнойных выделениях. Все эти растворы, за исключением солевого, могут вызывать раздражение кожного покрова слухового прохода, хотя удаление из среднего уха казеозного вещества и гноя, возможно, представляет еще большую опасность. При отсутствии барабанной перепонки среднего уха нужно по возможности использовать мягкий раствор для промывания, например 2,5%-ную уксусную кислоту или солевой раствор. К сожалению, во многих случаях с помощью одних этих растворов не удается удалить содержимое проходов и приходится использовать более едкий очищающий и saniрующий раствор. По окончании процедуры необходимо тщательно вымыть оставшийся раствор из слухового прохода среднего уха водой или солевым раствором, чтобы уменьшить возможное раздражение.

Санация ушей в условиях клиники

Прекрасным средством для относительно безопасной амбулаторной санации полости уха является шприц с баллончиком (Давол, *Inc., Cranston, RI*) или красная резиновая трубка French № 3–12, присоединенная к 6–12-мл шприцу. Для соединения трубки со шприцем нужно срезать конец трубки, а ее конец подрезают так, чтобы окон-

чательная длина трубки равнялась 10–15 см или в 1,5–2 раза превышала длину слухового прохода. Для удаления больших скоплений ушного секрета и воспалительного экссудата можно воспользоваться прямой или изогнутой ушной кюреткой с тупым концом (*Edward Week & Co., Research Triangle Park, NC*). После санации горизонтального слухового прохода обычно бывает легче оценить состояние барабанной перепонки. Во многих случаях хронического отита барабанную перепонку все же бывает трудно увидеть из-за стеноза в результате ее лихенификации и фиброза. В случае невозможности увидеть барабанную перепонку среднего уха оценку ее состояния можно произвести косвенным путем, наблюдая за тем, как кюретка задевает костные выступы, при этом конец трубки исчезает из поля зрения, и приходится использовать дополнительный тубинг и жидкость, содержащуюся в слуховом проходе, или видно, как животное производит глотательные движения после инфузии жидкости. Любое из указанных наблюдений указывает на ложное среднее ухо или перфорированную барабанную перепонку. Если видно, что барабанная перепонка не повреждена, но поставлен диагноз хронического отита (который длится более 3 месяцев), может потребоваться мириготомия с использованием иглы № 25 или № 27, и при наличии серозной или фибринозной жидкости нужно провести бактериальный посев содержимого слухового прохода.

При глубокой санации ушного прохода могут случайно произойти разрыв барабанной перепонки, нарушение функций вестибулярного аппарата, нарушение слуха, могут возникнуть контактное раздражение и аллергия и есть вероятность занесения инфекции. При хронических отитах чаще происходит разрыв барабанной перепонки. В обычном состоянии она с трудом поддается перфорации; поэтому, если произошел разрыв при легком воздействии на нее, при данном нарушении целостности перепонки очевидна хроническая патология. Невозможно предсказать нарушение функции вестибулярного аппарата при перфорации барабанной перепонки. У собак данная патология наблюдается редко, обычно бывает слабовидимой и чаще всего длится лишь несколько часов или дней. У кошек нарушение функции вестибулярного аппарата при перфорации барабанной перепонки бывает гораздо чаще, чем у собак, и признаки такой патологии обычно более выражены и длительны. Во избежание контактного раздражения кожного покрова при санации рекомендуется использовать нераздражающий раствор или более концентрированные растворы следует тщательно вымывать из полости. Патогенные возбудители можно занести в полость уха посредством нестерильных инструментов, используемых для санации ушей. Не следует применять одновременно и многократно шприцы с баллончиками и питательные трубки, так как весьма затруднительно полностью простерилизовать резину; поэтому стойкие штаммы возбудителей, такие как *Pseudomonas*, *Escherichia coli* и *Proteus*, могут не погибнуть.

САНАЦИЯ УШЕЙ В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ

После того как была проведена санация ушной полости в ветеринарном учреждении, нужно составить для владельца программу лечения отита в домашних условиях в зависимости от поставленного диагноза и результатов цитологического и микробиологического анализов. Во многих случаях достаточно бывает лишь приготовить раствор для санации ушной полости в пульверизаторе. При большом скоплении гноя нужно использовать шприц с баллоном и научить владельца пользоваться им. После каждого употребления такой шприц следует промывать несколько раз раствором уксуса и спирта в соотношении 50:50 для подавления роста бактерий в баллоне. Шприц с баллоном нужно менять через каждые 2–5 недель в зависимости от выраженности патологического процесса у животного.

При осложненном отите или беспокойстве животного промывающее устройство можно временно прикрепить к животному. Для этого потребуется сильное седативное средство или общая анестезия. Открытый конец красной резиновой трубки пришивают или приклеивают к дорсальной поверхности кожи шеи и головы. Затем трубку помещают в слуховой проход ротралью в место преддверительного разреза и закрепляют клеем или швом. Конец трубки подрезают так, чтобы он составлял половину или три четверти длины слухового прохода, но чтобы она не касалась барабанной перепонки или полости среднего уха. Длина трубки должна составлять приблизительно половину или три четверти диаметра горизонтального слухового прохода. Это поможет уменьшить подвижность трубки и вследствие этого не создавать дискомфорт животному. Вокруг трубки должно оставаться достаточно места, чтобы во время санации жидкость вытекала обратно из полости уха. Это позволит избежать усиления давления жидкости и возможного повреждения среднего уха и вестибулярного аппарата. Трубка может оставаться на месте в течение 5–10 дней. Все это время собака должна носить «елизаветинский» воротник. Владелец нужно научить осторожно промывать полость уха очищающим раствором, раствором хлоргексидина (0,05–2%), соевым раствором или водным раствором уксуса 50:50 через трубку с помощью 6–12-мл шприца. Каждый раз при промывании слухового прохода следует вводить полный объем жидкости, равный 18–36 мл. После каждой инфузии нужно по возможности удалить как можно больше жидкости из слухового прохода. Слуховой проход нужно промывать по крайней мере 3 раза в день. Такое устройство также позволяет вводить растворы с антибиотиками в горизонтальный слуховой проход путем инфузии 0,5–2 мл лечебного средства через трубку, а затем проталкивания препарата через трубку воздухом в слуховой проход.

Тип раствора и частота санаций, назначенная при домашнем уходе, зависят от тяжести патологии, хронического характера отита, присутствия дрожжевой или бактериальной инфекции и их культуральных свойств, а также наличия или отсутствия барабанной перепонки. При наличии бактериальных инфекций подходят растворы хлоргексидина (0,05–0,2%). При инфекции *Pseudomonas aeruginosa* лучше использовать на 2–5 минут раствор Tris-EDTA, водный раствор уксуса в соотношении 50:50 (2,5%-ная уксусная кислота) или раствор для санации ушной полости Домеборо (*Bayer Pharmaceutical, West*

Haven, CT), так как эти препараты обладают бактерицидной активностью против *Pseudomonas*. Необходимо помнить, что гнойные выделения из ушной полости способны нейтрализовать действие многих местных антибиотиков; в соответствии с этим ухо нужно санировать перед каждой аппликацией антибиотика, пока из него не перестанет выделяться гной. В тяжелых случаях развития отита следует санировать уши, особенно при заражении *Pseudomonas*, от четырех до шести раз в день. В менее тяжелых случаях достаточно будет 1–3 санаций в день. По мере продолжения лечения частоту санаций нужно сократить до нескольких раз в неделю, а затем от 1 раза в неделю до 1 раза в две недели в качестве профилактики.

Как и при бактериальном отите, санация ушей имеет важное значение при лечении отита, вызванного дрожжевой инфекцией. Санирование помогает удалить продукты распада, образующиеся при воспалении, повысить кислотность, высушить горизонтальный слуховой канал, сделав его микросреду не пригодной для роста дрожжевой инфекции. Частота применения санирующего раствора зависит от тяжести отита и хронического характера заболевания. В тяжелых случаях промывание можно проводить 1–2 раза в день, но его нужно быстро сократить до 2–3 раз в неделю. Со временем частоту санирования нужно сократить до 1 раза в неделю или через неделю. Чаще всего используются такие растворы, как Эпи-Отик, DSS и спиртовой или водный раствор уксуса в соотношении 50:50.

Особенно важно проводить санацию слухового прохода собакам с хроническими гистопатологическими изменениями, такими как фиброз, стеноз и лихенизация. В ушном проходе с хроническими патологическими изменениями обычно наблюдается повышенное выделение серы, гиперплазия корнеального слоя и пониженная эпидермальная миграция (самоочищение). Это приводит к повышенному накоплению продуктов распада в слуховом проходе. Санирование ушей помогает удалить эти выделения, увеличить кислотность слухового прохода, что помогает избежать рецидивов активной инфекции. Частота промываний колеблется от 2–3 раз в неделю до 1 раза в две недели. Обычно используются такие растворы, как Эпи-Отик, промывание хлоргексидином, Отик Домеборо и спиртовой или водный раствор уксуса (50:50).

Несмотря на то, что санация слухового прохода имеет огромное значение при лечении как хронического, так и острого отита, врач не должен забывать о том, что слишком активное и частое промывание также может оказывать пагубное влияние на кожный эпидермис слухового прохода. Животных с тяжелым отитом, подвергающихся многочисленным санациям ушей в течение дня, нужно часто проверять и варьировать промывание в зависимости от результатов цитологического анализа и обследования ушей. При учете этих факторов санация ушей будет приносить больше пользы, чем вреда.

Литература

- Griffin CE: Otitis externa and otitis media. In: Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald JM, eds: Current Veterinary Dermatology. St Louis, Mosby-Year Book, 1993, p 245. *This is a good review of causes and therapies for otitis.*
- Rosychuk RAW: Management of otitis externa. Vet Clin North Am Sm Anim Pract 24:921, 1994. *This reviews the therapeutic options for otitis.*

Применение глюкокортикоидов при отите наружного слухового прохода

Дон Логас

Основные клинические признаки острого отита наружного слухового прохода напоминают те, которые наблюдаются при других воспалительных процессах, и включают эритему, отек, выделения из полости уха и боль. Почти при любых воспалениях уха, независимо от основной причины воспаления, эффективна кортикостероидная терапия. Глюкокортикоиды подавляют вазодилатацию и истечение из капилляров путем повышения чувствительности стенок сосудов по отношению к адренергическим агонистам, способствуя уменьшению эритемы и отека. В соответствии с этим уменьшается и боль, поскольку отечная ткань больше не вызывает ущемления нервных волокон по отношению к ушному хрящу. Глюкокортикоиды также подавляют накопление лейкоцитов на участке воспаления, таким образом уменьшая выделение из уха. Такое подавление лейкоцитов, в особенности нейтрофилов и эозинофилов, является результатом уменьшения скопления лейкоцитов по краю участка воспаления, уменьшения адгезии их к кровеносным сосудам и подавления хемотаксиса. Глюкокортикоиды препятствуют выработке или выделению лейкоцитами гистамина, эйкозаноидов и лизосом, медиаторов, которые способны вызывать повреждение ушного эпителия.

При переходе отита в хроническую форму повышается выделение ушной серы, происходит утолщение эпидермиса и в конечном итоге возникают фиброз и стеноз слухового прохода. Глюкокортикоиды облегчают процесс течения этих патологических изменений, подавляя эпидермальную пролиферацию, уменьшая пролиферацию фибробластов и метаболизм и уменьшая образование ушной серы.

При лечении отита вопрос состоит не в том, надо ли использовать стероиды, а в том, какой стероидный препарат больше подходит в сочетании с санацией полости уха (см. предыдущую статью) и другими видами лечения (см. следующую статью). Перед тем как врач решит, какой стероидный препарат нужно использовать, должна быть выяснена основная причина, наличие бактериальной микрофлоры (или дрожжевой) и хронического течения заболевания полости уха. Обычно нужно использовать менее сильнодействующие местные стероиды, которые позволяют контролировать имеющиеся симптомы. Наиболее распространенные стероиды местного дей-

ствия и их эффективность приведены в таблице 1. Таблица 2 показывает, какие стероиды местного действия рекомендованы для применения при конкретных заболеваниях и как применять системный преднизон.

Стероиды эффективны при вторичных инфекциях уменьшая отечность, боли и выделения из полости уха. Благодаря уменьшению отека антимикробный препарат способен достигать наибольших углублений слухового прохода. Благодаря уменьшению боли животное легче поддается лечению уха. При уменьшении выделений из полости уха уменьшается возможность инактивации местных антибиотиков и противогрибковых средств воспалительными продуктами распада. При лечении бактериальной инфекции стероидные препараты должны всегда назначаться в сочетании с соответствующим антибактериальным средством. При остром воспалении уха и низкой активности бактериальной микрофлоры достаточно принимать гидрокортизон, в то время как при хроническом воспалении уха с низкой активностью микрофлоры могут понадобиться более сильнодействующие глюкокортикоиды. Отит, вызванный бактериальной микро-

Таблица 2. Рекомендованные препараты при отите

	Стероид местного действия	Преднизон для п/о применения*
Бактериальный отит		
Легкая инфекция	Гидрокортизон (1–2,5%)	Обычно нет необходимости
Острая	Дексаметазон (0,1%)	Может понадобиться
Хроническая	Дексаметазон (0,1%) Триамцинолон (0,1%) Бетаметазон (0,1%)	
Тяжелые инфекции (<i>Pseudomonas</i>)	Гидрокортизон (1–2,5%)	
Неосложненный аллергический или себорейный отит		
Острый		
Аллергический	Гидрокортизон (1–2,5%) Дексаметазон (0,1%) Триамцинолон (0,1%)	Может понадобиться
Себорейный	Дексаметазон (0,1%) Триамцинолон (0,1%) Бетаметазон (0,1%)	
Хронический	Дексаметазон (0,1%) Триамцинолон (0,1%) Бетаметазон (0,1%) Флуцинолон (0,01)	
Аллергический	Дексаметазон (0,1%) Триамцинолон (0,1%) Бетаметазон (0,1%) Флуцинолон (0,01)	Обычно нужен
Себорейный	Бетаметазон (0,1%) Флуцинолон (0,01)	Обычно нужен

*Преднизон, 1,1–2,2 мг/кг в течение 12 часов в течение 3–10 дней.

**Преднизон, 1,1–2,2 мг/кг в течение 12 часов на протяжении 7–14 дней, затем 0,55–1,1 мг/кг через каждые 24–72 часа по необходимости (контроль по клиническим признакам).

Таблица 1. Местные стероиды и их эффективность

Препарат	Эквивалентные терапевтические концентрации (%)	Относительная продолжительность действия (в часах)
Гидрокортизон	1	8–12
Триамцинолон	0,1	36–48
Дексаметазон	0,1	36–54
Бетаметазон	0,05	36–54
Флуоцинолон	0,025	36–54

флорой, в особенности *Pseudomonas* sp., необходимо по возможности лечить местным применением гидрокортизона (см. следующую статью). Такое лечение позволит снять воспаление без сильного уменьшения антибактериального действия лейкоцитов. В тяжелых случаях при закрытии слухового канала в результате его отека нужно давать животному высокие дозы системного преднизона (1,1–2,2 мг/кг перорально, в течение 12 часов) на протяжении 3–10 дней для снятия отека слухового прохода, чтобы можно было санировать ухо и произвести лечение.

В случае *Mallasezia* от инфекции можно избавиться только при помощи глюкокортикоидов и санации полости уха. Снимая воспаление, стероиды нормализуют микрофлору полости уха, делая ее менее благоприятной для роста дрожжевой культуры. При более тяжелых поражениях необходимы противогрибковые препараты (например, ушные растворы с клотримазолом или миконазолом) в сочетании с местными стероидными препаратами, а также с высокими дозами системного преднизона (1,1–2,2 мг/кг перорально, в течение 12 часов).

При неосложненном аллергическом и себорейном отите помогает применение одних глюкокортикоидов. В острых случаях при вялотекущем воспалении заболевание можно лечить гидрокортизоном. В хронических и осложненных случаях требуются более сильнодействующие препараты местного применения, такие как флуоцинолон или бетаметазон. В случаях осложненного себорейного и аллергического отита требуются более высокие дозы системного преднизона (1,1–2,2 мг/кг перорально, в течение 12 часов) в течение 3–14 дней до полного исчезновения клинических признаков воспаления и уменьшения выделения секрета из полости уха. После ликвидации воспаления следует уменьшать дозу системного преднизона (0,55–1,1 мг/кг перорально через каждые 24–72 часа) до полного выздоровления животного.

Несмотря на сравнительную безопасность, при при-

менении местных стероидных препаратов иногда возникают побочные эффекты. Это относится особенно к более сильнодействующим препаратам, которые после продолжительного времени применения могут давать как местные, так и системные побочные эффекты. Побочные эффекты включают супрессию адренокортикальной нервной системы, возможную супрессию количества Т₄-микроцитов, как супрессию антимикробной защиты, так и увеличение активности щелочной фосфатазы сыворотки крови. Вышеперечисленные изменения могут привести к постановке ошибочного диагноза гипотиреоза, к ятрогенному синдрому Кушинга и возможности суперинфекции чрезмерно устойчивыми штаммами *Pseudomonas* и *Proteus*. Длительное применение может вызвать тяжелую эпидермальную атрофию, наряду с утратой обычной эпидермальной миграции. Патологические изменения нарушают способность уха к самоочищению. Продукты распада начинают накапливаться в слуховом проходе, облегчая путь проникновения вторичной микрофлоры. Таким образом, хотя стероидные препараты эффективно помогают при лечении отита наружного уха, их нужно применять в разумных пределах.

Литература

- Scott DW: Dermatologic use of glucocorticoids. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 12:19, 1982. *Reviews the use of steroids in various dermatologic conditions.*
 Wilcke JR: Otopharmacology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18:783, 1988. *Reviews the reactions and adverse reactions of many ingredients found in ear products.*
 Scott DW, Miller WH, Griffin CE: *Small Animal Dermatology*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 244. *Review of steroid use and potency.*

Лечение отита, вызванного *Pseudomonas*

КРЕЙГ Э. ГРИФФИН

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Грамотрицательные бактерии, в особенности *Pseudomonas*, с большим трудом поддаются лечению, когда они являются причиной отита наружного и среднего уха. Иногда эти бактерии представляют собой первичных патогенных возбудителей, но во многих случаях они являются вторичной микрофлорой. Поэтому при длительном лечении отита приобретает решающее значение распознавание основного источника инфекции, равно как и других вторичных или постоянных факторов (Griffin, 1993). Клинические признаки при отите, вызванном *Pseudomonas*, включают эритему, отечность, участки эрозии или изъязвления и обильное выделение экссудата.

Экссудат обычно состоит из светлой слизи бледно-желтого или беловатого цвета.

При цитологическом исследовании экссудата обычно выявляются: преобладание нейтрофилов, небольшое количество моноядерных клеток и изредка - макрофаги. Клетки часто имеют набухшие ядра и кажутся дегенеративными и токсичными. Они окружены протеиновыми продуктами распада, и в них присутствуют многочисленные палочковые бактерии. *Pseudomonas* может быть единственным патогенным возбудителем, но часто наблюдается суперинфекция. По опыту автора, обычно можно классифицировать эти микроорганизмы. Однако, предварительные результаты исследования, проведенно-

го Cole с коллегами, сообщенные на одном из симпозиумов, говорят о том, что 20% случаев возникновения отита наружного уха, вызванного грамотрицательными микроорганизмами и идентифицированного путем культурального исследования на средах, дали отрицательный цитологический анализ на палочки (Griffin and Song, 1996). Исследование показало, что в 80% случаев отита среднего уха, вызванного *Pseudomonas*, был положительный анализ при посеве на питательные среды и отрицательные результаты при цитологическом исследовании. Автор данной статьи рекомендует повторять цитологическое исследование при изменении цвета или текстуры экссудата при углублении в слуховой проход. При отите иногда встречаются различные патогенные микроорганизмы. Опыт Cole и его коллег говорит о том, что секрет среднего уха нужно всегда исследовать отдельно, потому что в 30% случаев положительной реакции на *Pseudomonas* по пробам патологического материала, взятого из среднего уха, не удалось культивировать *Pseudomonas* при взятии патологического материала из наружного слухового прохода.

При отите культивирование материала из ушной раковины и определение чувствительности к антибиотикам обычно не проводится, однако если выполняется, должно дополняться цитологическим анализом. Если при цитологическом исследовании выявляют воспаление с гнойным отделяемым с палочкоядерными микроорганизмами или если микроорганизмы в экссудате отсутствуют, а животное не реагирует на соответствующее местное и системное лечение антибиотиками против грамотрицательных микроорганизмов, в этих случаях показано культивирование микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам. В лабораторию нужно направить предметное стекло с материалом для цитологического исследования с описанием выявленных патогенных микроорганизмов.

ЛЕЧЕНИЕ

При лечении отита, вызванного *Pseudomonas*, обычно задействуют два и более компонентов из списка вариантов лечения, представленных в таблице 1. Чаще применяются санация, местные дезинфицирующие средства и местные антибактериальные средства лечения. Необходима санация ушной полости, поскольку инфицирование *Pseudomonas* вызывает отделение обильного экссудата, который препятствует проникновению и полной дисперсии назначенных местно препаратов. Некоторые антибиотики, такие как полимиксин, инактивируются гнойным экссудатом. В некоторых случаях может потребоваться ежедневная санация или санация через день в домашних условиях владельцем животного. Эффективны дезинфицирующие препараты местного действия, так как некоторые штаммы *Pseudomonas* проявляют устойчивость ко многим антибиотикам. Дезинфицирующие средства применяют в качестве основной местной терапии, обычно во время или после санации слухового прохода. Желательно использовать хлорексидин и уксусную кислоту. При разрыве барабанной перепонки лучшим дезинфицирующим средством является 2–2,5%-ная уксусная кислота. Если единственным препаратом местного действия является уксусная кислота, необходимо ежедневно проводить санацию ушной полости и промывать полость уксусной

Таблица 1. Варианты лечения при *Pseudomonas*

Санация	Амбулаторная санация, санация в домашних условиях
Дезинфицирующие средства	Уксусная кислота 2–2,5% Хлорексидин 0,25%
Местные антибиотики	Неомицин, полимиксин Гентамицин Энрофлоксацин Амикацин Сульфадиазин серебра Тобрамицин Тикарциллин
Глюкокортикоиды	Местного действия Гидрокортизон Дексаметазон Бетаметазон Флюцинолон Системного действия Преднизон Дексаметазон Триамцинолон
Системные антибиотики	Энрофлоксацин Энрофлоксацин, цефалексин Карбенициллин Гентамицин Амикацин Тикарциллин Тобрамицин

кислотой от четырех до шести раз в день. В некоторых случаях такая интенсивная санация может вызвать раздражение, которое уменьшается одновременным назначением стероидных препаратов (см. предыдущую статью).

Местная антибактериальная терапия

В первую очередь и чаще всего при *Pseudomonas* применяются антибиотики, которые содержат полимиксин, неомицин и полимиксин (Форте-Топикал, *Upjohn*; Кортиспорин Отик, *Burroughs Wellcome*) или гентамицин (Гентоцин Отик или Отомакс, *Schering-Plough*). Все эти препараты местного действия являются ототоксичными. Однако, как и у хлорексидина, подобное утверждение может быть преувеличенным. Исследование, проведенное Strain с коллегами (1995), показало отсутствие токсичного действия препарата на вестибулярный и слуховой аппарат после 21-дневного применения гентамицина 2 раза в день для лечения последствий разрыва барабанной перепонки. Препараты, применяемые во вторую очередь, используются в более трудноизлечимых случаях и часто представляют собой сложные соединения, содержащие энрофлоксацин (Байтрил для инъекций, *Bayer*). Автор данной статьи предпочитает использовать 25%-ный препарат энрофлоксацина (22,7 мг/мл), выпускаемого для инъекций. Имеются данные о применении для инъекций неразбавленного энрофлоксацина или разведенного на 50% водой, дексаметазона для инъекций, пропиленгликоля и других препаратов местного действия, таких как Эпи-Отик (*Allerderm/Virbac*), CLEAR_x раствора для подсушивания кожи слухового прохода (*DVM Pharmaceuticals*), Отикальм (*DVM Pharmaceuticals*) или Синотик (*Syntex*). В третью очередь используются препараты, подобранные после результатов культивирования и определения чувствительности к антибиотикам. Амикацин для инъекций (Амиглит-V, *Fort Dodge*) можно применять для инъекций непосредственно или в смеси с дексаметазоном. Тобрамицин в каплях (офтальмический раствор Тобрекс, *Alcon Labs*), применяемый в неразбавленном виде

через каждые 8 часов, и тикариллин для внутриматочного введения лошадям (Тициллин, *Pfizer Animal Health*) в неразбавленном виде через каждые 8 часов доказали свою эффективность в некоторых случаях, устойчивых к применению энрофлоксацина и амикацина. Но данные препараты обычно не используются при проведении теста чувствительности к антибиотикам. Имеются данные о том, что 1%-ный раствор сульфадиазина серебра является эффективным антимикробным препаратом в случаях отита наружного уха, вызванного *Pseudomonas* экспериментальным путем (*Thomas, 1990*). Данный раствор можно приготовить, смешав 1 г сульфадиазина серебра со 100 мл стерильной воды, и применять его в дозе 0,5 мл в одно ухо ежедневно 2 раза в день. Недавнее исследование показало, что даже 0,1%-ный раствор сульфадиазина серебра является эффективным (*Noxon, 1997*).

Глюкокортикоиды

Часто антибиотики назначают в сочетании с глюкокортикоидами. Они помогают во многих случаях, уменьшая образование экссудата, равно как и glandулярную секрецию, снижают воспаления и отеки. В любых случаях неосложненного воспаления или при обильном выделении экссудата, когда проводимая санация и местные антибактериальные средства не эффективны, следует использовать глюкокортикоиды местного действия (см. предыдущую статью). Если препараты контактного действия оказываются неэффективными или имеет место сильное воспаление, изъязвление или пролиферативные патологические изменения, тогда показано применение системных глюкокортикоидов. Вначале назначают глюкокортикоиды короткого действия в виде инъекций, такие как дексаметазона натрия фосфат (0,1–0,2 мг/кг внутримышечно) или преднизона натрия фосфат (1–2,2 мг/кг подкожно). При необходимости более двух дней лечения назначают преднизон или триамцинолон (Беталог, *Fort Dodge*) перорально.

Системные антибиотики

Системные антибиотики применяются при наличии отита среднего уха и пролиферативных патологических изменений средней тяжести в слуховом проходе или в слу-

чае неэффективности соответствующего лечения препаратами местного назначения и санации. При эмпирическом выборе антибиотика назначают энрофлоксацин (Байтрил, *Bayer*) по 5 мг/кг перорально через каждые 24 часа. В некоторых случаях более эффективна доза 10 мг/кг каждые 24 часа. Если не наблюдается положительного результата, рекомендуется сделать пробу на чувствительность к антибиотикам. Если отмечается резистентность ко всем оральным антибиотикам, а проба на чувствительность к антибиотикам низкая или имеются явные пролиферативные патологические изменения в слуховом проходе, продолжают вводить энрофлоксацин с добавлением цефалексина по 22 мг/кг перорально каждые 12 часов.

Литература

- Griffin CE: Otitis externa and media. In: Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald SM, eds: *Current Veterinary Dermatology, the Science and Art of Therapeutics*. St. Louis, Mosby-Year Book, 1993. *A review of the causes and factors one should consider in cases of otitis externa and media*.
- Griffin CE, Song M: Otitis workshop. In: Kwochka K, Willemse T, von Tscharner C, eds: *Advances in Veterinary Dermatology*, vol 3. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996, p 369. *Published proceedings of an open discussion of problems related to otitis diagnosis and therapy that contains some preliminary information of a study conducted by Cole and associates*.
- Noxon JO, Kinyon JM, Murphy OP: Minimal inhibitory concentration of silver sulfadiazine on *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus intermedius* isolates from the ears of dogs with otitis externa. 13th Proceedings of the American Academy of Veterinary Dermatology/ American College of Veterinary Dermatology, Nashville, 1997, p 72.
- Strain GM, Merchant SR, Neer M, et al: Ototoxicity assessment of a gentamicin sulfate otic preparation in dogs. *Am J Vet Res* 56:532, 1995. *A controlled study that evaluated auditory and vestibular function after 3 weeks of therapy with gentamicin sulfate in normal dogs after myringotomy*.
- Thomas ML: Development of a bacterial model for canine otitis externa. Proceedings of the annual members meeting of the American Academy of Veterinary Dermatologists. San Francisco: American Academy of Veterinary Dermatology and American College of Veterinary Dermatology 6:28, 1990. *A study that evaluated the efficacy of silver sulfadiazine and sodium hypochlorite for the treatment of experimentally induced Pseudomonas otitis externa*.

Гистиоцитарные заболевания кожи у собак

БЕРЕНА К. АФФОЛЬТЕР

ПИТЕР Ф. МУР

У собак установлено множество гистиоцитарных пролиферативных заболеваний (HPD). Проблема этих заболеваний состоит в том, что трудно провести различие между гистиоцитарным воспалением и лимфомой на основании клинических признаков и обычных гистопатологических данных. Кожная гистиоцитома, кожный гистиоцитоз (CH), системный гистиоцитоз (SH), гистиоцитарная саркома (HS) и злокачественный гистиоцитоз (MH) являются синдромами, характеризующимися как гистиоцитарные пролиферативные заболевания – HPD. Их клиническое проявление и реакция на проводимое лечение многообразны, а патогенез каждого из этих заболеваний до сих пор неизвестен. Гистиоцитома представляет собой преимущественно доброкачественное кожное новообразование. CH и SH являются реактивными формами гистиоцитоза у собак и поражают как кожу, так и подкожный слой. Однако SH проявляет себя более агрессивно, образуя дополнительные поражения в других органах и системах. MH и HS представляют собой злокачественные новообразования. HS развивается как одиночное новообразование и часто сосредоточено в коже и подкожном слое. MH (диссеминированная гистиоцитарная саркома) характеризуется многоочаговыми поражениями, в основном охватывает органы лимфатической системы. Наиболее распространенной чертой этих заболеваний является бесконтрольный рост гистиоцитов. Гистиоциты представлены либо макрофагами, либо дендритными клетками. И те и другие берут свое начало от общей клетки-предшественницы в костном мозге. При дифференциации развитие этих клеток происходит вдоль двух различных по фенотипу клеточных последовательностей с разным распределением в тканях и с выполнением различных функций. На момент публикации статьи неясно, остаются ли дифференцированные клетки в одной последовательности или возможны реверсивные переходы в более подходящую микросреду. Макрофаги главным образом участвуют в фагоцитозе и внутриклеточном переваривании чужеродных антигенов, и поэтому являются важными клетками иммунной системы. Дендритные клетки обладают слабой фагоцитарной функцией; они специализируются на обработке и представлении антигенов Т-лимфоцитам для вызова антиген-специфической иммунной реакции, разделяя эту функцию с другими клетками, которые характеризуются как антиген-представляющие клетки (APCs).

ФЕНОТИПЫ ГИСТИОЦИТАРНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Иммуногистологическое исследование позволяет провести фенотипическую оценку популяции клеток, участвующих в данном заболевании. Гистиоциты осуществляют коэкспрессию CD1a, CD1b, CD1c, CD11c и MHC II, которые характеризуют данные клетки как дендритные APCs. В медицинской литературе, касающейся лечения челове-

ка, рост дендритных APC классифицируется как клеточный гистиоцитоз Лангерганса (LCH) или гистиоцитоз класса I.

Фенотипические различия позволяют распознать синдромы LCH у собак. При гистиоцитомах отсутствует экспрессия CD4 и Thy-1 (CD90), и они обладают тропизмом по отношению к эпидермису, что соответствует фенотипу эпидермальных дендритных клеток, названных эпидермальными клетками Лангерганса (LCs). Это говорит о том, что гистиоцитома берет свое начало из эпидермальных LCs. При CH- и SH-патологиях дендритные клетки соответственно производят экспрессию Thy-1 и CD4. Экспрессия Thy-1 производится обычными дермальными периваскулярными дендритными клетками, а экспрессия CD4 наблюдается в активированных LCs и LCH клетках у человека. Поэтому при CH- и SH-синдромах происходит расширение активированных дермальных LCs. Происхождение пролиферативных дендритных клеток при патологии MH и HS остается до сих пор невыясненным. В дендритных клетках внутри поражений отсутствует экспрессия CD4, и большинство из них не выделяют Thy-1. Однако, при этих заболеваниях дендритные клетки не проявляют эпидермотропизма и едва ли берут свое начало из эпидермальных LCs, которые в иных случаях идентичны по фенотипу.

ПАТОГЕНЕЗ ПРИ КЛЕТОЧНОМ ГИСТИОЦИТОЗЕ ЛАНГЕРГАНСА

LCH человека включает множество клинических синдромов. Патогенез роста дендритных APCs неясен до настоящего времени. Большинство случаев возникновения данной патологии относится к реактивным пролиферативным заболеваниям. Однако, на небольшом количестве случаев было произведено исследование на клональность, признак, характерный для неоплазии; во всех проанализированных до сих пор случаях выявлена клональная экспансия дендритных клеток. Дендритные APCs редко встречаются в периферической кровеносной системе, но они широко распространены в лимфоидных и нелимфоидных тканях. Такие факторы, как колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), альфа-фактор опухолевого некроза и интерлейкин-4, вызывают и поддерживают дифференциацию последовательности дендритных клеток от клетки-предшественника в костном мозге. Дифференцированные дендритные клетки функционируют как APCs; их взаимодействие с Т-лимфоцитами хелперами вызывает успешную иммунную реакцию. Причина возникновения LCH собак до сих пор остается неизвестной. Генетические факторы, иммунные нарушения и клональная экспансия могут одновременно участвовать в сложном патогенезе различных видов LCH у собак. Гистиоцитома представляет собой преимущественно доброкачественную опухоль кожи, особенно часто обнаруживаемую у

собак. СН, встречаемость которого также не ограничена конкретными породами, менее распространен. SH и MH, так же как и HS, развиваются в более ограниченных субпопуляциях, что говорит о влиянии генетических факторов. Клинические признаки отсутствия реакции на иммуномодулирующие препараты и гистологические признаки при MH и HS характерны для злокачественных неопластических заболеваний, однако склонности к клонированию до сих пор не выявлено. Гистологические признаки, обнаруживаемые при СН и SH у собак, в большей степени характерны для воспалительного процесса, поскольку они реагируют на лечение применением иммунокорректирующих препаратов. Поэтому СН и SH считаются реактивными экспансиями дендритных клеток. Реактивный гистиоцитоз, очевидно, является результатом устойчивой стимуляции антигенов. Однако, специальное гистологическое окрашивание для обнаружения инфекционных возбудителей дает отрицательные результаты. Отрицательный результат дает и бактериальное, и микологическое культивирование. Реактивный гистиоцитоз также может быть следствием нарушения иммунного процесса. Нарушение местной цитокиновой среды, неконтролируемое взаимодействие между дендритами APCs и Т-лимфоцитами или сочетание того и другого приводит к аккумуляции дендритных клеток наряду с лимфоцитами и нейтрофилами.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ И ЛЕЧЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО ГИСТИОЦИТОЗА ЛАНГЕРГАНСА У СОБАК

Гистиоцитомы кожи у собак

Клинические данные. Гистиоцитомы кожи у собак являются распространенным доброкачественным новообразованием молодых собак. Заболеваемость гистиоцитомой заметно идет на убыль после трехлетнего возраста, но довольно часто встречается у старых собак. Во многих случаях имеют место отдельные безболезненные, не сопровождающиеся зудом внутрикожная бляшка или узелок в форме купола. Для него часто характерны такие признаки, как алопеция и изъязвление. Величина большинства узелков — менее 2,5 см в диаметре. Наиболее часто поражаются участки как в области головы, ушей, шеи, так и в области конечностей. Основываясь на наших наблюдениях, при одиночных поражениях отсутствует предрасположенность к определенным породам или половая предрасположенность. Для гистиоцитом характерны неинкапсулированные, плохо очерченные внутрикожные узелки с диффузным ростом четко мноморфных округлых клеток с большими круглыми или овальными, зубчатыми или переплетенными везикулярными ядрами. Часто имеет место интраэпителиальный рост пролиферативных клеток, также часто встречаются митотические клетки. Реактивные клеточные инфильтраты встречаются редко, за исключением заметной инфильтрации CD8⁺ цитотоксичных Т-клеток поздней стадии, что соответствует спонтанной регрессии, которая наблюдается при большей части гистиоцитом. Однажды начавшись, регрессия заканчивается в течение нескольких дней. Случаи множественных гистиоцитом на различных участках тела или рецидивирующей гистиоцитомы менее распространены. Множественные гистиоцитомы встречаются преимущественно у шар пеев или их метисов и являются очень устойчивыми. Несмотря на регрессию некоторых

узелков, позже могут появляться новые, и заболевание продолжается в течение нескольких месяцев; однако, в конце концов происходит спонтанная регрессия всех кожных новообразований.

Региональные лимфатические узлы редко бывают увеличены. Они безболезненны, и, по нашему опыту, локализованная лимфаденопатия исчезает одновременно с регрессией кожных узелков. В некоторых случаях преждевременная эвтаназия мешала наблюдению за развитием процесса лимфаденопатии. Изъязвление пораженной поверхности вызывает предрасположенность к вторичной бактериальной инфекции. В отдельных случаях наблюдалось последующее развитие бактериальной септицемии.

Дифференциальная диагностика. Единичные поражения при гистиоцитоме у молодых собак нетрудно диагностировать. У старых собак или при наличии множества поражений дифференциальная диагностика позволяет выявить и другие клетки кожных опухолей, таких как опухоли тучных клеток; кожная эпителиотрофическая лимфома (грибковый микоз); кожная неэпителиотрофическая лимфома; плазмацитома и меланома. Эпителиотропное поведение характерно для грибкового микоза, гистиоцитом и некоторых меланом. Иммуногистологический анализ позволяет производить дифференциацию клеток этих опухолей.

Лечение. Регрессия многих поражений происходит спонтанно в течение нескольких недель. Она начинается с инфильтрации многочисленных CD8⁺ Т-клеток. В этом случае противопоказано назначение иммуномодулирующих препаратов, затрудняющих инфильтрацию Т-клеток. В случаях затяжной регрессии рекомендуется хирургическое иссечение. Оно особенно подходит для изъязвленных узелков, которые нужно удалить хирургическим путем во избежание вторичной бактериальной инфекции и возможной септицемии. При язвенной гистиоцитоме рекомендуется введение антибиотиков.

Прогноз. Гистиоцитомы являются доброкачественным кожным новообразованием, для которого обычно характерна спонтанная регрессия. В остальных случаях помогает хирургическое иссечение, и при единичных поражениях прогноз благоприятный. Множественные гистиоцитомы обычно сохраняются более длительное время (до 9 месяцев); однако, в конце концов они регрессируют, и при успешном предупреждении вторичной инфекции прогноз благоприятный.

Кожный и системный гистиоцитоз

Клинические данные. Реактивный LCH у собак включает СН и SH. В обоих случаях бывают идентичные поражения как на коже, так и в подкожном слое. При СН не существует предрасположенности какой-то конкретной породы или пола, а возраст живых животных колеблется от 3 до 9 лет. SH впервые нашло описание в литературе как заболевание бернской пастушьей собаки, которое встречалось преимущественно у кобелей. Однако в настоящее время SH встречается у множества других пород, таких как ротвейлер, лабрадор ретривер, бельгийская овчарка, пудель, колли, ирландский спаниель и у собак-метисов. Особой половой предрасположенности к заболеванию не существует. Возраст собак колеблется от 4 до 7 лет. У них обнаруживают единичные или чаще множественные кожные бляшки и узелки, покрытые волосом или с алопецией, ко-

которые расположены в основном как в области головы, шеи, промежности, мошонки, так и в области конечностей. Поражения в области туловища встречаются реже. Узелки бывают безболезненными и не сопровождаются зудом. Клинические признаки поражения при СН и SH то обостряются, то проходят. Может наблюдаться частичная ремиссия, в то время как в других областях возникают новые узелки. Кожные узелки часто уходят глубоко в подкожную ткань. Для них характерна многоочаговая или диффузная инфильтрация смешанной клеточной популяции, в которую могут входить многочисленные большие бледные гистиоциты круглой или овальной формы с большими везикулярными ядрами. Последние часто бывают зубчатыми и переплетенными друг с другом. В отношении фенотипа эти клетки сходны с дендритными клетками APCs. Также могут присутствовать многочисленные лимфоциты и нейтрофилы. Реже встречаются эозинофилы и плазмциты. Поражение обычно сосредоточивается вокруг кровеносных сосудов, и часто бывает вазоинвазия с последующим тромбозом и некрозом сосудистых тканей. Гистологические признаки поражения СН и SH сочетаются с реактивным процессом.

При возникновении СН и SH клинические и гистологические признаки кожных поражений идентичны. Миграция патологических дендритных APCs приводит к увеличению региональных лимфатических узлов, особенно при поражении SH. В некоторых случаях SH может наблюдаться распространенная лимфаденопатия. При SH также поражается область носовой полости, век и склера. Дополнительные поражения часто развиваются в легких, селезенке, печени и костном мозге. Иногда могут поражаться и другие области, например, ретроорбитальные или тестикулярные ткани. Клинические симптомы различны, в зависимости от систем пораженных органов; например, при поражении носовой полости отмечается затрудненное дыхание.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика поражения СН и SH кожи показывает наличие многоочаговых гранулематозных заболеваний и неэпителиотрофическую лимфому кожи. Однако, обострение и затухание заболевания не характерны для неопластического процесса, и гистопатологические признаки проявляются в виде реактивного воспалительного процесса. С помощью специальных методов окрашивания можно исключить многоочаговую бактериальную или грибковую инфекцию. Попытки культивирования для идентификации микроорганизмов не приносят успеха. Иммуногистологическое исследование позволяет поставить диагноз реактивного LCH у собак, который характеризуется экспансией активированных дендритных APCs с примыкающими к ним Т-лимфоцитами и нейтрофилами. В результате поражения при SH наблюдаются васкулярная обструкция и тромбоз. Диагностика при SH основывается на поражении как кожи, так и других систем органов.

Лечение. Некоторые кожные поражения самопроизвольно регрессируют на ранних стадиях заболевания. В редких случаях помогает хирургическое иссечение. Примерно 50% животных с СН реагируют положительно на применение иммуносупрессивных доз кортикостероидов. В большинстве случаев поражения SH не наблюдается регрессии после применения кортикостероидов. Другие им-

муннокорректирующие препараты, такие как циклоспорин А (Сандоз) и лефлюномид (Арава, *Hoechst-Marion-Roussel*), с успехом применялись как для лечения SH, так и для тех случаев СН, которые слабо реагировали на применение кортикостероидов. Подробная информация относительно иммуносупрессивной терапии с помощью этих средств приводится в других статьях данного издания.

После прекращения лечения у некоторых собак на долгое время проходят клинические симптомы поражения. При появлении новых мест поражений нужно вновь назначить циклоспорин или лефлюномид и применять их до наступления регрессии. У других животных новые поражения возникают сразу же после прекращения терапии. Таким животным необходим постоянное назначение иммуносупрессивных препаратов.

Прогноз. У небольшого количества животных происходит спонтанная регрессия поражений. Другим хорошо помогает лечение, и у них проходят симптомы заболевания. Однако, прогноз при данной патологии дается осторожный, поскольку для многих случаев реактивного LCH собак характерно медленное эпизодически или непрерывно прогрессирующее течение заболевания, поэтому у животных в течение длительного времени необходим прием иммуносупрессивных препаратов.

Гистиоцитарная саркома у собак

Клинические данные. HS представляет собой быстро растущую одиночную локальную агрессивную опухоль мягких тканей. Предрасположенными к ней являются такие породы, как гладкошерстные ретриверы, но HS часто встречается и у других пород. Например, таких как золотистый ретривер, лабрадор ретривер и ротвейлер. Возраст большинства заболевших собак составляет от 6 до 11 лет; однако, признаки поражения HS обнаруживали у собак и 2-летнего возраста. Половая предрасположенность отсутствует. В большинстве случаев опухоль локализуется в области конечностей в непосредственной близости к суставу. Поражения HS могут брать свое начало в коже и подкожной ткани и инфильтрировать в более глубокие слои ткани, такие как скелетные мышцы, фасции и суставные капсулы. Некоторые поражения HS берут свое начало из более глубоких слоев тканей, например из суставной капсулы, и впоследствии распространяются в подкожный слой и кожу. В данном случае поражение HS часто идет по окружности вокруг конечности. HS часто проявляется в других органах, таких как селезенка, легкие, лимфатические узлы, стенка желудка и язык. Гладкие многоузелковые опухоли однородного белого цвета отличаются местным агрессивным характером с разрушением соседних тканей. Для них характерна неинкапсулированная, слабо очерченная пролиферация с образованием больших плеоморфных отдельных округлых клеток или более плотно упакованных веретенообразных клеток. Этим клеткам присущи большое количество бледной эозинофильной цитоплазмы и большие круглые или овальные, зубчатые или переплетенные везикулярные ядра. Часто наблюдаются многоядерные клетки-гиганты и стадии патологического митоза. Реактивные клеточные инфильтраты обычно редки и часто состоят из нейтрофилов. Имеют место метастазирование в региональные лимфатические узлы или отдаленные участки. Метаста-

зирование при HS в области конечностей бывают только на последней стадии заболевания.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика при опухолях кожи и расположенных под ней тканей выявляет множество опухолей мягких тканей, которые имеют тенденцию к инфильтрации или проникают в более глубоко расположенные ткани: гемангиоперицитома, синовиальная клеточная саркома и шваннома. Идентификация происхождения опухолевых клеток на основании обычных гистологических признаков часто невозможна. Иммуногистологический анализ является надежным средством для исключения других неопластических заболеваний благодаря идентификации опухолевых клеток как пролиферативных дендритных APCs. Важно установить у животного дополнительные новообразования в других областях, чтобы исключить наличие многоочагового процесса, характерного для МН (диссеминированной HS).

Лечение. В качестве одного из методов можно использовать полное хирургическое иссечение. Для полного иссечения HS в области конечности часто требуется ампутация всей конечности. При невозможности проведения операции нужно посоветоваться с онкологом. HS в области языка у молодой собаки с успехом лечили с помощью лучевой терапии. Химиотерапия часто не эффективна при данном заболевании.

Прогноз. Прогноз часто осторожный. Необходимо произвести гистологический анализ региональных лимфатических узлов для исключения ранних метастазов. Если опухоль удастся полностью удалить до поражения лимфатических узлов, прогноз становится более благоприятным.

Злокачественный гистиоцитоз у собак

Клинические данные. МН (диссеминированная HS) представляет собой многоочаговое неопластическое поражение с агрессивной природой. Оно встречается у бернской пастушьей собаки, ротвейлера, золотистого ретривера, лабрадора ретривера и гладкошерстного ретривера. Возрастная предрасположенность заболевания колеблется от 3 до 11 лет, половой предрасположенности не наблюдается. В первую очередь поражаются такие органы, как селезенка, лимфатические узлы, легкие, а также костный мозг. У животных с множественным поражением бывают дополнительные поражения в других

органах, таких как печень, легкие, центральная нервная система, почки, скелетная мускулатура, желудок и надпочечники. Редко поражаются кожа и подкожный слой. Клинические симптомы разнообразны в зависимости от пораженных систем органов. Гистопатологические признаки соответствуют патологическим изменениям, наблюдаемым при HS. МН является быстро прогрессирующим агрессивным заболеванием.

Дифференциальная диагностика. Основная дифференциальная диагностика выявляет многоочаговую обширную клеточную лимфому с аналогичным распространением. Поражения, ограниченные легочными и бронхиальными лимфатическими узлами, нужно дифференцировать от первичной анапластической обширной клеточной легочной карциномы или гранулематозного легочного заболевания. Иммуногистологический анализ позволяет провести идентификацию клеток как пролиферативных дендритных APCs.

Лечение и прогноз. При МН химиотерапия малоэффективна. Хирургическое иссечение не является обычно выходом из положения из-за многоочагового распространения МН. К моменту постановки диагноза поражения обычно носят прогрессирующий характер. Из-за агрессивного поведения и слабой реакции на лечение прогноз при МН обычно неблагоприятный.

Литература

- Calderwood Mays MB, Bergeron JA: Cutaneous histiocytosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 188:377, 1986. *Presents a good description of clinical and pathologic features of CH.*
- Gadner H: The histiocytic syndromes. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al: *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 1993, p 2003. *This chapter offers an excellent overview of human LCH—its clinical presentation, diagnosis, and therapy.*
- Moore PF: Systemic histiocytosis of Bernese mountain dogs. *Vet Pathol* 21:554, 1984. *Original paper describing the syndrome of SH.*
- Moore PF, Schrenzel MD, Affolter VK, et al: Canine cutaneous histiocytoma is a epidermotropic Langerhans cell histiocytosis which expresses CD1 and specific p2 integrin molecules. *Am J Pathol* 148:1699, 1996. *This was the first paper documenting the dendritic APC (Langerhans cell) lineage of canine histiocytic disease; it contains a review of clinical and histologic features of canine cutaneous histiocytoma and background information on the comparative biology and proliferative diseases of dendritic APCs.*
- Rosin A, Moore PF: Malignant histiocytosis in Bernese mountain dogs. *J Am Vet Med Assoc* 188:1041, 1986. *Original paper describing the syndrome of MH with an emphasis on the clinical features.*

Заболевания анальных пазух

МАРК С. ТОМПСОН

Лечение патологий, связанных с заболеванием анальных пазух, издавна было составной частью ветеринарной практики при лечении домашних животных. Несмотря на частоту, с которой практикующие врачи сталкиваются с данной проблемой, диагностика и лечение заболеваний анальных пазух часто представляет сложность в диагностике. Эта путаница идет от недостатка знаний о физиологическом состоянии, содержании и функции анальных пазух.

Анальные пазухи представляют собой парные кожные эвагинации, расположенные между внутренней и наружной мышцами анального сфинктера. Эти пазухи часто называют анальными железами, но этот термин больше подходит к анальным апокринным железам, которые представляют собой трубчатые альвеолярные железы, находящиеся в подслизистой основе кожно-анальной каймы. Каждая анальная пазуха и связанный с ней проток находятся на одной линии с клетками простого сквамозного эпителия. Этот проток выходит на поверхность кожи латерально по отношению к анальному отверстию. Многочисленные апокринные железы, расположенные на дне каждой пазухи, выходят в ее полость. Сальные железы менее многочисленны и ограничены проточным эпителием.

Секрет анальных пазух включает в себя секрет апокринных желез, десквамозные эпителиальные клетки, бактерии и секрет сальных желез. Этот секрет обычно выделяется из пазух во время дефекации собаки. Нормальный цвет секрета варьирует от желтого до серого и коричневого, а консистенция — от жидкой до густой и липкой. Жидкость может быть гранулярной или вперемешку с твердым веществом. Такие различия во внешнем виде часто ведут к постановке неверного диагноза обструкции или саккулита. Эта жидкость обычно имеет неприятный запах, возможно, из-за бактериального гниения содержимого анальных пазух. Этот запах также сильно различается у разных собак. Принято считать, что секретом анальных пазух собака «метит» территорию и привлекает партнеров противоположного пола, но исследования для подтверждения данного предположения не проводились. В одном исследовании, проведенном на крысах в период течки, было доказано, что самцов привлекает влажноватый секрет и моча крыс-самок, но не жидкость из анальных пазух (*Doty and Dunbar, 1974a*). Другое исследование, проведенное теми же авторами, показало отсутствие взаимосвязи между гормональным состоянием собаки и цветом, запахом и объемом секрета ее анальных пазух (*Doty and Dunbar, 1974b*).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология заболеваний анальных пазух до сих пор не ясна. В число патологии входят обструкция пазух, саккулит, образование абсцессов и неоплазия. Высказывалось спорное мнение, что абсцессы и саккулит являются продолжением обструкции (*Halnan, 1976*). Предрасполагающими факторами для возникновения патологии

являются понижение мышечного тонуса у собак, хроническая диарея и увеличение glandулярного секрета, вызванное распространенной себореей. Логично предположить, что естественное опорожнение анальных пазух может быть нарушено при диарее или небольшом объеме фекалий. Кроме того, из-за незначительных размеров протока анальной пазухи любое заболевание, ведущее к опуханию или отеку в области ануса, может служить предрасположением к обструкции в результате окклюзии или частичной окклюзии протока. Патогенез анального саккулита еще менее ясен. Задержка секрета при обструкции предрасполагает к саккулиту; однако, обструкция протока анальных пазух не всегда ведет к саккулиту. Возможно, образование абсцессов является следствием саккулита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Данные в истории болезни при заболевании анальных пазух аналогичны данным при обструкции протока, саккулите и абсцессах. Наиболее распространенными признаками являются вылизывание или выкусывание шерсти периаанальной области, дискомфорт при сидении и боль при движении хвоста. Необходимо учитывать, что аналогичные клинические симптомы могут быть при многих других заболеваниях. При аллергии на укусы блох обычно бывает зуд у основания хвоста, атопия и аллергия на компоненты корма также могут быть причиной зуда в области ануса. Другие заболевания, которые могут вызывать такие же признаки, включают вагинит, проктит, периаанальные свищи и наличие глистной инвазии. Для собак с саккулитом характерны повышенная частота и объем зловонных выделений из протоков анальных пазух. Эти выделения часто бывают гнойными или даже кровянистыми по своей природе. Могут наблюдаться эритема над пораженной анальной пазухой и влажный дерматит промежности. Анальные пазухи часто увеличены при обструкции и могут быть таковыми при саккулите. При абсцессе анальные пазухи красные, опухшие и болезненные, а при разрыве абсцесса может появиться дренированный свищевой ход. При некоторых абсцессах поражается и прямая кишка.

Окончательный диагноз при патологии анальных пазух поставить сложно из-за совпадения клинических признаков всех этих заболеваний и их нормальных вариаций. При обструкции анальных пазух происходит увеличение объема одной или обеих пазух, сопровождающееся наличием секрета при отсутствии явного воспаления. Обнаружение заполненных анальных пазух при пальпации, тем не менее, не означает обструкцию их протоков. У здоровых собак может варьироваться степень заполнения пазух, а их размер меняется в зависимости от размеров животного. Поэтому бывает трудно диагностировать обструкцию пазухи путем одной пальпации. Характер секрета обычно бывает гораздо более густым и клейким при обструкции, и цвет его меняется

от серого до коричневого. При очищении пазухи применяется большее давление, чем обычно, поэтому секрет может выдавливаться в виде тонкой ленты.

Однако, как уже отмечалось, характер нормального секрета анальных пазух в большой степени варьирует, и у собак при отсутствии клинических признаков поражения бывают аналогичные густые выделения. Поэтому диагноз легче поставить при наличии у собаки клинических признаков поражения и характерного выделения секрета из пазух.

Саккулит анальных пазух представляет собой их воспаление и, как предполагают, является бактериальным заболеванием; в соответствии с этим при цитологическом исследовании выделенной жидкости можно увидеть клетки, подтверждающие наличие воспаления. В этих случаях при микроскопическом исследовании содержимого пазух видны многочисленные нейтрофилы и бактерии. Однако цитологические исследования физиологически нормального содержимого анальных пазух не проводились. Культивирование этого секрета показывает рост различных бактерий, но те же самые бактерии могут быть выделены и из секрета здоровых пазух. Таким образом, цитологические исследования и культивирование представляют сложность для интерпретации и приводят к ненужным расходам. Для подтверждения диагноза врач должен полагаться на наличие клинических признаков и реакцию на лечение, в то же время будучи всегда готовым рассмотреть другие причины перианального зуда. Образование абсцессов представляет наибольшую легкость для диагностики из-за их характерных клинических признаков. Кожа над пораженной пазухой становится покрасневшей, горячей, опухшей и болезненной при пальпации. При вскрытии абсцесса может появиться дренирующий тракт с серозно-геморрагическими или слизисто-гнойными выделениями.

ЛЕЧЕНИЕ

При обструкции анальных пазух лечение состоит в осторожном мануальном выдавливании секрета. Это можно производить извне, подняв собаке хвост и поместив большой палец и один из пальцев другой руки латерально по отношению к анальным пазухам, при этом применяя легкое надавливание. Автор предпочитает выдавливание изнутри, при котором указательный палец вводят в прямую кишку, производят пальпацию анальной пазухи и ее содержимое выдавливают через прямую кишку. При действительной обструкции это устранил проблему, по крайней мере временно. У собак с частыми рецидивами симптомов нужно искать основную причину заболевания. Собакам с ожирением помогает снижение веса, а корм с высоким содержанием клетчатки способствует тому, что более объемный стул произведет естественное выдавливание секрета из пазух во время акта дефекации. Болезненные процессы, такие как аллергия, предрасполагающие к отеку в области ануса и вызывающие окклюзию протоков, подлежат идентификации и своевременному лечению. Частое очищение анальных пазух следует ограничить у собак с рецидивирующей обструкцией, и оно не должно применяться в качестве профилактической меры у собак при отсутствии симптомов. Такое выдавливание секрета пазух ветеринарными врачами, специалистами и лицами, ухаживающими за жи-

вотными, может вызвать раздражение с последующим воспалением.

При лечении анального саккулита производится очищение анальных пазух и промывание их стерильным физиологическим раствором. Поскольку манипуляции с такими воспаленными пазухами часто болезненны, обычно требуется применение седативных средств и местная анестезия. После промывания в пазуху через проток вводят раствор с антибиотиком. Часто применяют препараты для лечения воспаления молочных желез и отитов, поскольку их легче вводить. Важно помнить, что в имеющихся в большом количестве в продаже препаратов для лечения отитов содержатся некоторые виды кортикостероидов. Поскольку саккулит анальных пазух предположительно считается бактериальным заболеванием, применение кортикостероидов является спорным вопросом, хотя они дадут результат в виде кратковременного уменьшения воспаления. При вскрытии и дренировании абсцессов анальных пазух применяют обильное промывание физиологическим раствором в сочетании с мягким дезинфицирующим средством. При закрытых абсцессах назначают горячие влажные компрессы, пока не произойдет созревания абсцесса, после чего производят вентральное вскрытие его и промывание, как указано выше. Можно ввести в пазуху мазь с антибиотиками через проток, но необходимо применять лечение антибиотиками широкого спектра действия, такими как цефалексин или амоксициллин с клавулановой кислотой.

При рецидивирующих и не поддающихся лечению обструкциям анальных пазух, саккулите и абсцессах может потребоваться саккуlectомия. Осложнения после таких процедур встречаются редко и могут включать недержание кала вследствие повреждения анального отведения наружного полового нерва и образования свища в результате неполного удаления содержимого пазухи. Поскольку недержание кала является серьезной проблемой, которая часто приводит к эвтаназии собак, перед хирургическим вмешательством надо испытать все медикаментозные средства. Неоплазия анальных пазух является еще одним показанием для хирургического иссечения.

Удаление анальных пазух традиционно считается составной частью лечения перианальных свищей у собак. Однако одно из опубликованных исследований показывает, что при данном заболевании – и связанных с ним нейрологических осложнениях – хирургического вмешательства у многих собак можно избежать благодаря применению иммунотерапии в виде циклоспорина (*Mathews and Sukhiani, 1997*). В этом перспективном исследовании, проводимом под контролем плацебо, проводилась оценка реакции 20 больных собак породы немецкая овчарка на лечение циклоспорином и 10 больных немецких овчарок – на плацебо. У собак, которых лечили циклоспорином, наблюдалось заметное улучшение со значительным уменьшением участка пораженной кожной поверхности (на 78%) и уменьшением глубины свищей. В контрольной группе за тот же период наблюдалось прогрессирование заболевания. Полное излечение имело место у 85% собак, получавших циклоспорин. Собакам, которые не реагировали на лечение, и тем, у которых наблюдался рецидив свищей после первоначальной терапии (7 собак), потребовалось либо дополнительное

лечение циклоспорином, либо операция (хотя хирургическое вмешательство было менее радикальным, если ему предшествовало лечение циклоспорином). Эти начальные результаты показывают несомненную пользу лечения циклоспорином при перианальных свищах перед любым хирургическим вмешательством.

НЕОПЛАЗИЯ

Единственным признаком новообразования, связанного с анальной пазухой, является аденокарцинома апокринной железы. Эта опухоль встречается преимущественно у старых сук и обычно представляет собой твердую массу в области одной из анальных пазух. Такие опухоли обычно выделяют протеин, связанный с гормоном парашитовидных желез, что является причиной гиперкальциемии, гипофосфатемии, полидипсии и полиурии. Вариантом лечения является хирургическое иссечение, если опухоль не дала метастазов в повздошные и подпочечные лимфатические узлы. При наличии опухоли можно попытаться провести хирургическое иссечение региональных метастазов. Аденокарцинома апокринной железы является крайне злокачественным заболеванием, и обычно после удаления опухоли возникает рецидив. В небольшом числе случаев применяют химиотерапию, но она обычно неэффективна.

Заболевания анальных пазух у кошек

Заболевания анальных пазух у кошек хотя и встречаются гораздо реже, но также бывают их обструкция, саккулит и абсцессы. Анальные пазухи кошек в своем основа-

нии содержат сальные и апокринные железы. Высказывалось предположение, что секрет сальных желез снижает вязкость секрета анальных пазух, препятствуя таким образом их обструкции. Проблемы, связанные с лечением анальных пазух у кошек, аналогично таковому лечению у собак.

Литература

- Doty RL, Dunbar I: Attraction of beagles to conspecific urine, vaginal, and anal sac secretion odors. *Physiol Behav* 12:825, 1974a. *A study comparing the attraction of male dogs to female urine, vaginal, and anal sac secretions.*
- Doty RL, Dunbar I: Color, odor, consistency, and secretion rate of anal sac secretions from male, female, and early-androgenized female beagles. *Am J Vet Res* 35:729, 1974b. *A study showing the normal variation of color and consistency of anal sac secretions in dogs.*
- Hainan CRE: The experimental reproduction of anal sacculitis. *J Small Anim Pract* 17:693, 1976. *A study that attempted to produce anal sacculitis by instillation of bacteria into anal sacs with ligated and unligated ducts.*
- Mathews KA, Sukhiani HR: Randomized controlled trial of cyclosporine for treatment of perianal fistulas in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 211:1249, 1997. *Prospective controlled study regarding the use of cyclosporine for treatment of perianal fistulas.*
- Ross JT, Scavelli TD, Matthiesen DT, et al: Adenocarcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: A review of 32 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 27:349, 1992. *A retrospective study examining the recurrence rate and survival time of dogs with apocrine gland adenocarcinoma.*
- van Duijkeren E: Disease conditions of canine anal sacs. *J Small Anim Pract* 36:12, 1995. *A complete review of the literature on anal sac disease.*

Заболевания желудочно-кишечного тракта

ДЭВИД К. ТВЕДТ

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Эзофагеальные питательные трубки	676
Стоматит и фарингит у кошек	679
Мегаэзофагус у собак	681
Эзофагит	687
Оценка желудочно-кишечной перистальтики	691
Прокинетики для желудка	694
Гастроинфекции у собак	698
Неоплазия желудочно-кишечного тракта	702
Неонатальная диарея у щенков и котят	706
Диагностика и лечение парвовирусной инфекции	710
Чувствительность к компонентам корма	713
Избыточный рост микрофлоры тонкого отдела кишечника	719
Энтеропатии с потерей белка	724
Хронический колит у собак	726
Констипация и идиопатический мегаколон у кошек	732
Диетотерапия при заболеваниях, сопровождающихся диареей	736
Диагностика гепатобилиарных заболеваний	743
Рентгенографическая диагностика портосистемных нарушений	749
Влияние экстрагепатических заболеваний на функцию печени	753
Холангиогепатит у кошек	758
Нодулярная гиперплазия печени	761
Фиброз печени у собак	763
Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия	769
Лечение липидоза печени	774
Лечение урсodeоксихолевой кислотой	779
Диетотерапия при заболеваниях печени	782
Панкреатит у собак	786
Экзокринные заболевания поджелудочной железы у кошек	789

Эзофагеальные питательные трубки

Чад М. Девитт
Говард Б. Сейм III

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие в ветеринарии значительное внимание уделяется искусственному кормлению домашних животных. Эзофагостомия с установкой трубки – это техника, позволяющая осуществлять энтеральное кормление через питательную трубку с большим диаметром, размещенную в относительно безопасной области. Остаются спорными последствия длительной трубчатой эзофагостомии у лошадей; описаны такие осложнения, как расслаивающий медиастинит, остаточное образование фистул и тракционных дивертикулов. До недавнего времени не появлялось информации о длительном наблюдении пациентов среди домашних животных с трубчатой эзофагостомией. По этой и другим причинам для собак и кошек рекомендуются гастротомические трубки; тем не менее, бывают показания для трубчатой эзофагостомии. Целью этой статьи является разработка критериев для использования трубчатой эзофагостомии, описание техники ее проведения и рассмотрение ее преимуществ и недостатков в сравнении с другими техниками энтерального кормления.

ПОКАЗАНИЯ

Искусственное питание показано животным, которые не могут удовлетворять потребности в питательных веществах вследствие патологических нарушений или анорексии. К специфическим примерам относятся некоторые процедуры, к примеру резекция нижней или верхней челюсти или устранение волчьей пасти. Отказ от предписанной диеты бывает либо вследствие плохого вкуса предлагаемой еды, либо первичного заболевания, либо может быть результатом лечения или процедуры (например, лучевой терапии).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Трубчатая эзофагостомия противопоказана пациентам с эзофагиальной дисфункцией, включая мегаэзофагус, эзофагит, эзофагиальную стриктуру, панкреатит, обструкцию желудка и упорную рвоту. Рвота не является абсолютным противопоказанием к использованию эзофагостомической трубки. В серии из 22 клинических случаев трубчатой эзофагостомии у 5 пациентов (собаки и четырех кошек) наблюдалась рвота уже после размещения эзофагостомической трубки (Devitt, Seim, 1997). У собаки однократная рвота привела к удалению трубки через ротовую полость. У четверых кошек наблюдалась многократная рвота, однако трубка оставалась в том же самом положении. У одной из кошек рвоту вызвало введение трубки через нижний эзофагеальный сфинктер, повлекшее за собой эзофагеальный рефлюкс. Проблему рвоты удалось устранить посредством репозиции трубки. У остальных трех кошек рвота, по всей видимости, была вызвана первичным нарушением (липидоз печени). Рвоту удалось купировать с помощью противо-

рвотной терапии (метоклопрамид, 0,2–0,5 мг/кг через 6–12 часов) через эзофагостомическую трубку за 15–20 минут до кормления, и все кошки успешно потребляли пищу перорально. Из-за риска смещения трубки необходима осторожность при рассмотрении возможности трубчатой эзофагостомии у пациентов, предрасположенных к рвоте.

ТЕХНИКА

Животным обычно проводится анестезия, предпочтительно ингаляционными препаратами путем эндотрахеальной интубации, позволяющей сохранить проходимость дыхательных путей и предотвратить случайное введение эзофагостомической трубки в трахею. Всем животным, независимо от размеров тела, вводится красная резиновая питательная трубка №18–20 F (Davol, C.R. Bard, Inc., Cranston, RI). Дистальные отверстия трубки расширяют, как показано на рис. 1. Трубку предварительно измеряют и отмечают от точки введения в среднецервикальный отдел пищевода до шестого или седьмого межреберного промежутка. Животное помещают в положение лежа на правом боку и проводят асептическую подготовку левой шейной области от каудального угла нижней челюсти к точке плеча. Для введения используют чрескожный аппликатор питательной трубки ELD (ELD Gastrostomy Tube Applicator; Jorgensen Laboratories, Inc., Loveland, CO) (рис. 2). У аппликатора есть троакары, оттягивающийся в полый стержень аппликатора. Наконечник аппликатора смазывают, вводят в ротовую полость и проводят в пищевод до уровня среднего шейного отдела пищевода (середина линии между каудальным углом нижней челюсти и точкой плеча; рис. 3). Над наконечником аппликатора рассекают кожу и подкожную ткань (см. рис. 3А). Троакары продвигают через эзофагеальную стенку и через подкожный и кожный надрез (см. рис. 3Б). При необходимости расширяют пищеводное отверстие, чтобы улучшить прохождение стержня аппликатора через стенку пищевода и наружу через подкожный и кожный надрез. Петлю из нейлона 2–0 (Дермалон, D&G Monofil Inc., Manati, Пуэр-

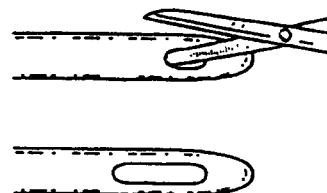


Рис. 1. Модификация дистального отверстия питательной трубки при помощи ножниц. Отверстие можно увеличить на 3–4 мм, не нарушая целостности трубки. (Devitt CM, Seim HB III: Clinical evaluation of tube esophagostomy in small animals. Am Anim Hosp Assoc 33:55-60, 1997, печатается с разрешения.)

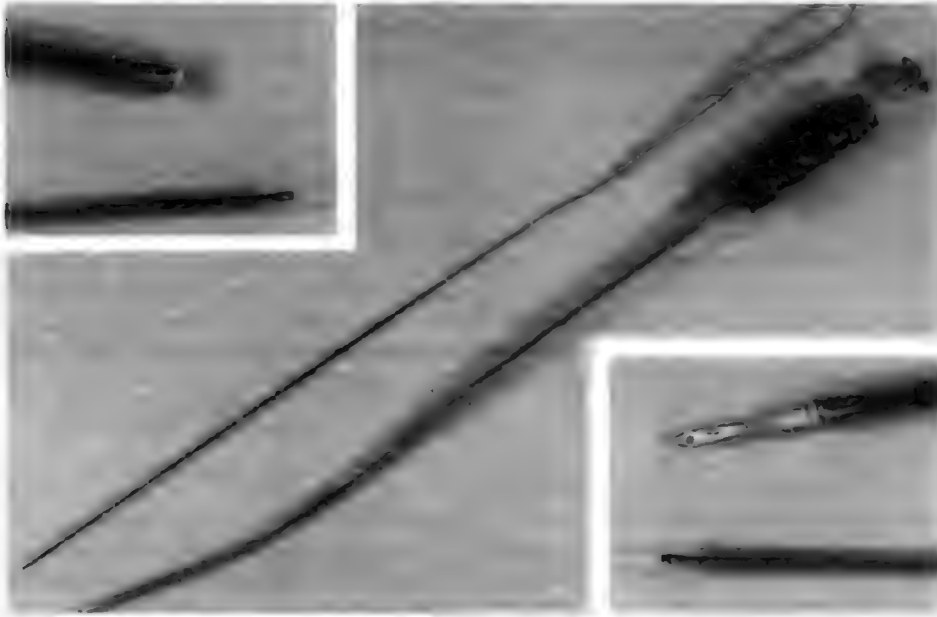


Рис. 2. Чрескожный аппликатор питательной трубки ELD и зонд. *Верхняя вставка:* крупным планом показан дистальный наконечник аппликатора с оттянутым лезвием. Обратите внимание на ушко для прикрепления к лезвию шовного материала. (Devitt CM, Seim HB III: *Clinical evaluation of tube esophagostomy in small animals. Am Anim Hosp Assoc 33:55-60, 1997*)

то Рико) проводят через ушко троакара и расширенное отверстие питательной трубки (см. рис. 3С). Троакар оттягивают назад, приближая к наконечнику стержня аппликатора и наконечнику питательной трубки. Аппликатор и зафиксированную питательную трубку вытягивают назад через подкожную ткань, кожу и эзофагеальную стенку в пищевод и выводят наружу через ротовую полость (рис. 4А). Шов между троакаром и питательной трубкой рассекают. Тяжелый дугообразный зонд помещают в боковое отверстие наконечника питательной трубки и используют для перенаправления питательной трубки аборально в грудной отдел пищевода (см. рис. 4Б). Не следует применять зонд для введения катетера у кошек.

Трубку проталкивают в пищевод пальцем. Питательную трубку вытаскивают до предварительно отмеченного уровня (см. рис. 4С). Ее проксимальную часть прикрепляют к коже полибутэстером № 1 (Новафил) с помощью китайского фиксатора. Место входа трубки свободно фиксируют марлевой повязкой.

Кормление можно начать непосредственно через питательную трубку, пока сохраняются противопоказания к другим способам. Возможно использование нескольких видов диет: Hill's a/d diet, гомогенизированные консервированные диеты, мономерные и полимерные диеты. Место входа трубки необходимо ежедневно проверять и очищать антисептическим раствором (0,9%-ным NaCl и

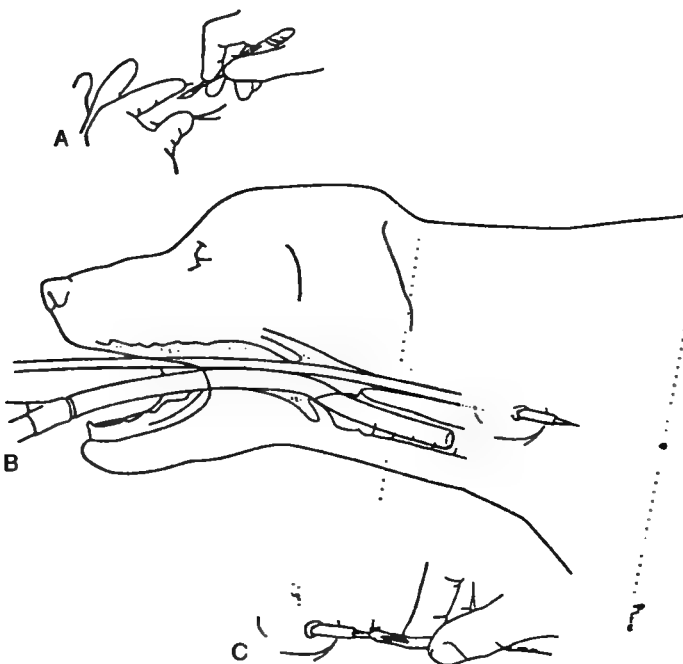


Рис. 3. Введение чрескожного аппликатора питательной трубки ELD в среднешейный отдел пищевода. **А.** Пальпируют дистальный конец ELD, над наконечником ELD разрезают кожный покров и подкожные слои. Троакар продвигают через стенку пищевода и направляют через разрез. **В.** Остаток стержня продвигают через эзофагеальную стенку. **С.** Дистальный конец питательной трубки прикрепляют к ушку троакара шовным материалом. (Devitt CM, Seim HB III: *Clinical evaluation of tube esophagostomy in small animals. Am Anim Hosp Assoc 33:55-60, 1997*)

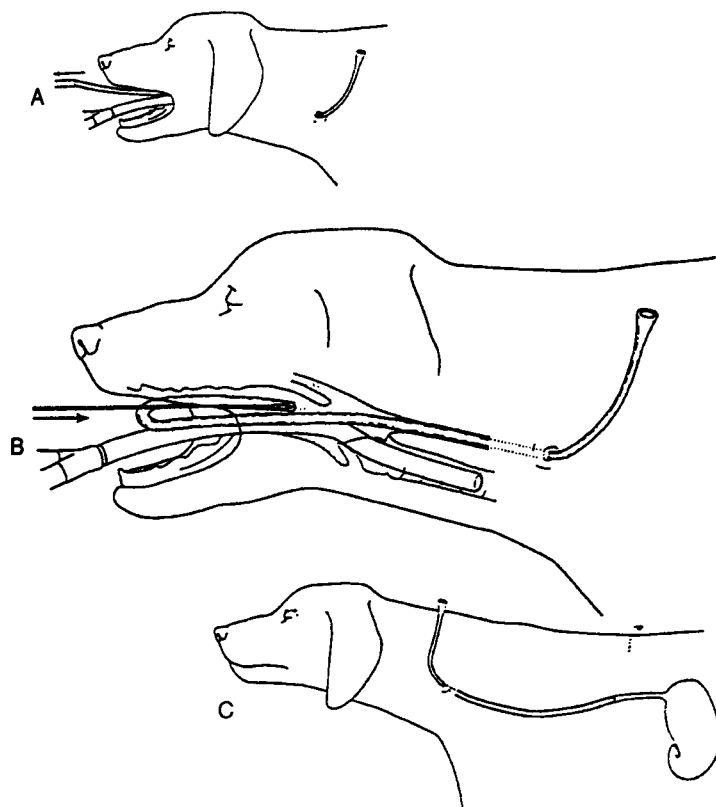


Рис. 4. А. ELD и прикрепленную питательную трубку вытягивают в пищевод и выводят через ротовую полость. В. Питательную трубку перенаправляют в пищевод путем введения дугообразного зонда в расширенное отверстие и прикрепления к дистальному концу питательной трубки. С. Трубку направляют в среднегрудной отдел пищевода и при необходимости вытягивают до предварительно отмеченного уровня. (Devitt CM, Seim HB III: *Clinical evaluation of tube esophagostomy in small animals. Am Anim Hosp Assoc* 33:55-60, 1997)

0,5%-ным раствором бетадина [повидон-йод]). Когда искусственное кормление больше не требуется, трубку удаляют, обрезая оставшийся шов и вытаскивая ее. Заживление кожно-пищеводной фистулы обычно происходит в течение 2 недель путем вторичного натяжения.

ПРЕИМУЩЕСТВА

Техника среднецервикальной трубчатой эзофагостомии экономична, проста в выполнении и позволяет ввести питательную трубку большего диаметра. Трубчатая эзофагостомия показана животным, испытывающим проблемы с питанием, с функционирующим пищеводом и желудочно-кишечным трактом. Трубчатую эзофагостомию следует выполнять от среднешейного до среднегрудного отдела пищевода, не пересекая нижний эзофагеальный сфинктер. Кормление через трубку можно начинать непосредственно после ее установки. По нашему опыту, продолжительное использование трубчатой эзофагостомии не влечет за собой существенных осложнений у собак и кошек. После удаления трубки кожно-пищеводная фистула легко затягивается по вторичному натяжению.

Искусственное кормление домашних животных осуществляется различными методами, включая назогастральную, нозоэзофагеальную, фарингостомическую, гастростомическую и еюностомическую трубки. У любого метода есть свои преимущества и недостатки. Несмотря на необходимость общей анестезии, преимущество тру-

бочной эзофагостомии в сравнении с нозоэзофагеальной или назогастральной трубками заключается в большем диаметре питательной трубки, благодаря чему отпадает потребность в выборе специализированных диет. Преимущество трубчатой эзофагостомии над назогастральной, нозоэзофагеальной и фарингостомической трубками состоит в более каудальном введении, исключающем риск аспирации или непроходимости верхних дыхательных путей. Трубчатая эзофагостомия, по сравнению с гастростомической и еюностомической трубками, исключает риск перитонита вследствие преждевременного смещения гастростомической или еюностомической трубки. Трубчатая эзофагостомия лучше еюностомической трубки в том, что ее введение не требует лапаротомии и для оптимального ее использования не нужны специализированные диеты или дорогое оборудование.

Литература

- Crowe DT Jr: Nutritional support for the hospitalized patient: An introduction to tube feeding. *Compend Contin Educ* 12:1711, 1990. A review of nutritional support methods in small animals.
- Devitt CM, Seim HB III: Clinical evaluation of tube esophagostomy in small animals. *J Am Anim Hosp Assoc* 33:55, 1997. Prospective study of tube esophagostomy in 22 dogs and cats and guidelines for tube esophagostomy use.
- Rawlings CA: Percutaneous placement of a mid-cervical tube esophagostomy: New technique and representative cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:526, 1993. *Another method of cervical esophagostomy tube placement in small animals.*

Стоматит и фарингит у кошек

Линда Дж. ДеБоуэс

Наиболее распространенная причина воспалительного процесса полости рта состоит в периодонтальном заболевании (гингивит, периодонтит). Воспаление слизистой оболочки щеки может быть связано с тяжелым периодонтальным заболеванием. Комплексные эозинофильные расстройства, неоплазия, травма, раздражение вследствие проглатывания токсических веществ, иммунные заболевания и метаболические нарушения – также входят в перечень возможных причин воспаления полости рта. Кошки, зараженные вирусом лейкемии или вирусом иммунодефицита, изменяющим иммунную функцию организма, могут страдать более тяжелым периодонтальным заболеванием или воспалением полости рта. Хроническая калицивирусная инфекция играет роль фактора тяжелого воспаления полости рта, особенно у кошек с фарингитом. Десна, примыкающая к зубу, подвергающемуся резорптивному разрушению, часто подвергается гиперплазии и воспалению.

Распространенная проблема у кошек – это воспаление ротовой полости неясной этиологии. Степень воспаления различна, может быть тяжелой. Диагностика и лечение таких кошек представляют собой серьезную проблему, и часто результаты лечения неутешительны как для ветеринарного врача, так и для хозяина. Воспаление может вовлекать десну (гингивит), слизистую оболочку щеки (стоматит), нёбно-язычную дужку (воспаление зева) или фарингеальную область (фарингит). В настоящее время объем информации относительно причины тяжелого стоматита и фарингита у кошек, не связанных с периодонтальным заболеванием, ограничен. Это состояние относят к лимфоцитарно-плазматическому стоматиту, поскольку на гистологическом обследовании наблюдается крупный клеточный инфильтрат. Гистологическое описание совместимо с хроническим воспалением или иммунологической реакцией, однако не дает окончательного диагноза, определяющего основную причину. Кошек с тяжелым стоматитом и фарингитом часто группируют вместе как животных с одной и той же неизвестной проблемой, хотя, судя по клинической картине и разной реакции на лечение, вероятнее было бы предположить наличие множественных факторов.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

В анамнезе кошек с тяжелым воспалением полости рта часто бывают дисфагия, анорексия и боль при попытках принятия корма. Кошка может интересоваться едой, но не есть; может пытаться есть, но ронять еду изо рта или тереть лапами морду. Заболевшая кошка обычно отказывается от твердой пищи, но может есть мягкую. При усилении воспаления кошка становится все более привередливой к еде. После принятия корма может наблюдаться кровавистая слюна. В тяжелых случаях сильная боль вызывает нежелание глотать и слюнотечение (псевдоптиализм). Потеря веса может представлять существенную проблему, в зависимости от продолжительности анорексии. У болеющих кошек может изменяться поведение,

они могут быть вялыми, проявлять агрессию по отношению к другим животным или людям или не позволять прикасаться к морде или голове. Эти кошки часто внешне неопрятны, поскольку боль во рту вызывает у них отвращение к уходу.

ОСМОТР РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Перед осмотром ротовой полости необходимо пальпировать региональные лимфатические узлы, а также обследовать нижнюю и верхнюю челюсти на припухлость или болезненность. Первичный осмотр ротовой полости, возможно, не удастся провести, если кошка испытывает сильную боль. В тяжелых случаях наблюдается изъязвление воспаленных тканей и кровоточивость при прикосновении. Пролиферация тканей ротовой полости может затруднить осмотр зубов. Кошки с серьезным стоматитом и фарингитом испытывают сильную боль при открывании рта, поэтому первичный осмотр следует выполнять с закрытым ртом, осторожно оттягивая губы. Осмотр проводится медленно, чтобы свести боль к минимуму. Затем, если возможно, осторожно открывают рот. Поражения полости рта могут включать воспаление десны (гингивит), воспаление слизистой оболочки щеки (стоматит) и нёбно-язычной дужки (фарингит). Часто полный осмотр рта невозможен без седативных препаратов или общей анестезии.

ДИАГНОСТИКА

Выполняются развернутый общеклинический и биохимический анализы крови и анализ мочи, что дает возможность определить сопутствующие или способствующие воспалительному процессу заболевания. Развернутый общий анализ крови обычно не отличается значительными изменениями. У некоторых кошек с хроническим стоматитом и фарингитом бывает гиперглобулинемия. Следует сделать анализ сыворотки крови на определение антигенов к вирусу лейкемии кошек и антител к вирусу иммунодефицита кошек. Рекомендуется провести выделение вируса из мазка с воспаленных тканей слизистой оболочки полости рта у кошек со стоматитом и фарингитом. Хотя бактериальное культивирование в большинстве случаев не входит в основную диагностику, анализ на чувствительность и бактериальный посев могут принести пользу в хронических случаях, при отсутствии реакции на антибиотики, обычно используемые при инфекционных заболеваниях полости рта. К гистопатологическому обследованию необходимо добавить биопсию из любого поражения с подозрением на неопластическую или неясной этиологии.

Полный оральный и стоматологический осмотр проводится под общей анестезией. Проводят диагностику животного на периодонтальное заболевание, резорптивные разрушения зубов, а также другие проблемы, способные стать причиной воспаления полости рта. Рентгеновские снимки зубов выполняют с целью диагностики альвеолярного остеопороза (указывающего на периодонтит), локальных резорптивных поражений зубов и выявления оставшихся зубных корней.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение обычно направлено на предотвращение отложения зубного налета и скопления бактерий, и уменьшение воспалительной и иммунологической реакции. Методами борьбы со скоплением бактерий являются снятие зубного камня, местная и системная антибактериальная терапия и удаление зубов.

Лечение таких животных автор начинает следующим образом:

- (1) полное удаление зубного камня, а также полирование и экстракция зубов с признаками периодонтита или резорптивных поражений, распространяющихся за пределы зубной эмали;
- (2) пероральное назначение антибиотиков на 4–6 недель;
- (3) метилпреднизолон, как описано далее.

Как только воспаление уменьшается и кошка начинает есть, назначается чистка зубов, если хозяин может правильно выполнять эту процедуру, и животное ему не мешает. Многие не справляются с правильной чисткой зубов, которая могла бы уменьшить накопление налета и предотвратить воспаление. Для лечения воспаления и поддержания аппетита большинству кошек требуется назначение метилпреднизолона каждые 4–6 недель, продолжительность интервала должна быть не менее 3 недель. При первом же посещении автор предпочитает поставить хозяев в известность, что он будет предпринимать попытки излечить оральное воспаление обычной стоматологической помощью и медикаментозной терапией, но лучшим по продолжительности действия выбором является экстракция зубов.

СНЯТИЕ ЗУБНОГО КАМНЯ И ПОЛИРОВАНИЕ

С поверхности зубов следует удалить налет, бактерии и зубной камень. Бактериальный налет у таких кошек может сыграть роль фактора в интенсивной воспалительной реакции. После удаления зубного налета необходима полировка, делающая поверхность зуба гладкой. Налет может восстанавливаться на зубной поверхности в течение нескольких часов после чистки и полировки; следовательно, следует продолжать контроль за налетом. Кошки с выраженным воспалением полости рта обычно испытывают слишком сильную боль, что делает чистку зубов практически невозможной, так что необходимо изначально поддерживать контроль при помощи местной или системной антибактериальной терапии. Как только удалось вылечить воспаление полости рта, хозяин может пробовать устранять налет посредством чистки зубов. Чистку зубов кошкам проводят с помощью пальца или специально разработанной маленькой щетки, используя ветеринарную зубную пасту.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Лучшей антибактериальной терапией является систематическое введение антибиотиков. На антибиотики наблюдается разная реакция, хотя терапия продолжительностью от 4 до 6 недель может приводить к улучшению клинической картины у некоторых кошек. В качестве единственного средства лечения антибиотики редко бывают эффективны в первоначальном лечении воспаления, и обычно требуется комбинированное лечение антибиотиками и глюкокортикоидами. При лечении таких

кошек обычно с успехом применяют амоксициллин, амоксициллин с клавулановой кислотой (Клавамокс, *SmithKline Beecham*), клндамицин (Антироб, *Upjohn*) и метронидазол. Может потребоваться повторное лечение антибиотиками. Полное устранение клинических симптомов маловероятно, обычно случаются рецидивы. На первом этапе лечения можно применять хлоргексидин местно с целью вспомогательной антибактериальной терапии, особенно в областях экстракции. Длительное местное применение обычно плохо переносится кошками. Глюконат хлоргексидина кошки переносят лучше, чем ацетат хлоргексидина. Местно успешно используется гель с хлоргексидином.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Большинству кошек требуются иммуносупрессивные дозы глюкокортикоидов для уменьшения воспаления и достаточного ослабления боли, позволяющей принимать корм. Обычно достаточно метилпреднизолона ацетата (Депо-медрол, *Upjohn*), общая доза от 15 до 20 мг в/м, и при этом уменьшается воспаление полости рта, и аппетит появляется в пределах 1–2 дней. У кошек с тяжелым воспалением трудно достичь удовлетворительных результатов пероральным назначением преднизолона. Для кошек с умеренным улучшением после экстракции, требующих дальнейшего контроля за остаточным воспалением, может быть достаточно преднизолона внутрь (1–2 мг/кг 1 раз в 2 дня). Однако могут потребоваться более высокие дозы, что определяется реакцией на лечение. Альтернативной иммунодепрессивной терапией являются соли золота, хотя у автора ограничен опыт использования этого средства.

ЭКСТРАКЦИЯ ЗУБОВ

Для кошек с серьезными периодонтитами может быть показана экстракция зубов. Удалению подлежат зубы с резорптивными поражениями за пределами эмали. Кроме экстракций с целью лечения периодонтального заболевания и резорптивных поражений, удаление здорового зуба может быть показано для кошек с тяжелым воспалением полости рта (стоматит, фарингит) неясной этиологии. Бактериальный налет прикрепляется к зубным поверхностям (коронка и корень). Экстракция зубов удаляет поверхности, задерживающие налет и впоследствии уменьшает бляшки и связанный с ними воспалительный процесс. Экстракция уменьшает воспаление, когда налет инициирует чрезмерный воспалительный процесс. Оставшиеся корни на фоне воспаления ротовой полости могут быть источником бактерий, поэтому их также удаляют. Кошкам с воспалением полости рта необходимо выполнить рентгенографическое исследование зубов для подтверждения удаления всех корней. Экстракция зубов также является средством выбора, если длительное медикаментозное лечение не оказывает эффекта, или при недопустимости побочных эффектов лекарственной терапии. Локализация воспаления часто оказывается смежной с премолярами и молярами, и в этом случае экстракция всех зубов дистально к клыкам может принести хороший терапевтический эффект. Когда воспаление касается также резцов и клыков, то для максимально успешного результата мо-

жет потребоваться экстракция всех зубов. Реакция на экстракцию может быть разной, и не у всех кошек она удовлетворительна; поэтому, следует предупредить об этом хозяев. Реакции различаются от полного устранения воспаления до отсутствия улучшения. Кошки очень хорошо переносят как экстракцию одного–двух зубов, так и экстракцию всех зубов, и могут потом есть сухой и влажный корм. После экстракции у некоторых кошек наблюдается настолько значительное улучшение, что для устранения клинических симптомов медикаментозное лечение может и не потребоваться. Другие кошки могут проявлять частичную реакцию, требующую менее интенсивного медикаментозного лечения, чем до экстракции. В третью группу входят кошки с минимальной реакцией на экстракцию, и в этом случае требуется продолжение медикаментозного лечения. В практике автора, плохая реакция на экстракцию всех зубов наблюдалась у кошек с выделенным из ротовой полости калицивирусом. В описании 30 кошек с гингивитом, стоматитом и фарингитом, реакция на перио-

донтальное лечение и выборочную экстракцию зубов, включая остающиеся части корней, была, как правило, благоприятной (Hennet, 1994) воспаление полости рта полностью устранилось у 60% кошек (18 из 30), у 20% (6 из 30) наблюдалось минимальное остаточное воспаление без сохранения боли в ротовой полости. Ни одной из этих 24 кошек не потребовалось назначения медикаментозных препаратов, чтобы устранить воспалительный процесс после лечения. Начальное улучшение, требующее продолжительной медикаментозной терапии для контроля за клиническими симптомами, было у 13% (4 из 30), и 7% (2 из 30) кошек оставались без какого-либо улучшения.

Литература

Hennet P: Results of periodontal and extraction treatment in cats with gingivo-stomatitis. Proceedings of the World Veterinary Dental Congress, Philadelphia, 1994, p 49. *A retrospective study of cats with gingivitis, stomatitis, and faucitis, reporting the response to periodontal treatment and extractions.*

Мегаэзофагус у собак

ЭРИК А. МИРС
РОБЕРТ К. ДЕ НОВО

Симптомы эзофагеального заболевания связаны с нарушением эзофагеальной моторики или с возникновением препятствий к продвижению проглоченного. Глотание затруднено, даже болезненно, и пища не опускается. В числе распространенных симптомов регургитация, дисфагия и птиллизм, и заболевание часто осложняется аспирационной пневмонией. Обычно нарушение перистальтики пищевода препятствует прохождению как жидкой, так и твердой пищи, в то время как при непроходимости пищевода жидкости проходят легко. Для определения причины эзофагеального заболевания и разработки плана лечения часто требуется тщательный физический осмотр и экстенсивная диагностическая работа. В таблице 1 перечислены основные причины эзофагеальной дисфункции у собаки.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ

Пищевод – это не просто трубка, через которую проходит пищевая масса. Это орган со сложной иннервацией и системой перистальтики, предназначенной для эффективной транспортировки жидкости и пищи из глотки к желудку. Пищевод начинается от фарингоэзофагеального соединения, обычно называемого верхним эзофагеальным сфинктером (UES), который предотвращает рефлюкс и аспирацию проглатываемого из пищевода. Тело пищевода собаки состоит из двух рядов скелетных мышц, проталкивающих проглоченное в желудок. Гастроэзофагеальное соединение, называемое нижним эзофагеальным сфинктером (LES), представляет собой дис-

тальную границу пищевода и предотвращает рефлюкс желудочного содержимого в пищевод.

UES отделяет глотку от цервикального участка пищевода и образуется крикофарингеальной и тиреофарингеальной мышцами дорсолатерально и крикоидным хрящом вентрально. Эти поперечно-полосатые мышцы иннервируются язычно-фарингеальной, фарингеальной и повторяющимися ларингеальными ветвями блуждающего нерва, берущего начало в двойной ядре мозгового ствола. Мышцы сфинктера постоянно находятся в сокращенном состоянии, за исключением акта глотания, когда они на мгновение расслабляются, что позволяет комку пищи пройти. Затем мышцы быстро сокращаются, оставляя сфинктер сомкнутым и предотвращая эзофагеальный рефлюкс и аспирацию.

Таблица 1. Заболевания пищевода

Нарушения перистальтики	
Мегаэзофагус	
Врожденный	
Приобретенный	
Первичный	
(идиопатический)	
Вторичный (см. таблицу 2)	
Синдром Райли-Дея	
Грыжа пищеводного отверстия	
Воспалительное заболевание	
Эзофагит	
Гастроэзофагеальный рефлюкс	
Грыжа пищеводного отверстия	
Обструктивные поражения	
Иородное тело	
Стриктура	
Аномалия сосудистого кольца	
Неоплазия	
Смешанные	
Дивертикул	
Бронхоэзофагеальная фистула	

На всем своем протяжении тело пищевода собаки состоит из двух косых рядов скелетных мышц и иннервируется соматическими ветвями блуждающего нерва. LES является скорее физиологическим сфинктером, чем истинно анатомическим, поскольку не состоит из отдельной мышечной массы. Внешний ряд образуют продольные поперечно-полосатые мышцы, а внутренний – круглые гладкие мышцы, сливающиеся с гладкими мышцами желудка. LES остается в закрытом состоянии, за исключением времени, требуемого для прохождения комка пищи. Функциональность LES поддерживается гребенчатыми складками желудка, мышечным ответвлением правой ножки диафрагмы, острым углом гастроэзофагеального соединения и тесным соприкосновением желудка с пищеводом. Этот сфинктер отделяет пищевод от кардиального отверстия желудка и позволяет пищевой массе проходить в желудок, в то же время предотвращая рефлюкс содержимого желудка обратно в пищевод.

Эзофагеальная перистальтика приводится в движение ротоглоточной фазой глотания и движением пищевой массы через UES. Пищевой комок стимулирует афферентные вагусные рецепторы глотки и проксимального отдела пищевода; в глотательном рефлекс твердая пища эффективнее жидкой. Источник блуждающего нерва, двойное ядро для поперечно-полосатой мускулатуры, начинает эфферентный ответ через соматические нервные волокна вагуса. Этот нейронный путь заканчивается нейромышечным соединением с координированным сокращением UES и распространением волны перистальтики в аборальном направлении вдоль тела пищевода, через LES и в желудок. Первая волна, берущая начало в глотке, называется *первичной перистальтикой*. Проглоченная пища, остающаяся внутри просвета в пищеводе, стимулирует эзофагеальные афферентные рецепторы к началу вторичной перистальтической волны, очищающей просвет. Любое заболевание или поражение, повреждающее любую часть этого нейромышечного пути, может изменить нормальную перистальтику пищевода и вызвать мегаэзофагус (таблица 2).

Таблица 2. Причины мегаэзофагуса у собак и заболевания, связанные с ним

Центральная нервная система	Нервномышечный синапс
Чума собак	Псевдопаралитическая миастения
Неустойчивость цервикального отдела позвоночника с лейкомаляцией	Ботулизм
Поражения мозгового ствола	Столбняк
Неоплазия	Токсичность антихолинэстеразы
Травма	Эзофагеальная мускулатура
Периферические невропатии	Эзофагит
Полиневрит	Системная красная волчанка
Полирадикулоневрит	Гликогеноз
Ганглиорадикулит	Полимиозит
Синдром Райли-Дея	Дерматомиозит
Аксональная невропатия гигантской клетки	Кахексия
Спинальная мышечная атрофия	Трипаносомоз
Интоксикация	Гипоадренокортикоз
Свинец	Гипотиреоз
Таллий	Смешанные
Акриламид	Пилоростеноз
Двустороннее повреждение блуждающего нерва	Дилатация/заворот желудка
	Гипофизарный нанизм
	Тимомы
	Медиастинит

Мегаэзофагус

Мегаэзофагус – это состояние, характеризующееся ослаблением или отсутствием моторики, обычно приводящее к диффузному расширению пищевода. Мегаэзофагус может быть врожденной патологией, проявляющейся клинически во время или вскоре после отъема от суки, либо происходит как приобретенное нарушение во взрослом возрасте. Различают вторичный приобретенный мегаэзофагус (по отношению к различным заболеваниям, вызывающим нервномышечную дисфункцию) и первичный, с неизвестной этиологией (идиопатический мегаэзофагус).

Врожденный мегаэзофагус

Врожденный мегаэзофагус встречается как у чистокровных, так и у собак смешанных пород. Известно, что он передается по наследству у жесткошерстных фокстерьеров как аутосомный рецессивный признак, а также у миттельшнауцеров как аутосомный доминантный или аутосомный рецессивный признак с частичной проницаемостью. Повышена частота врожденного мегаэзофагуса у немецких догов, немецких овчарок, лабрадоров ретриверов, ньюфаундлендов, шар пеев и ирландских сеттеров. Несмотря на отсутствие доказательств, предрасположенность к мегаэзофагусу у этих пород, а также описания целых пометов пораженных заболеванием немецких овчарок, немецких догов, ньюфаундлендов и шар-пеев предполагают существование наследственной основы для мегаэзофагуса. По этой причине хозяевам лучше всего посоветовать не брать для разведения больных собак или собак, состоящих с ними в близком родстве. Обычно клинические признаки появляются к 3 месяцам; однако хозяева собак с легкими симптомами могут не обращаться за помощью до 1 года.

Несмотря на неясный патогенез врожденного мегаэзофагуса, исследования эзофагеальной функции больных собак указывают на нарушения вагусной афферентной иннервации пищевода. Другие исследования подтверждали нормальную вагусную эфферентную иннервацию у пораженных собак, однако при этом отмечалось ослабление эзофагеальной моторной функции, возможно, происходящее вторично к патологическим биомеханическим свойствам эзофагеальной мускулатуры.

Приобретенный мегаэзофагус

Вторичный мегаэзофагус может быть вызван любым нарушением, тормозящим эзофагеальную перистальтику или разрывающим эзофагеальные нервные пути, либо эзофагеальной мышечной дисфункцией. К причинам мегаэзофагуса отнесены многочисленные невропатии центрального и периферического характера, заболевания нервно-мышечного синапса и миопатии (см. таблицу 2). Большинство этих заболеваний встречаются нечасто, и поэтому исчерпывающий поиск, исключающий их все, является неоправданным. Тем не менее следует взять за правило рассмотрение нескольких из них.

Псевдопаралитическая миастения (*myasthenia gravis*, MG) – наиболее распространенная причина приобретенного мегаэзофагуса у собак. Это заболевание редко встречается как врожденное и более часто – как приобретенное; обе формы могут вызывать мегаэзофагус. Приобретенная MG является аутоиммунным заболеванием, нару-

шающим нормальную нервно-мышечную проводимость. Продуцирование антител против рецепторов холиномиметического ацетилхолина (ACh) уменьшает число рецепторов, необходимых для нормальной нервно-мышечной проводимости, приводя к слабости скелетной мускулатуры. Диагностику проводят путем определения повышения титров антител к ацетилхолиновым рецепторам.

Различают две формы приобретенной MG, генерализованную и очаговую. Генерализованная MG вызывает связанную с нагрузкой общую мышечную слабость, которая уменьшается после отдыха. Большинство собак с генерализованной MG также страдают мегаэзофагусом. Очаговая MG вызывает слабость, поражающую преимущественно эзофагеальные, фарингеальные или лицевые мышцы. У больных животных часто представлены симптомы мегаэзофагуса. Важно обратить внимание, что многие животные с диагнозом «идиопатический» мегаэзофагус с большой степенью вероятности страдают фокальной MG. В исследовании Shelton и его коллег (*Shelton et al., 1990*) сывороточные пробы 152 собак с идиопатическим мегаэзофагусом были проверены на антитела к ACh рецептору. По результатам у 40 из 152 (26%) были выявлены титры антител, характерные для MG. Из этих пораженных MG собак у 48% после лечения происходило клиническое улучшение или ремиссия клинических симптомов.

Иногда можно встретить мегаэзофагус у собак с первичным или вторичным гипoadренкортикозом. В качестве возможных причин предполагались нарушение мышечного углеводного метаболизма и истощение мышечных запасов гликогена как следствие глюкокортикоидной недостаточности и пониженной активности катехоламинов. Лечение преднизолом помогло устранить мегаэзофагус у собак с глюкокортикоидно-недостаточным гипoadренкортикозом.

Гипотиреоз у собак также связывают с несколькими нервно-мышечными нарушениями, включая мегаэзофагус. Однако нет доказательств, окончательно устанавливающих связь между гипотиреозом и мегаэзофагусом. Мегаэзофагус развивается лишь у некоторых собак с гипотиреозом, и описано небольшое количество случаев гормоно-чувствительного тироидного мегаэзофагуса. В одном ретроспективном исследовании 29 собак с гипотиреозом у 4 был обнаружен мегаэзофагус; у 1 собаки наблюдалось клиническое улучшение эзофагеальных симптомов при прохождении тироидной терапии. У всех четырех собак сохранялись рентгенографические признаки расширенного эзофагуса (*Jaggy et al., 1994*). Трудность в определении гипотиреоза как возможной причины мегаэзофагуса, осложнялась отсутствием специфического теста на гипотиреоз. В настоящее время в качестве такого теста рекомендуется одновременное измерение эндогенного тиреотропного гормона и концентрации тироксина, что, мы надеемся, усовершенствует диагностическую точность гипотиреоза и поможет прояснить этот вопрос.

Идиопатический мегаэзофагус

Идиопатический мегаэзофагус – это тяжелое и часто летальное заболевание, характеризующееся большим расширенным пищеводом с отсутствующей перистальтикой. Он встречается спонтанно, обычно у взрослых собак крупных пород 5–12 лет. По всей видимости, нет какой-либо половой или породной предрасположенности. К не-

счастью, большинству взрослых собак с мегаэзофагусом ставится диагноз идиопатического мегаэзофагуса. Этиопатогенез этого нарушения неизвестен; однако, недавние исследования выявили скорее нейрогенный, чем миогенный характер патологии. Манометрия показала нормальное функционирование UES и LES в ответ на глотание, что указывает на здоровую эфферентную иннервацию. Однако при расширении пищевода внутрипросветным баллончиком, с целью вызывания вторичной перистальтики, видна увеличенная податливость пищевода по сравнению с нормальными собаками, неполное расслабление UES и LES, и торможение диафрагмальной электромиографической активности. Эти наблюдения указывают на поражение либо афферентной сенсорной иннервации пищевода, либо эзофагеальной мышечной функции (*Washabau, 1996*).

Клинические признаки

Наиболее распространенным клиническим симптомом при мегаэзофагусе является регургитация. Большинство хозяев не распознают отличий между регургитацией и рвотой и изначально жалуются на рвоту. Ветеринарный врач должен дифференцировать эти клинические симптомы, что послужит гарантией правильной локализации и диагностики проблемы. Регургитация характеризуется пассивной эвакуацией из пищевода жидкости, слизи и непереваренного корма. При эзофагеальном заболевании не существует последовательной временной связи между принятием корма и регургитацией. К другим симптомам мегаэзофагуса относятся пtiализм, галитоз и рвота. Нередки жалобы на кашель, выделения из носовой полости и одышку, вызываемые аспирационной пневмонией, особенно у молодых или ослабленных собак. В зависимости от продолжительности и серьезности заболевания одни собаки выглядят здоровыми при физикальном осмотре, тогда как у других наблюдается снижение массы тела вплоть до кахексии как следствия плохого питания. Щенки с врожденным мегаэзофагусом обычно бывают меньшего размера, чем другие щенки того же помета. Иногда можно наблюдать припухлость вентрального отдела шеи рядом с верхним отверстием грудной клетки вследствие эзофагеального растяжения. Другие клинические симптомы могут отражать заболевания, вызывающие вторичный мегаэзофагус. Следует выполнить тщательное обследование в отношении нервно-мышечных заболеваний, таких как мышечная слабость, боль, или неврологических нарушений.

Диагностика

Диагностика мегаэзофагуса основана на рентгенографическом определении расширенного или гипокинезического пищевода. Исследование с помощью рентгенограммы грудной клетки в большинстве случаев подтверждает наличие генерализованного мегаэзофагуса и обычно выявляет расширение пищевода воздухом, жидкостью или проглоченной пищей. В сомнительных случаях со слабым или фрагментарным расширением, или при подозрении на гипокинезию без расширения показана контрастная эзофагограмма. Необходимо провести рентгенологические исследования с контрастным жидким барием и бариевой взвесью, позволяющие обнаружить слабую гипокинезию и выявить стриктуру, инородное тело или другие обструктивные поражения. Несмотря

рия на ограниченное использование на практике рентгеноскопии, можно достаточно хорошо определить перистальтику пищевода при помощи статических контрастных рентгенограмм во время и сразу после проглатывания контрастного вещества. Эзофагеальная задержка любого контрастного вещества у собак с симптомами эзофагеального заболевания является патологией. Рентгенографические признаки аспирационной пневмонии, даже при отсутствии клинических или рентгенологических признаков эзофагеального заболевания, позволяют предположить возможное эзофагеальное заболевание и требуют проведения контрастной эзофагограммы. Животные со значительной задержкой контрастного вещества в пищеводе находятся на грани риска тяжелой аспирации. После проведения процедуры их следует держать в вертикальном положении 5–10 минут и внимательно наблюдать по крайней мере еще 30 минут.

Перистальтика пищевода лучше всего определяется при использовании рентгеноскопических, манометрических или сцинтиграфических процедур, обычно проводящихся в исследовательской практике и обучающих ветеринарных клиниках. Рентгеноскопия отображает динамику глотания и помогает в распознавании анатомических аномалий пищевода. При помощи манометрии и сцинтиграфии получают количественные показатели эзофагеальной моторики. Манометрия особенно полезна в диагностике слабых аномалий перистальтики, не различимых путем рентгеноскопии. При манометрии катетер проводят в просвет пищевода для динамического измерения эзофагеальных давлений, скорости прохождения пищи и нижних эзофагеальных давлений во время глотания. Сцинтиграфия является новейшей количественной техникой, измеряющей время прохождения по пищеводу помеченного радиоактивным изотопом пищевого комка. Преимущество сцинтиграфии состоит в возможности определить реакцию пищевода на нормальный пищевой комок у животного в состоянии бодрствования без воздействия инородного вещества, такого как барий или эзофагеальный катетер.

При подтверждении наличия мегэзофагуса ветеринарный врач должен определить, является ли заболевание первичным (идиопатическим) или вторичным. Обычно у большинства собак с идиопатическим мегэзофагусом пищевод большого размера, расширенный, аперистальтический. Контрастное вещество медленно продвигается в желудок и может часами находиться без движения. Собаки с вторичным мегэзофагусом не имеют таких серьезных поражений, с меньшим расширением и наличием некоторой перистальтики.

Составление целесообразного и экономичного диагностического плана может быть нелегкой задачей. Исходный диагностический план должен быть широким, включать развернутый общий и биохимический анализы крови с определением креатинкиназы, электролитов, анализ мочи и кала. С помощью результатов этих тестов можно будет определить необходимость дополнительного диагностического тестирования. Полный анализ крови может указать на наличие гипoadренкортицизма, гипотиреоза, иммунного заболевания, отравления свинцом или пневмонии. Химические показатели сыворотки крови также оказывают помощь в распознавании гипoadренкортицизма или миозита. Протенинурия является вспомогательным признаком в диагностике системной волчанки, а

анализ кала может выявить *Spirocerca lupi* из эндемических областей у собак. У животных с врожденным или идиопатическим мегэзофагусом обычно лабораторная патология либо отсутствует вообще, либо незначительна.

При незавершенности результатов первоначальных диагностических тестов следует выполнить анализ антител к Ach рецептору, чтобы исключить очаговую или генерализованную МГ. Радиоиммуноанализ иммунопреципитации (сравнительная нервно-мышечная лаборатория, университет Калифорнии в Сан-Диего, *La Jolla, CA*) является специфическим и чувствительным тестом. Хотя гипотиреоз сомнителен в качестве фактора риска, а гипoadренкортикоз нечасто бывает связан с мегэзофагусом, эти заболевания относятся к потенциально излечимым причинам мегэзофагуса. Собаки с необъяснимым приобретенным мегэзофагусом должны пройти определение функции щитовидной железы (тиреотропный гормон – тироксин) и функции надпочечников (тест стимуляции адренкортикотропным гормоном).

Эзофагоскопия обычно не помогает установить причину мегэзофагуса. Она показана при подозрении на obstructивное поражение или инородное тело, неподтверждаемое рентгенографией, и может подтвердить наличие эзофагита.

В отдельных случаях возникает необходимость в других тестах, если специфические клинические симптомы или результаты предварительных лабораторных тестов, или все вместе, указывает на наличие токсического, неврологического или мышечного заболевания. Токсичность цинка, таллия и антихолинэстеразы можно диагностировать по анамнезу, клиническим симптомам и токсикологическим пробам. Определения сывороточной креатинкиназы, электромиография и мышечная биопсия используются для подтверждения миопатии или миозита. Диагностика системной волчанки проводится при наличии общих симптомов и положительного теста на антиядерное антитело или теста на красную волчанку, или того и другого. Симптомы заболевания центральной нервной системы можно определить при помощи выявления титров к чуме собак, анализа спинномозговой жидкости, компьютерного томографического сканирования мозга или сочетания этих методов. Эти заболевания нечасто встречаются в качестве причин мегэзофагуса.

Лечение

Цели в лечении мегэзофагуса направлены на идентификацию и лечение основной причины, уменьшение частоты регургитаций, предотвращение перерастяжения пищевода, предоставление полноценного питания и лечение осложнений, таких как аспирационная пневмония и эзофагит. У животных с вторичным мегэзофагусом, которым проводится специфическое лечение лежащих в основе заболеваний, со временем может наблюдаться улучшение эзофагеальной перистальтики; тем не менее, реакции бывают разными. Лечение животных с необнаруженной причиной носит полностью симптоматический характер.

Очаговую и генерализованную МГ лечат препаратами антихолинэстеразы пролонгированного действия. Хороший эффект оказывают пиридостигмина бромид, 0,5–0,1 мг/кг внутрь каждые 8–12 часов, или неостигмин, 0,004 мг/кг в/м каждые 6 часов (при пероральной непереносимости). Улучшение клинических симптомов, сопровож-

дающееся уменьшением концентрации антител к Ach рецептору, служит показателем хорошей реакции на лечение. Концентрации антител следует проверять каждые 4–6 недель для определения хода заболевания и корректирования терапии. Лечение надо продолжаться до тех пор, пока сывороточные титры антител не восстановятся до нормы. При клинической ремиссии расширение пищевода может быть полностью устранено, что позволяет отменить медикаментозное лечение; тем не менее бывают рецидивы. Продолжительность заболевания до наступления ремиссии может колебаться от 1 месяца до более чем 1 года. У некоторых собак с очаговой MG заболевание прогрессирует до генерализованной MG, обычно за несколько первых недель с момента появления клинических симптомов. Несмотря на иммунный характер миастении, эффект кортикостероидной терапии еще недостаточно ясен. При плохой реакции на терапию антихолинэстеразой может понадобиться дополнение к лечению кортикостероидами. Следует исключить аспирационную пневмонию перед назначением кортикостероидов, и за животным устанавливается тщательное наблюдение за признаками развития инфекции.

Мегаэзофагус, связанный с гипoadренкортицизмом, устраняется при помощи кортикостероидного и минералокортикоидного возмещения. Не существует еще достаточной информации о тироксина-чувствительном мегаэзофагусе у собак с гипотиреозом; однако, есть эпизодические описания случаев улучшения мегаэзофагуса при устранении гипотиреоза. Иммунные полиомиозит и полиневрит, а также системная красная волчанка могут реагировать на иммуноподавляющую терапию. Мегаэзофагус токсической этиологии лечат устранением поражающего вещества или применением специфических антидотов, или обоими методами.

Лечение при идиопатическом мегаэзофагусе, а также большинства случаев мегаэзофагусов, вторичных к неврологическому заболеванию, является полностью симптоматическим, и фокусируется на специализированных техниках кормления. В состав диеты следует включать высококалорийный корм, обеспечивающий полноценное питание. Животное следует кормить маленькими порциями несколько раз в день, в вертикальном положении. Для этого еду можно помещать на специальную платформу для кормления или просто держать собаку в вертикальном положении в течение нескольких минут после кормления. С помощью вертикального кормления удается добиться поразительно эффективного симптоматического контроля за регургитацией у многих собак.

Собаки с мегаэзофагусом по-разному глотают пищу различной консистенции, и поэтому следует индивидуально рассматривать тип диеты для каждого пациента. Разжиженной пище проще продвигаться, чем твердым кускам, однако жидкость плохо стимулирует перистальтику. Твердая пища лучше стимулирует перистальтику и, возможно, представляет меньше риска для аспирации. Контрастная рентгенография с барием и использованием жидкого, консервированного и сухого корма может помочь определить оптимальную диетическую консистенцию для каждого животного. В конечном итоге, лучшим путем определения предстоящей диетической консистенции являются пищевые пробы. По опыту авторов, кормление маленькими мясными шариками

из консервов оказывает лучший симптоматический контроль.

Некоторые животные не переносят перорального кормления, особенно при чрезмерном расширении пищевода, вторичном эзофагите или сильном истощении. В этих случаях для продолжительного кормления, обеспечивающего полноценное питание, необходимо введение гастротомических трубок. Для размещения гастротомической трубки можно применять хирургические, эндоскопические или неэндоскопические техники. В практике авторов есть случаи успешного полноценного кормления крупных собак с идиопатическим мегаэзофагусом с использованием гастротомической трубки более 1 года. Эзофаготомические трубки не следует использовать из-за возможного обострения регургитации.

Аспирационную пневмонию лечат антибиотиками широкого спектра действия, пока нет результатов культивирования транстрахеальных смывов и чувствительности к антибиотикам. У многих собак с мегаэзофагусом может развиться эзофагит, ухудшающий клиническую картину заболевания. Общее антацидное лечение такими препаратами, как ранитидин или омепразол, а также защитными препаратами (сукральфат) помогает контролировать симптомы у некоторых животных.

Многие препараты без успеха использовались при попытках улучшить перистальтику и эзофагеальное опорожнение у собак с мегаэзофагусом. Для уменьшения давления LES применялись антихолинэргические средства и препараты, блокирующие кальциевые каналы (нифедипин). Реакция либо отсутствовала, либо была незначительной. Эпизодические наблюдения указывают на клинические улучшения у некоторых собак с мегаэзофагусом при лечении прокинетическими средствами, такими как метоклопрамид или цизаприд. Эти наблюдения сомнительны, поскольку пищевод собаки состоит из поперечно-полосатой мускулатуры, а прокинетические средства усиливают деятельность гладкой мускулатуры. У здоровых собак цизаприд на самом деле уменьшал или замедлял скорость прохождения пищевого комка через пищевод (Mears, 1996). Следовательно, цизаприд и другие прокинетические препараты не рекомендуются для улучшения перистальтики пищевода у собак с мегаэзофагусом.

При подозрении на рефлюксный эзофагит как причину эзофагеальной гиподинамии или как осложнение мегаэзофагуса следует провести пробу прокинетическими препаратами. Они увеличивают давление LES и могут уменьшить приступы рефлюкса и последующий эзофагит.

Не доказана польза хирургического лечения врожденных и идиопатических мегаэзофагусов. Миотомия LES и техники формирования складки или резекции излишнего пищевода могут в действительности ухудшить клинические симптомы. Если при рентгенографии выявлено недостаточное раскрытие LES и манометрическое обследование подтверждает повышенное давление сфинктера, который не расслабляется в ответ на глотание, то может быть показана модифицированная эзофагеальная миотомия Геллера.

Прогноз

Прогноз для мегаэзофагуса различен и труднопредсказуем. Успешный исход зависит от ранней диагностики

и интенсивной диетотерапии. Даже при тщательном уходе следует предупреждать хозяев о возможности аспирационной пневмонии, являющейся летальным осложнением.

Врожденный мегаэзофагус может в лучшем случае иметь осторожный прогноз для здоровья и полноценной жизни животного. Зарегистрировано выздоровление от 20 до 46% собак. У некоторых животных улучшение наблюдается с наступлением зрелости, особенно при раннем распознавании состояния и если диетотерапия проводилась до начала тяжелого и необратимого расширения. Исключением являются миттельшнауцеры, у большинства из которых улучшение или нормализация эзофагеальной функции происходит к 6–12 месяцам.

Приобретенный во взрослом возрасте идиопатический мегаэзофагус имеет неблагоприятный прогноз. У некоторых больных животных наблюдается реакция на интенсивное симптоматическое лечение, однако большинство погибает от аспирационной пневмонии или подвергается эвтаназии из-за постоянной регургитации и кахексии в пределах 5 месяцев с момента постановки диагноза. Спонтанное выздоровление бывает редко.

Прогноз для собак с вторичным мегаэзофагусом может быть благоприятным при успешном излечении заболевания, лежащего в основе. Это бывает при MG, когда клиническое выздоровление наступает как минимум в 50% случаев. Мегаэзофагус хорошо реагирует на кортикостероидную терапию у собак с гипoadренкортицизмом. Некоторым собакам с гипотиреозом помогает терапия левотироксином; однако, на основании личного опыта, мы говорим о непредсказуемости этой реакции. Собаки с мегаэзофагусом вследствие полирадикулоневрита, полиомиозита, системной красной волчанки и ботулизма могут восстанавливать эзофагеальную функцию после успешного лечения первичного заболевания.

Литература

- Bartges JW, Nielson DL: Reversible megaesophagus associated with atypical primary hypoadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 201:889, 1992. *Report and discussion of the pathophysiology of megaesophagus associated with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism.*
- Boudrieau RJ, Rogers WA: Megaesophagus in the dog: A review of 50 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:33, 1985. *Good review of canine megaesophagus with classification of causes.*
- Bright RM, Burrows CF: Percutaneous endoscopic tube gastrostomy in dogs. *Am J Vet Res* 49:629, 1988. *Describes technique for endoscopic placement of gastrostomy feeding tubes in dogs.*
- Cox VS, Wallace LJ, Anderson VE, et al: Hereditary esophageal dysfunction in the miniature schnauzer dog. *Am J Vet Res* 41:326, 1980. *Discusses heritability and clinical course of esophageal hypomotility in Miniature Schnauzer dogs.*
- Dewey CW, Shelton GD, Bailey CS, et al: Neuromuscular dysfunction in five dogs with acquired myasthenia gravis and presumptive hypothyroidism. *Prog Vet Neurol* 6:117, 1995. *Report describes MG, hypothyroidism, and megaesophagus in five dogs; clinical signs resolved in two dogs after thyroid hormone therapy.*
- Diamant N, Szczepanski M: Idiopathic megaesophagus in the dog: Reasons for spontaneous improvement and a possible method of medical therapy. *Can Vet J* 15:66, 1974. *Discussion of idiopathic megaesophagus and observations on the clinical course of this disorder.*
- Guilford WG: Megaesophagus in the dog and cat. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 5:37, 1990. *Good overview of the causes, clinical course, and treatment of canine and feline megaesophagus.*
- Holland CT, Satchell PM, Farrow BRH: Vagal afferent dysfunction in naturally occurring canine esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 39:2090, 1994. *Study confirming normal efferent nerve function but abnormal afferent nerve function as the cause of congenital megaesophagus in the dog.*
- Holland CT, Stachell PM, Farrow BRH: Vagal esophagomotor nerve function and esophageal motor performance in dogs with congenital idiopathic megaesophagus. *Am J Vet Res* 57:906, 1996. *Study of congenital megaesophagus in dogs found normal vagal efferent innervation and decreased esophageal motor function.*
- Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, et al: Neurological manifestations of hypothyroidism: A retrospective study of 29 dogs. *J Vet Intern Med* 8:328, 1994. *Good review of the neurologic manifestations of hypothyroidism in the dog, with a report of four cases of hypothyroid-related megaesophagus.*
- Mears EA, Jenkins C, Daniel G, et al: The effect of cisapride and metoclopramide on esophageal motility in normal beagles. *Proceedings of the 14th American College of Veterinary Internal Medicine, San Antonio, TX, Forum* 738 (Abstract), 1996. *Describes the results of manometric and scintigraphic measurements of esophageal function in normal dogs treated with cisapride and metoclopramide.*
- Shelton GD: Canine myasthenia gravis. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XL Philadelphia: WB Saunders*, 1992, p 1039. *Good overview of the clinical manifestations and treatment of MG in the dog.*
- Shelton GD, Willard MD, Cardinet GH, et al: Acquired myasthenia gravis: Selective involvement of esophageal, pharyngeal, and facial muscles. *J Vet Intern Med* 4:281, 1990. *Report of the clinical features and outcome of acquired focal MG in dogs, with emphasis on esophageal hypomotility.*
- Tan BJ, Diamant NE: Assessment of the neural defect in a dog with idiopathic megaesophagus. *Dig Dis Sci* 32:76, 1987. *Esophageal function study in dogs with congenital megaesophagus indicates that a defect probably exists in the afferent pathway of the swallowing reflex, whereas the efferent pathway is normal.*
- Washabau RJ: Canine megaesophagus: Pathogenesis and therapy. *Proceedings of the Tenth American College of Veterinary Internal Medicine Forum, San Diego, CA*, 1992, p 671. *Describes the results of manometric measurements of the upper and lower esophageal sphincters and of the esophageal body during swallowing and during intraluminal distention in adult dogs with idiopathic megaesophagus. Results indicate that a defect probably exists in the afferent nerve pathway of the swallowing reflex.*

Эзофагит

Майкл Д. Уиллард
Элизабет А. Вейраух

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Эзофагит – (воспаление слизистой оболочки пищевода) наиболее часто вызывается желудочной кислотой, едкими веществами или травмой вследствие попадания инородных предметов. Ятрогенный эзофагит вследствие применения препаратов (например, тетрациклина) встречается у людей, однако мало известен в ветеринарной медицине. Иногда кошки слизывают со своей шерсти дезинфицирующие вещества, такие как бензалкония хлорид, что приводит к поражениям в полости рта и пищевода. Инородные предметы обычно бывают причиной очаговых поражений, в то время как желудочная кислота и каустические вещества вызывают более широко распространенные воспаления.

Желудочная кислота, вероятно, является наиболее распространенной причиной эзофагитов с серьезными клиническими признаками. Эзофагеальная слизистая оболочка может подвергаться воздействию избыточной кислоты из-за гастроэзофагеального рефлюкса (GER), частой рвоты нормальной кислотой (например, при парвовирусном энтерите), или рвоты избыточной кислотой (например, при гастриноме). При GER наблюдается не связанное с рвотой продвижение желудочного содержимого в пищевод. Иногда у здоровых животных бывают GER, однако это не наносит вреда, так как эзофагеальная перистальтика быстро возвращает кислоту в желудок. Однако при удержании в пищеводе достаточного количества кислоты может произойти существенное повреждение слизистой оболочки. В частности, у животных, находящихся под наркозом, могут быть GER, сохраняющиеся на длительные периоды времени (то есть > 15–20 мин), и это может быть одной из наиболее распространенных причин для серьезных эзофагитов у кошек и собак. Недавняя работа показала, что выбор преанестетических средств, продолжительность предоперационного голодания, возраст и внутриабдоминальные процедуры в сравнении с экстраабдоминальными могут оказывать влияние на частоту интраоперационных GER (*Galatos, Raptopoulos, 1995a, 1995b*). Тем не менее эзофагит, являющийся следствием связанного с анестезией GER, сохраняет свою хаотичность и непредсказуемость. Интересно, что в этих исследованиях не было прослежено связи между положением пациента и GER. В конце концов пищевод может подвергаться инфицированию первичными патогенными микроорганизмами (например, питиоз), или вторичным образом у животных с иммунодефицитом (например, у собак, проходящих лечение иммуносупрессивной терапией при иммунной тромбоцитопении, иммунной гемолитической анемии и т. д.). В частности, грибковые инфекции могут быть вторичным заболеванием к такой иммуносупрессивной терапии. Иногда опухоль пищевода может вызывать воспаление слизистой оболочки.

При серьезном химическом ожоге слизистой оболочки пищевода ослабленная перистальтика может позво-

лить задержку и в конечном итоге регургитацию пищи. Что более важно, благодаря нарушенной эзофагеальной перистальтике следующая порция кислоты, отправленная рефлюксом в пищевод, остается там, ухудшая эзофагит. Таким образом, может происходить положительный цикл обратной связи, увековечивающий проблему. Вторичная к эзофагиту дисфункция нижнего эзофагеального сфинктера становится причиной более интенсивного GER. При тяжелом поражении слизистой оболочки заживление сопровождается рубцеванием и эзофагеальной стриктурой. Большинство стриктур, происходящих вследствие GER, расположены между верхним отверстием грудной клетки и диафрагмой, где GER обычно вызывает наиболее серьезное повреждение. Стриктуры, краниальные к верхнему отверстию грудной клетки, часто вызываются воспалением, вторично к инородным предметам.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Степень клинических симптомов зависит от выраженности и глубины эзофагеального воспаления, а также наличия и степени стриктуры. У животных с эзофагитом может быть регургитация или анорексия (очевидно, из-за боли в пищеводе). Чем сильнее воспаление, тем выраженнее анорексия. Некоторые проявляют чувство голода (то есть подходят к миске с едой), но затем отказываются есть. Иногда в содержимом после регургитации можно увидеть кровь. При проглатывании каустического вещества анорексии могут способствовать ожоги языка и полости рта.

Признаки эзофагита, вторичного к связанному с анестезией GER, часто начинаются в период от 2 дней до 2 недель после наркоза. Эзофагит, вызванный травмой от инородного предмета, может привести к непосредственному (вследствие воспаления) или отложенным (вследствие стриктуры) симптомам. У животных с истинной профузной рвотой (например, с продромальными симптомами, острым животом, сухой рвотой, желчью или переваренной кровью в рвотной массе) может отмечаться одновременная регургитация. Регургитация у животных, у которых предварительно была рвота, наводит на мысль о вторичном эзофагите вследствие рвоты и постоянного воздействия избыточной желудочной кислоты на эзофагеальную слизистую оболочку. У животных с бессимптомным эзофагеальным заболеванием (например, с легким расширением пищевода) во время рвоты (острый гастрит, инородное тело) значительное количество желудочной кислоты может оставаться в пищеводе с нарушенной функцией. Вскоре после рвоты у них может начаться регургитация из-за возникающего в результате эзофагита.

Клинические признаки стриктуры зависят от степени непроходимости. Вообще, чем уже стриктура, тем четче проявляются симптомы. Наличие слабых или умеренных стриктур позволяет животному глотать и удерживать жидкости (если не пить слишком быстро), даже при вы-

талкивании твердых кусков. Непроходимость, расположенная ближе к ротовой полости, обычно вызывает непосредственную регургитацию из-за уменьшения просвета пищевода проксимально к непроходимости; следовательно, содержимое легко продвигается назад к краниальному пищеводу, где и происходит регургитация. Может возникнуть боль, так как пищевой комок, проталкиваемый по направлению к желудку, внезапно останавливается стриктурой. Умеренная непроходимость не вызывает симптомов до проглатывания животным большого комка пищи или инородного предмета. Иногда наблюдается нарастание тяжести заболевания по мере созревания стриктуры и образования большей непроходимости.

ДИАГНОСТИКА

Эзофагит или эзофагеальная стриктура могут подозреваться по анамнезу (как описывалось перед этим) или по клиническим признакам. Рентгенограммы грудной клетки редко бывают диагностическими, поскольку эзофагит или стриктура могут не вызывать распознаваемого эзофагеального расширения. Контрастные рентгеновские снимки часто позволяют поставить диагноз; однако, если на простых снимках грудной клетки видно средостение или очаговый плевральный выпот, то есть вероятность перфорации и редко, если вообще возникает, потребность в контрастных снимках. При контрастной рентгенографии барий дает более точные результаты, чем йодированное контрастное вещество. Признаком эзофагита считается неровная слизистая оболочка пищевода с некоторым удерживанием бария. С использованием жидкого бария легко пропустить слабые или умеренные стриктуры (то есть барий может проходить через стриктуру без ощутимой задержки). Тем не менее вначале следует вводить жидкий барий для сведения к минимуму возможного повреждения, если у животного будет происходить регургитация и аспирация. Если с жидким барием не выявлено никакой патологии, то в следующем исследовании барий смешивают с консервированным кормом (консистенция должна быть густой). Рентгеноскопия всегда предпочтительнее неподвижных изображений, поскольку позволяет выявить частичную непроходимость, что не удастся последним (то есть комок может «протиснуться» через частичную стриктуру в период времени между поеданием куска и получением снимка. Бариевая паста не обладает сколь-нибудь существенным преимуществом, пропускает поражения, выявляемые исследованием «барий плюс пища», и при аспирации чаще становится причиной заболеваний и гибели.

Диагностика грыжи пищеводного отверстия (потенциальной причины GER и эзофагита) может быть как легкой, так и чрезвычайно трудной. У одних животных можно обнаружить явную патологию на простых рентгенограммах грудной клетки, в то время как у других даже контрастные бариевые исследования бывают в пределах нормы, несмотря на использование рентгеноскопии. В диагностических целях может потребоваться введение жидкого бария и рентгеноскопический осмотр области нижнего эзофагеального сфинктера, надавливая на живот. При этой манипуляции дно желудка вдавливается через грыжу в каудальное средостение, что позволяет подтвердить диагноз. Эта техника может также выявить

GER; однако может возникнуть трудность при различении «безвредного» и значительного рефлюкса.

Эндоскопия является наиболее чувствительным и специфическим путем обнаружения клинически значимого эзофагита. Обычно хорошо бывают видны эритема, рыхлость и фибриновые пленки. Иногда можно наблюдать явную неровность поверхности слизистой, хотя слизистая оболочка аборально к крикофарингеальному сфинктеру в норме бывает немного более неровной, чем остальной пищевод. Люди могут иметь эзофагит, диагностируемый лишь гистопатологически. Мы не знаем, случается ли это у кошек и собак, и если случается, то насколько это важно. При отсутствии неоплазии слизистую оболочку пищевода собаки (которая имеет стратифицированный эпителий) трудно подвергнуть биопсическому исследованию при помощи гибких эндоскопических биопсийных щипцов. Если на слизистой оболочке пищевода собаки нет явных поражений, то для получения биопсического образца часто требуются твердые щипцы или такие приспособления, как капсула Кросби или трубка Рубина. Слизистая оболочка у кошек немного более податлива к взятию образца при помощи гибких щипцов. Эзофагеальные стриктуры обычно хорошо видны на эндоскопии; тем не менее, эзофагеальная стриктура у крупных собак может уменьшить диаметр просвета на 50% или более, и все еще быть незаметной для эндоскописта. Диаметр эндоскопа может быть настолько мал по сравнению с эзофагеальным просветом собаки более крупной породы, что наконечник эндоскопа с легкостью пройдет через частичную стриктуру, и врач при этом не будет подозревать, что диаметр просвета уменьшен. Вероятность этой ошибки особенно возрастает, если стриктура находится рядом с нижним эзофагеальным сфинктером, где можно наблюдать заметное сужение нормального эзофагеального просвета, но думать, что сужение – всего лишь нижний эзофагеальный сфинктер. Это особенно важно, поскольку многие стриктуры расположены рядом со сфинктером.

ТЕРАПИЯ

Воспаление эзофагеальной слизистой оболочки можно излечить созданием щадящих условий (то есть посредством защиты от дальнейшего разрушения). Поэтому важно исключить предрасполагающие факторы (например, грыжу пищеводного отверстия), инородные предметы или провоцирующую лекарственную терапию. Для большинства пациентов решающим моментом в лечении является предотвращение дальнейшего воздействия желудочной кислоты. Эзофагеальная слизистая оболочка более легко подвержена разрушению кислотой, чем оболочка желудка, так как в пищеводе нет слизисто-двууглекислого предэпителиального барьера, и не происходит заживления путем эпителиального восстановления. Кроме того, эндогенные простагландины не эффективны в защите эпителиальной поверхности пищевода, и пищевод не продуцирует «слизистого колпака» после повреждения эпителия (Orlando, 1996). Таким образом, крошечного количества кислоты достаточно для существенного повреждения пищевода, а для восстановления требуется предотвращение дальнейшей рвоты или GER. У людей эзофагит обычно происходит как следствие GER, и основа эффективной терапии состоит в том, чтобы постоянно

опорожнять желудок путем введения прокинетических препаратов или в удалении кислоты посредством ингибиторов секреции желудочной кислоты.

Исследования, проведенные в гуманной медицине, продемонстрировали, что, несмотря на минимальную эффективность метоклопрамида (Реглан, *A.H. Robins*) (прокинетического средства, эффективного в желудке) в предупреждении эзофагита, являющегося следствием GER, цизаприд (Пропульсид, *Janssen*) приносит в этом случае явную пользу (*Klinkenberg-Knol et al., 1995*). Цизаприд по меньшей мере столь же эффективен, как антагонисты H_2 рецепторов (упоминаемые далее), а цизаприд плюс антагонисты H_2 рецепторов являются более эффективными, чем последний сам по себе. Главное неудобство терапии цизапридом состоит в пероральном назначении этого препарата (и, следовательно, он может не попасть в желудок, если у животного отмечается регургитация всего, что проглатывается), в то время как метоклопрамид можно вводить парентерально. У людей цизаприд особенно эффективен в предотвращении рецидива после установления контроля за эзофагитом. Авторы предпочитают цизаприд в дозе 0,25 мг/кг через 8–12 часов и используют метоклопрамид только в том случае, если успешное введение цизаприда не представляется возможным.

H_2 антагонисты ингибируют секрецию желудочной кислоты, таким образом уменьшая объем, который при рефлюксе может поступить обратно в пищевод. Эти препараты являются конкурирующими ингибиторами секреции желудочной кислоты, они проявили свою эффективность при лечении более слабых форм эзофагита у людей, но оказались не так полезны при тяжелом эзофагите. Вероятно, это происходит потому, что H_2 антагонисты могут повысить pH желудка только до 4–5-го, уровня, эффективного в лечении желудочных язв, но недостаточного при эзофагеальном заболевании. Большую пользу может принести увеличение дозы и учащение приема более мощных H_2 антагонистов (например, в два раза больше рекомендованной дозы через 6–8 часов, что иногда называют «рефлюксной дозой»), поскольку таким образом удастся лучше подавить секрецию кислоты. Вероятно, это справедливо и для кошек и собак, однако объективные данные отсутствуют.

Ингибиторы протонной помпы находятся вне конкуренции и уменьшают секрецию желудочной кислоты в значительно большей степени и на больший период времени, чем антагонисты H_2 рецепторов. В настоящее время в Соединенных Штатах существуют два ингибитора протонной помпы, омепразол (Прилосек, *Astra Merck*) и лансопризол (Превацид, *TAP*). При помощи терапии омепразолом можно добиться почти ахлоргидрии в желудке и рефлюксном содержимом. Следовательно, эти препараты эффективны у животных, невосприимчивых к антагонистам H_2 рецепторов. Авторы предпочитают омепразол в дозе 0,7–2,0 мг/кг каждые 12–24 часа. Клиент скорее будет следовать терапии дважды в день, чем схеме 6–8 часов, требуемой для некоторых H_2 антагонистов. Омепразол рекомендуется всегда при диагностике или предотвращении развития тяжелого эзофагита. В качестве медикаментозной терапии при лечении тяжелых больных авторы использовали сочетание цизаприда и омепразола. Единственный недостаток заключается в том, что омепразол назначают перорально, и он может быть регургитиро-

ван до попадания в желудок. Только если нельзя применять омепразол внутрь, авторы назначают антагонисты H_2 рецепторов. Исследования, проведенные в гуманной медицине, показали, что, даже несмотря на большую стоимость в сравнении с антагонистами H_2 рецепторов, омепразол в конечном итоге оправдывает ее большей эффективностью. Проводились исследования с использованием лансопризола у людей, и он обнаружил, по меньшей мере, такую же эффективность, как омепразол.

При сильном воспалении пищевода рекомендуется использование гастротомической трубки с целью обеспечения полноценного питания и одновременного предотвращения раздражения пищевода. С применением трубок также становится возможным введение цизаприда и омепразола с полной уверенностью, что препараты поступят в желудок. Несмотря на некоторую значимость, эзофагостомическая и фарингостомическая трубки могут поддерживать воспаление пищевода (вследствие продолжительного контакта между трубкой и изъязвленной слизистой оболочкой), и, следовательно, не рекомендуются для больных животных. Интенсивное медикаментозное лечение (то есть цизаприд, омепразол и гастротомическая питательная трубка) определенно показано для животных с тяжелым поражением или воспалительными стриктурами; антагонисты H_2 рецепторов и метоклопрамид, несмотря на меньшую стоимость, в то же время менее эффективны.

У животных с эзофагитом проводилось лечение сукральфатом (Карафат, *Marion Merrel*) внутрь, и, хотя на интуитивном уровне эта терапия имеет смысл, исследования, проведенные в гуманной медицине, продемонстрировали минимальный эффект или полное отсутствие результата (*Klinkenberg-Knol et al., 1995*). Вероятно, чтобы получить какое-то действие сукральфата, необходим расчет времени для его введения, совпадающего с высоким уровнями кислоты в обычно нейтральном пищеводе. Поэтому целесообразным может быть введение сукральфата с той мыслью, что при GER он поступит назад в пищевод, где сможет оказать ожидаемый эффект в изменившейся кислотной эзофагеальной среде.

Часто назначают кортикостероиды, с тем чтобы воспрепятствовать образованию стриктуры; однако их эффективность сомнительна. У людей, проглотивших ядовитые вещества (что приводит к значительно большему поражению, чем у большинства кошек и собак), не происходит явного улучшения от терапии такого рода, и в действительности это может увеличить риск инфекции. Антибиотики служат защитой оголенной эзофагеальной слизистой оболочки от инфицирования бактериями, в норме находящимися в секретах ротовой полости. Эти оральные бактерии проходят через пищевод каждый раз при проглатывании слюны. Однако, хотя антибиотики кажутся показанными таким пациентам, они не оказывают определенной помощи в заживлении эзофагеальных повреждений. При использовании антибиотиков следует выбирать препараты, эффективные против анаэробных бактерий, обычно находящихся в полости рта, таких как *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Fusobacterium* spp, *Bacteroides* spp и др.

Для устранения стриктур используют баллонные катетеры и бужирование. Возможность хирургической резекции эзофагеальных стриктур должна быть рассмотре-

на в последнюю очередь, при прямой угрозе жизни, поскольку в месте проведения операции обычно наблюдаются рецидивы стриктур. Бужирование позволяет применение к стриктуре больше силы, чем это возможно с использованием баллона. Если у животного большое количество толстых, фиброзных рубцов, то баллоны не могут их сломать, а если стриктуры слишком малы, то через них невозможно ввести баллоны. Исследования у людей приводят к выводу, что бужирование столь же достаточно эффективно, как и баллонное расширение, и примерно настолько же безопасно (Cox *et al.*, 1994; Yamamoto *et al.*, 1992). Бужирование может быть более травматичным (например, может вызвать перфорацию); однако, предполагается, что частота побочных эффектов и осложнений в большой степени зависит от оперирующего хирурга. Эзофагеальная перфорация баллонным катетером менее вероятна, особенно это важно при выполнении процедуры неопытными хирургами. Тем не менее ни одна из этих техник не является полностью безопасной. Если предпочтение отдано баллонной катетеризации, то лучше всего выполнять процедуру надлигатурными эзофагеальными баллонами или вводить их через эзофагоскоп. Лучше не проводить баллонный катетер сбоку от эзофагоскопа, если нет проволочного направителя с гибким наконечником, который снижает риск ятрогенной эзофагеальной травмы от наконечника катетера, врезающегося в пищевод во время раздувания. Баллонный катетер также позволяет оперирующему хирургу видеть процесс расширения по мере выполнения процедуры. После этого следует проверить пищевод на наличие какой-либо ятрогенной травмы. После сложных процедур следует сделать рентгеновские снимки грудной клетки животного или, при малейшем признаке затруднения дыхания, провести диагностику пневмоторакса, вторичного к эзофагеальному прободению. При травмировании пищевода процедурой расширения или развитии пневмоторакса рекомендуется консервативная медицинская помощь (возможно, включая грудные трубки), что поможет заживлению (Willard *et al.*, 1994).

В оптимальном случае, животное с эзофагитом без стриктуры должно пройти эндоскопическое исследование через 5–8 дней после лекарственной терапии. При заживлении пищевода можно начинать кормление перорально. После того как животное нормально ест без регургитации, можно отменить медикаментозную терапию. Однако, если этиология эзофагита явно нерезидивирующего характера (например, инородное тело, которое было удалено), не обязательно проводить повторную эндоскопию (если нет признаков образования стриктуры), и в этом случае можно просто начать кормление животного после 3–5 дней медикаментозной терапии. Животные со стриктурами, но без эзофагита, должны пройти повторную эндоскопию через 5–7 дней после процедуры расширения. Если нет рецидива стриктуры и животное ест без проблем, то повторное обследование, вероятно, излишне. Либо можно просто начать кормление животного после разрушения стриктуры, ведя наблюдения за регургитацией.

В противоположность этому, повторная эндоскопия через 3–5 дней после начала терапии обязательна для животных с воспалительными стриктурами, а также для пациентов с серьезными эзофагитами. Некоторым из них нужна будет лишь одна процедура расширения, тог-

да как другим могут потребоваться 5–10 или более расширений, выполняемых с необходимыми интервалами (например, 2–3 раза в неделю), чтобы предотвратить повторное образование стриктуры. Тяжелые больные должны проходить эндоскопию как минимум дважды в неделю для оценки прогрессирования заболевания, и повторные расширения следует проводить по мере необходимости. Цель необязательно заключается в полном устранении стриктур, но в достижении такого размера эзофагеального просвета, который позволил бы животному потреблять пищу без риска регургитации. Сопутствующий эзофагит предполагает необходимость в большем количестве процедур, чем при отсутствии воспаления. Иногда у животных возникают дополнительные стриктуры (обычно рядом с нижним эзофагеальным сфинктером) во время лечения первоначальных.

ПРОГНОЗ

Для животных с эзофагитом без образования стриктуры прогноз зависит от лежащей в основе причины. Животным с врожденной грыжей пищеводного отверстия, вызывающей GER, может потребоваться хирургическая коррекция грыжи для устранения эзофагита, однако их прогноз обычно является вполне благоприятным. Сегодня нет данных о том, что животные, перенесшие GER, вызванный анестезией, с последующей стриктурой, рискуют рецидивом при повторной анестезии. Если начать лечение животного до того, как воспаление достаточно запущено, чтобы вызвать стриктуру, то прогноз обычно бывает хорошим. Стриктуры, сопровождаемые существенным воспалением, более трудно поддаются устранению, и хозяева должны быть готовы к многократным процедурам расширения. Даже животных с тяжелым воспалением можно спасти, если хозяин может позволить многократные процедуры. У животных с эзофагитом, прямо или косвенно вызванным неоплазией или грибковыми инфекциями, прогноз обычно неблагоприятный. Если эзофагеальную стриктуру нельзя устранить, или если стриктура образуется в терминальной стадии злокачественной опухоли, то рекомендуется использование постоянного низкопрофильного гастротомического приспособления с целью паллиативного лечения.

Литература

- Cox JGC, Winter RK, Maslin SC, et al: Balloon or bougie for dilatation of benign esophageal stricture? *Dig Dis Sci* 39:776, 1994. A discussion of the advantages and disadvantages of these two means of dilating esophageal strictures.
- Galatos AD, Raptopoulos D: Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: The effect of age, positioning and type of surgical procedure. *Vet Rec* 137:513, 1995a. A prospective study showing that age and type of surgical procedure affect the incidence of GER during anesthesia.
- Galatos AD, Raptopoulos D: Gastro-oesophageal reflux during anaesthesia in the dog: The effect of preoperative fasting and premedication. *Vet Rec* 137:479, 1995b. A prospective study documenting that age and anesthetic premedicants may affect the incidence of GER.
- Harai BH, Johnson SE, Sherding RG: Endoscopically guided balloon dilatation of benign esophageal strictures in 6 cats and 7 dogs. *J Vet Intern Med* 9:332, 1995. A report of the treatment of 13 animals with esophageal strictures.
- Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Meuwissen SGM: Pharmacological management of gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs*

49:695, 1995. *A comprehensive review of the treatment of GER in humans, with good discussions and comparisons of the different types of medical therapies.*

Orlando RC: Why is the high grade inhibition of gastric acid secretion afforded by proton pump inhibitors often required for healing of reflux esophagitis? An epithelial perspective. *Am J Gastroenterol* 91:1692, 1996. *A good explanation of how the stomach and esophagus are affected by acid damage and why the proton pump inhibitors are so much more effective for treating esophagitis than are the H₂-antagonists.*

Willard MD, Delles EK, Possum TW: Iatrogenic tears associated with ballooning of esophageal strictures. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:431, 1994. *Two case reports showing types of iatrogenic injury caused by esophageal dilation procedures and how to treat them conservatively.*

Yamamoto H, Hughes RW, Schroeder KW, et al: Treatment of benign esophageal stricture by Eder-Puestow or balloon dilators: A comparison between randomized and prospective nonrandomized trials. *Mayo Clin Proc* 67:228, 1992. *A good study showing that bouginage is as effective and about as safe as ballooning but is probably more cost-effective in the long-term analysis.*

Оценка желудочно-кишечной перистальтики

Ф. Дж. Аллан

У. Г. Гилфорд

В ветеринарной медицине редко определяют желудочно-кишечную перистальтику, несмотря на высокую заболеваемость первичными и вторичными нарушениями желудочной и кишечной перистальтики (таблицы 1 и 2). Точная диагностика этих заболеваний позволяет врачам выбрать целесообразные модальности лечения. Большинство клини-

ческих признаков нарушений перистальтики являются неспецифическими (таблица 3) и могут с легкостью быть отнесены к другим причинам. Это может привести к неправильной оценке частоты перистальтических нарушений.

Прямыми способами определения желудочно-кишечной миоэлектрической активности являются электрогастрография, манометрия и использование электродов и калибровочных преобразователей напряжения. Инвазивность этих методов не допускает их частого применения с диагностической целью. Врачи предпочитают определение функциональной корреляции координированной желудочно-кишечной миоэлектрической активности, являющейся скоростью продвижения проглочен-

Таблица 1. Состояния, вызывающие функциональное нарушение опорожнения желудка

Нарушения	Функциональные аномалии
Слизистой оболочки	Язва желудка ↑ ↓ Дуоденальная язва ↑ ↓ Хронический гастрит ↓ Воспалительное заболевание кишечника ↓
Мышечные	Аденокарцинома ↓ Полимйозит ↓ Дерматомиозит ↓ Мышечные дистрофии ↓ Недостаточность карнитина ↓ Желудочная аритмия ↓ Дилатация/заворот желудка ↓
Эндокринные	Гипоадренокортицизм ↓ Сахарный диабет ↓ Гипотиреоз ↓ Гиперпаратиреоз ↓
Метаболические	Кислотно-щелочной дисбаланс ↓ Электролитный дисбаланс ↓ Уремия ↓ Печеночная недостаточность ↓ Нарушение питания ↓
Ятрогенные	Абдоминальная операция ↓ Применение препаратов ↑ ↓
Смешанные	Паралитическая непроходимость кишечника ↓ Идиопатический гастропарез ↓ Хроническая кишечная псевдообструкция ↓ Мизантерический ганглионит ↑ Синдром Райли-Дея ↓ Патологическое ожирение ↑ Боль ↑ ↓

↓ Указывает, что состояние может вызывать замедленное желудочное опорожнение.

↑ Указывает, что условие может увеличить скорость опорожнения желудка.

↑ ↓ Указывает, что состояние вызывает как замедленное, так и ускоренное желудочное опорожнение.

Таблица 2. Первичные или вторичные нарушения перистальтики кишечника

Паралитическая непроходимость кишечника
Обширное оперативное вмешательство, боль
Электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипокальциемия)
Панкреатит, перитонит, тяжелый острый гастроэнтерит
Неразрешающаяся механическая непроходимость
Уремия
Синдром Райли-Дея
Ятрогенные
Препараты (антихолинэргические, прокинетики средства)
Идиопатический мегаколон
Синдром раздраженного кишечника
Мизантерический ганглионит
Синдром псевдонепроходимости

Таблица 3. Клинические симптомы перистальтических нарушений желудка и кишечника

Абдоминальный дискомфорт
Вздутие живота
Анорексия
Констипация
Диарея (тонкокишечная или толстокишечная)
Метеоризм
Парез кишечника
Тошнота
Тенезмы
Рвота (часто поздняя, через несколько часов после еды)

ного от одной области пищеварительного тракта к другой. В настоящее время в распоряжении ветеринарных врачей находится множество методов оценки перистальтики желудочно-кишечного тракта (таблица 4). В последующих статьях описаны наиболее практичные из них.

Исследование опорожнения желудка

В последние годы для оценки скорости опорожнения желудка применяют множество диагностических методов. Ни один из этих методов нельзя назвать идеальным, однако некоторые могут быть полезны с клинической точки зрения. В гуманной медицине рентгенографические исследования заменены более информативными методами, такими как сцинтиграфия. В ветеринарной практике методы рентгенографии все еще широко применяются, поскольку не требуют значительных финансовых затрат и в большинстве случаев используют стандартное оснащение.

Рентгенографические методы

Рентгенографическое исследование

Размеры желудка можно определить по снимкам в латеральной проекции на правом боку, и это используется для определения начала и завершения эвакуации пищевой массы из желудка у собак и кошек (Arnbjerg, 1992). Несмотря на большую вероятность выявления функциональных патологий, таких как паралитическая непроходимость кишечника, посредством этого метода вряд ли удастся определить малозаметные нарушения желудочной перистальтики.

Положительная контрастная рентгенография

Положительная контрастная радиография – это получение абдоминальных рентгеновских снимков через определенные интервалы после введения внутрь положительного контрастного вещества. Контрастным веществ-

вом обычно служит суспензия бария сульфата, которую дают отдельно, либо смешивают с кормом. Животное не кормят 12–24 часа перед проведением положительной контрастной рентгенографии, в чем следует убедиться с помощью обычной рентгенографии. Суспензию можно вводить перорально или через желудочный зонд. Рентгеновские снимки делают сразу после введения, через 15–30 минут, 60 минут, а также через 2, 3 и 6 часов.

Эвакуация суспензии сульфата бария из желудка должно начинаться в пределах 15 минут после ее введения. Однако у возбудимых животных начало опорожнения может быть задержано до 45 минут. Опорожнение желудка считается нарушенным, если оно не началось в пределах 45 минут. Желудок должен опорожниться полностью за 4 часа, однако у большинства собак опорожнение желудка завершается в пределах 1–2 часов (Herteg and Dennis, 1989).

Было проведено исследование скорости эвакуации сухого измельченного корма, перемещенного с суспензией бария сульфата, из желудка у собак (Myabayashi and Morgan, 1984). Однако барий сульфат отделялся от корма, что уменьшало ценность этого метода оценки эвакуации твердых частиц из желудка.

У восьми здоровых кошек после введения им тестового консервированного корма, смешанного с суспензией сульфата бария, было определено начало и завершение опорожнения желудка (Steyn and Tweedt, 1994). Среднее плюс или минус SD для начала и завершения опорожнения желудка составляло $42,5 \pm 15,6$ минуты и $11/6 \pm 0,9$ часа соответственно.

Положительная контрастная рентгенография дает мало количественной информации об опорожнении желудка. Можно установить начало и завершение опорожнения желудка, но более надежные оценки, такие как время, затраченное на опорожнение 50% желудочного содержимого, не поддаются определению. При использовании суспензии сульфата бария эти методы могут оценить только эвакуацию жидкого содержимого желудка. Этот показатель обычно обладает меньшей клинической ценностью, чем эвакуация твердой массы из желудка, которая контролируется механизмами, зависящими от более сложной (и более подверженной нарушениям) физиологии, включая внутреннюю взаимосвязь полости желудка, привратником и тонким кишечником.

Рентгеноскопия

Рентгеноскопическое исследование наполненного барием желудка позволяет прямое определение частоты желудочных сокращений и координацию антропило-рического движения. Однако видоспецифические объективные критерии для оценки желудочной перистальтики, к сожалению, пока не установлены.

Рентгеноконтрастные маркеры

Рентгеноконтрастные маркеры используются на протяжении многих лет для определения скорости желудочного опорожнения непереваренных твердых частиц пищи у людей, и сейчас этот метод можно применять у кошек и собак (BIPS, MED-ID Systems Inc, Grand Rapids). BIPS эвакуируется из желудка одновременно со стандартным тестовым кормом и, следовательно, позволяют определить скорость эвакуации твердой пищи из желуд-

Таблица 4. Методы определения желудочно-кишечной перистальтики

Желудочное опорожнение и перистальтика

Стандартные клинические техники
Рентгенографическое исследование
Бариевая суспензия
Рентгеноконтрастные маркеры
Сцинтиграфия

Диагностические или исследовательские техники

Прикладная скрытая томография
Скорость абсорбции препаратов
Имплантация электродов и тензиометра
Электрогастрография
Рентгеноскопия
Интубация желудка
Изображение магнитного резонанса
Манометрия
Детектор металла
Дыхательный тест на октановую кислоту
Радиотелеметрия
Ультразвуковая эхография

Прохождение содержимого через кишечник и перистальтика

Стандартные клинические техники
Бариевая суспензия
Дыхательный тест на водород
Рентгеноконтрастные маркеры
Сцинтиграфия

Техники диагностики или исследования

Имплантация электрода и тензодатчика
Высокая клизма
Рентгеноскопия
Манометрия
Детектор металла

ка (Guilford et al., 1997). Рентгеновские снимки выполняют в соответствующие интервалы (первый обычно между 1 и 2 часами, следующий один или два снимка между 6-тью и 12-тью часами после проглатывания контрастного вещества). Для определения процента опорожнения желудка в каждый момент времени используют соотношение числа маркеров, эвакуированных из желудка к общему числу введенных маркеров. Эту информацию затем сравнивают с опубликованными производителем кривыми опорожнения желудка для здоровых кошек и собак. Эта техника описана и для собак (Allan et al., 1996), и для кошек (Chandler, Guilford et al., 1995).

Для достижения точности метода рентгеноконтрастных маркеров необходимо введение стандартного количества определенного корма и тщательное перемешивание маркеров с едой. Тестовый корм должен быть стандартизирован, поскольку скорость эвакуации маркеров из желудка зависит от вязкости и скорости движения проглоченной пищи с распределенными в ней маркерами (Sirois et al., 1990). В дополнение к этому необходима стандартизация типа используемых маркеров, поскольку их физические параметры (особенно размер и плотность) определяют скорость опорожнения желудка.

Главное преимущество метода рентгеноконтрастных маркеров заключается в том, что она дает практикующим ветеринарным врачам надежный и удобный способ количественного определения скорости эвакуации твердой пищи из желудка. Главный недостаток в том, что это косвенный метод определения опорожнения желудка. В отличие от скинтиграфии (см. следующую статью), маркеры не могут присоединяться к определенным компонентам корма.

Скintiграфия

Скintiграфия дает подробное физиологическое определение опорожнения желудка и считается в настоящее время «золотым стандартом» оценки опорожнения желудка в гуманной и ветеринарной медицине. Преимущество скintiграфии заключается в возможности непосредственной оценки эвакуации корма, меченного радиоизотопами, из желудка, в то время как при рентгенографическом методе исследования для непосредственной оценки опорожнения желудка требуется введение «непищевых» контрастных веществ. Изотопы могут прикрепляться к твердым, жидким частицам, или и к тем, и другим одновременно. К сожалению, высокая стоимость оборудования и технические сложности обращения с радиоизотопами ограничивают возможность использования скintiграфии в исследовательских учреждениях.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВРЕМЕНИ ПРОХОЖДЕНИЯ ПИЩЕВОГО КОМКА ИЗ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЧЕРЕЗ ТОНКИЙ КИШЕЧНИК

Время прохождения корма из ротовой полости через тонкий кишечник у собак и кошек наиболее часто определяется рентгенографическим методом и дыхательным водородным тестом.

Рентгенографические методы

Положительная контрастная рентгенография

При отсутствии обструктивных поражений скорость прохождения суспензии сульфата бария через кишечный

тракт определяется частотой перистальтических и сегментарных сокращений кишечника, а также количеством и вязкостью контрастного вещества. Вследствие вариабельности этих данных время прохождения суспензии бария является плохим показателем перистальтики кишечника. Время достижения растворов бария толстого отдела кишечника в норме у собак варьирует от 90 до 240 минут, и у кошек — от 30 до 120 минут (Owens, 1995). Как правило, время прохождения бариевой смеси более 4 часов считается патологией. При смешивании сульфата бария с консервированным кормом среднее орально-кишечное время прохождения у здоровых кошек составляет $4,1 \pm 3,0$.

Рентгеноскопия

Рентгеноскопия заполненного барием кишечного тракта позволяет провести непосредственную оценку частоты кишечных сокращений, координацию перистальтических движений, а также способ продвижения контрастного вещества по ЖКТ. К сожалению, этот метод сложен в техническом отношении, кроме того недостаточно валидифицированных объективных критериев для оценки моторики кишечника.

Высокая клизма

Высокая клизма состоит в наполнении тонкого кишечника разведенным раствором сульфата бария, который вводят через зонд, помещенный непосредственно в двенадцатиперстную кишку под контролем рентгеноскопии. Высокая клизма дает подробную информацию о морфологических особенностях тонкого кишечника, однако сведения о перистальтике ограничены. Равномерное продвижение бария через кишечник в большей степени отражает нормальную перистальтику, чем точное время прохождения пищевой массы. Метод высокой клизмы мелким животным осуществить технически сложно.

Рентгеноконтрастные маркеры

Рентгеноконтрастные маркеры (BIPS, MED-ID Systems Inc; Grand Rapids) можно использовать для определения времени орально-кишечного прохождения и прохождения через тонкий кишечник у людей, собак и кошек. Техника подобна описанной для оценки желудочного опорожнения, за тем исключением, что для процентного вычисления орально-кишечного прохождения используется соотношение числа маркеров, вошедших в ободочную кишку, к общему числу введенных маркеров. Затем эту информацию сравнивают с опубликованными изготовителем кривыми орально-кишечного прохождения для здоровых собак и кошек. Время прохождения пищевого комка через тонкий кишечник определяют по разнице во времени между соответствующими моментами желудочного опорожнения и кривыми заполнения ободочной кишки.

Тест определения водорода при дыхании

Углеводы при расщеплении в желудочно-кишечном тракте выделяют водород. Небольшой процент водорода абсорбируется в кровь и выделяется с дыханием, где и может быть измерен. Время, за которое концентрация водорода в выдыхаемом воздухе впервые начинает повы-

шаться по сравнению с исходными значениями, позволяет определить орально-кишечное прохождение, поскольку в нормальных условиях водород вырабатывается преимущественно в толстом кишечнике. Этот тест можно использовать в частной практике, поскольку его легко осуществить, пробы можно перевезти в закупоренных баллончиках в лабораторию, где выполняется анализ на выдыхаемый водород. На надежность этого теста оказывает влияние множество факторов, таких как техника взятия, тип используемых углеводов, чрезмерный рост микрофлоры тонкого кишечника, метеоризм, использование антибиотиков, а также критерии определения существенного повышения дыхательного водорода над исходной линией (*Sparks et al., 1996*).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ПИЩЕВОГО КОМКА ЧЕРЕЗ ТОЛСТЫЙ КИШЕЧНИК

Оценка коло-ректального прохождения пищевого комка важна для таких состояний, как идиопатический мегаколон, констипация и некупируемая диарея. Отдельные оценки прохождения через различные участки толстого кишечника помогают выявить сегментарные поражения, возможно, подлежащие хирургической резекции. Колоноректальное прохождение можно определить при помощи рентгеноконтрастных маркеров или скинтиграфии. Исследование прохождения пищевой массы через толстый отдел кишечника с рентгеноконтрастными маркерами выполняются аналогично исследованиям эвакуации рентгеноконтрастных маркеров из желудка. Маркеры вводят внутрь с обычным кормом (с высоким содержанием клетчатки), после чего выполняют рентгеновские снимки в желаемые интервалы времени на протяжении следующих 12–48 часов. Процент маркеров в каждом участке толстой кишки затем сравнивают с опубликованными справочными значениями. Метод одобрен для применения для кошек.

Литература

- Allan FJ, Guilford WG, Robertson ID, et al: Gastric emptying of solid radiopaque markers in healthy dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 37:336, 1996. *Describes use of barium-impregnated polyethylene spheres in dogs.*
- Arnbjerg J: Gastric emptying time in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 28:77, 1992. *Describes the use of plain survey radiographs in dogs and cats for the assessment of gastric transit times.*
- Chandler ML, Guilford WG: Assessment of gastric emptying and small intestinal transit in cats using radiopaque markers. *J Vet Intern Med* 9:192, 1995 (abstract).
- Fucci V, Pechman RD, Hedlund CS, et al: Large bowel transit using radiopaque markers in normal cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:473, 1995. *Describes a radiopaque marker technique to assess colonic transit in cats.*
- Guilford WG, Lawoko CR, Allan FJ: Accuracy of localizing radiopaque markers by abdominal radiography and correlation between their gastric emptying rate and that of a canned food in dogs. *Am J Vet Res* 58:1359, 1997. *Shows that the gastric emptying of the radiopaque markers is closely correlated with the gastric emptying of food in dogs.*
- Hertage ME, Dennis R: Contrast media. In: Lee R, ed: *Manual of Radiography and Radiology in Small Animal Practice*. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 1989, p 218. *Reviews the use of contrast media in radiology.*
- Miyabayashi T, Morgan JP: Gastric emptying in the normal dog. *Vet Radiol* 25:187, 1984. *Describes a technique for determining the rate of gastric emptying of a kibbled diet coated with barium sulfate.*
- Owens JM: Gastrointestinal diagnostic imaging. In: Bonagura JD, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*, 1995, pp 659–664.
- Sirois PJ, Amidon GL, Meyer JH, et al: Gastric emptying of nondigestible solids in dogs: A hydrodynamic model. *Am J Physiol* 258:G65, 1990. *Describes the variables influencing the rate of gastric emptying of indigestible solids.*
- Sparkes AH, Papasouliotis K, Viner J, et al: Assessment of oro-caecal transit time in cats by the breath hydrogen method: The effects of sedation and a comparison of definitions. *Res Vet Sci* 60:243, 1996. *Discusses the use of breath hydrogen to assess orocolic transit time.*
- Steyn PF, Twedt DC: Gastric emptying in the normal cat: A radiographic study. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:78, 1994. *Describes a technique for the radiographic evaluation of the gastric transit, gastric emptying, and small intestinal transit times in healthy cats.*

Прокинетические препараты для желудка

Джин А. Холл
РОБЕРТ ДЖ. УОШЕБО

ПРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЖЕЛУДКА

Замедление опорожнения желудка является важной причиной появления симптомов дисфункции верхнего отдела ЖКТ у собак и кошек (см. предыдущую статью). Для лечения нарушений, связанных с замедленным желудочным опорожнением, используют диету и желудочные прокинетические средства, так как хирургические процедуры часто не имеют успеха. Вначале проводится диетическое лечение. Отбор диеты основывается на том, что жидкости удаляются из желудка быстрее твердых кусков, углеводы изгоняются быстрее, чем белки, а белки быстрее, чем жиры. Следует кормить пациента полужид-

кой пищей с низким содержанием протеина и жиров в небольших количествах с частыми интервалами. В диету могут быть добавлены макароны или отварной рис. Следует дополнить лечение медикаментозной терапией желудочными прокинетическими средствами для тех животных, которые не реагируют на диету.

Одни желудочно-кишечные прокинетические средства воздействуют на весь желудочно-кишечный тракт, тогда как действие других бывает направлено на его проксимальный или дистальный участок. Желудочно-кишечные прокинетические средства обладают множеством различных механизмов действия. Побочные дей-

Таблица 1. Механизмы, локализация действия и показания для желудочно-кишечных прокинети́ческих средств

Препарат	Механизмы действия	Локализация действия
Метоклопрамид (Реглан, <i>A.H. Robins</i>)	Допами́нергический антагонист D ₂ Альфа ₂ – адренергический антагонист Бетта ₂ – адренергический антагонист 5-HT ₄ серотонергический антагонист 5-HT ₃ серотонергический агонист D ₂ допами́нергический антагонист	LES, желудок, кишечник, CRTZ Желудок Желудок LES, желудок, кишечник Желудок, кишечник Желудок, CRTZ
Домперидон (Мотилиум, <i>Janssen</i>)	Альфа ₂ – адренергический антагонист Бетта ₂ – адренергический антагонист	Желудок Желудок
Цизаприд (Пропульсид, <i>Janssen</i>)	5-HT ₄ антагонист 5-HT ₁ антагонист 5-HT ₃ агонист 5-HT ₂ агонист Несеротонергический механизм	LES, желудок, кишечник Желудок, кишечник, рвотный центр Желудок, кишечник, CRTZ Ободочная кишка
Эритромицин (Эритромицин, <i>Mylan</i>)	Агонист мотилина (кошки) Агонист 5-HT ₃ (собаки)	Анtrum собаки Желудок, кишечник Желудок, кишечник
Ранитидин (Зантак, <i>Glaxo</i>)	Ингибитор ацетилхолинэстеразы Мускариновый холинергический агонист M ₃	Желудок, кишечник, ободочная кишка Желудок
Низатидин (Аксид, <i>Eli Lilly</i>)	Ингибитор ацетилхолинэстеразы Мускариновый холинергический агонист M ₃	Желудок, кишечник, ободочная кишка Желудок

Препарат	Показания
Метоклопрамид (Реглан, <i>A.H. Robins</i>)	Рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс, позднее опорожнение желудка, послеоперационная непроходимость, кишечная псевдонепроходимость
Домперидон (Мотилиум, <i>Janssen</i>)	Рвота, замедленное опорожнение желудка
Цизаприд (Пропульсид, <i>Janssen</i>)	Гастроэзофагеальный рефлюкс, замедленное опорожнение желудка, послеоперационная непроходимость, кишечная псевдонепроходимость, констипация, рвота, вызванная химиотерапией
Эритромицин (Эритромицин, <i>Mylan</i>)	Замедленное желудочное опорожнение (жидкости>твердой пищи)
Ранитидин (Зантак, <i>Glaxo</i>)	Замедленное желудочное опорожнение, псевдонепроходимость кишечника, констипация
Низатидин (Аксид, <i>Eli Lilly</i>)	Замедленное желудочное опорожнение, кишечная псевдонепроходимость, констипация

5-HT, 5-гидрокситриптамин; M, мускариновый; CRTZ, хеморецепторная триггерная зона; LES, нижний эзофагеальный сфинктер.

Взято из Washabau RJ, Hall JA: *Diagnosis and management of gastrointestinal motility disorders in dogs and cats. Compend Contin Educ Pract Vet* 19:721, 1997.

ствия и показания к применению резюмированы в таблице 1. Предстоит подвергнуть более глубокому обсуждению специфические прокинети́ческие средства, используемые для лечения нарушений желудочной перистальтики.

Метоклопрамид

Метоклопрамид рекомендован к использованию как желудочное прокинети́ческое и противорвотное средство. Считается, что он оказывает действие через антагонизм допаминергических рецепторов D₂ и агонизм серотонергических 5-гидрокситриптамин рецепторов 4 (5-HT₄). Метоклопрамида гидрохлорид выпускается в таблетках по 5 и 10 мг (Реглан, *A.H. Robins*), как апельсиновый сироп, содержащий 1мг/мл, и в растворах для инъекций по 5 мг/мл (флаконы или ампулы с разовой дозой 2 и 10 мл и флаконы с разовой дозой 30 мл). Прокинети́ческая доза метоклопрамида для собак и кошек составляет 0,2–0,5 мг/кг веса каждые 8 часов, вводимого перорально или парентерально. Метоклопрамид также вводят внутривенно капельно в дозах 0,01–0,02 мг/кг в час или 1–2 мг/кг в сутки.

Метоклопрамид может оказывать пользу в лечении гастроэзофагеального рефлюкса и рефлюксного эзофagита у собак и кошек, поскольку увеличивает давление на нижний эзофагеальный сфинктер и ускоряет желудочное опорожнение. Замедленное желудочное опорожнение провоцирует гастроэзофагеальный рефлюкс путем увеличения желудочного объема и градиента давления.

Метоклопрамид также увеличивает амплитуду и частоту антральных сокращений, тормозит фундальную рецептивную релаксацию и координирует желудочную,

пилорическую и дуоденальную перистальтику, что должно приводить к ускоренному желудочному опорожнению. Однако прокинети́ческий эффект метаклопрамида может сводиться к изгнанию из желудка жидкостей.

Своим центральным действием метоклопрамид подавляет рвоту, связанную с активацией допаминергических рецепторов D₂ в хеморецепторной триггерной зоне. Периферически метоклопрамид может уменьшить тяжесть рвоты через воздействие на перистальтику путем предупреждения гастростаза и ретроградной перистальтики, которая предшествует рвоте. Таким образом, метоклопрамид показан также в лечении тошноты и рвоты, связанной с замедленным желудочным опорожнением, гастроэзофагеальным рефлюксом и рефлюкторным гастритом.

Метоклопрамид нельзя применять в тех случаях, когда стимуляция желудочно-кишечной моторики может принести вред, например при желудочно-кишечном кровотечении, механической непроходимости или перфорации. Применения метоклопрамида следует также избегать при эпилепсии или при одновременном лечении другими препаратами, способными вызывать экстрапиримидальные реакции, поскольку он может способствовать увеличению частоты и тяжести судорог или экстрапиримидальных реакций.

Атропин и опиатные анальгетики могут быть антагонистами метоклопрамида. Метоклопрамид, даваемый с наркотиками или транквилизаторами, может вызвать дополнительные седативные эффекты. Поскольку хроническая терапия фенотиазинами характеризуется побочными эффектами, аналогичными тем, которые наблюдаются с метоклопрамидом, следует избегать одновременного применения метоклопрамида и препаратов феноти-

азина. У пациентов с диабетом воздействие метоклопрамида влияет на поступление пищи в тонкий кишечник и таким образом — на скорость абсорбции. Может возникнуть необходимость в изменении дозировки и времени введения инсулина.

Домперидон

Домперидон — это периферический антагонист допамина, который действует на допаминергические рецепторы D_2 в желудочно-кишечном тракте и хеморецепторной триггерной зоне. Домперидон обладает прокинетическими и противорвотными свойствами, сходными с метоклопрамидом. Домперидон еще не получил разрешения к использованию в Соединенных Штатах, и клинический опыт применения препарата для животных-компаньонов невелик. В качестве прокинетического средства наибольшая эффективность домперидона проявляется в улучшении клинических симптомов — например, анорексии и рвоты, — связанных с замедленным желудочным опорожнением. Однако домперидон может не оказывать таких эффектов, как желудочное прокинетическое средство, у собак. Домперидон является более сильным препаратом, чем метоклопрамид, как противорвотное средство при рвоте, происходящей при участии хеморецепторной триггерной зоны.

Цизаприд

Цизаприд — это представитель группы серотонических, или препаратов 5-HT, которые связывают рецепторы 5-HT₄ с энтерическими постганглионическими холинергическими нейронами и стимулируют сокращение желудочно-кишечной гладкой мускулатуры. Цизаприд также оказывает антагонистические 5-HT₁/5-HT₃ эффекты на энтерические холинергические нейроны и 5-HT эффекты на антральные холинергические нейроны собак.

Цизаприд пользуется популярностью при лечении замедленного желудочного опорожнения, дополняемого эритромицином и ранитидином или низатидином. Для собак и кошек рекомендуется дозировка цизаприда 0,1–0,5 мг/кг каждые 8–12 часов внутрь. Он выпускается для перорального применения в 10- и 20-мг таблетках (Пропульсид, *Janssen Pharmaceutical, Inc.*). Такие границы дозировки были установлены на основе исследований воздействия цизаприда на нормальное желудочное опорожнение у собак. Повышенные дозировки цизаприда (0,5–1,0 мг/кг) могут потребоваться для активации желудочного опорожнения у собак с замедленным желудочным опорожнением.

Цизаприд показан для лечения гастроэзофагеального (GE) рефлюкса, поскольку стимулирует желудочное опорожнение и увеличивает давление GE-сфинктера. Его вполне можно использовать при лечении GE-рефлюкса у кошек и собак. Сравнительные исследования показали большую мощность действия цизаприда, чем метоклопрамида, в стимулировании желудочного опорожнения и увеличении давления GE-сфинктера. Цизаприд также стимулирует дистальную эзофагеальную перистальтику у тех видов (например, кошек, людей, морских свинок), у которых дистальная эзофагеальная мускулатура состоит из гладких мышц. Очевидное исключение — это собака, у которой все эзофагеальное тело состоит из поперечно-полосатых мышц. Прокинетическое средство,

оказывающее воздействие на гладкую мускулатуру, не может сколь-нибудь существенно влиять на функционирование поперечно-полосатой мускулатуры.

Цизаприд ускоряет желудочное опорожнение у собак путем стимулирования пилорической и дуоденальной моторной активности, усиления антропилородуоденальной координации, а также путем увеличения средней дальности распространения дуоденальных сокращений. В этом отношении цизаприд превосходит метоклопрамид и домперидон в стимулировании желудочного опорожнения. Цизаприд усиливает хлинергическую нейротрансмиссию и перистальтику в антруме собаки без активации рецепторов 5-HT; к сожалению, нет пока еще описания нейронного рецептора, служащего медиатором в этой реакции.

У цизаприда отсутствуют антидопаминергические свойства, типичные для метоклопрамида и домперидона. Поэтому он не вызывает гиперпролактинемии, в отличие от метоклопрамида и домперидона, и у собак при рвоте, вызываемой апоморфином, оказывает лишь слабое противорвотное действие. Одновременно применяя антихолинергические соединения (например, атропина, аминопентамида, изопропамида), можно потерять некоторые полезные эффекты цизаприда. В противоположность этому, одновременное введение циметидина приводит к увеличенным концентрациям цизаприда в плазме, поскольку циметидин ингибирует цитохромные P450 энзимные системы. Улучшение желудочного опорожнения посредством цизаприда может повлиять на скорость абсорбции других препаратов. Животные, получающие препараты узкого терапевтического действия, (например, дигоксин, противосудорожные препараты), должны находиться под тщательным наблюдением.

Эритромицин

Свойства эритромицина как антибиотика были обнаружены в начале 1950-х годов. Было замечено, что терапия эритромицином часто сопровождалась побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, например тошнотой и рвотой. Эти побочные эффекты навели ученых на мысль о возможном влиянии эритромицина на желудочно-кишечную перистальтику. Позднее было доказано, что значительно меньшие, не оказывающие антимикробного действия дозы эритромицина стимулируют мигрирующие перистальтические комплексы и перистальтику посредством процесса, сходного с тем, который индуцирует эндогенный мотилин.

Эритромицин ускоряет желудочное опорожнение путем вызывания антральных сокращений, которые подобны, но не идентичны сокращениям в 111-й фазе мигрирующего моторного комплекса. Сокращения 111-й фазы, происходящие обычно только в голодном состоянии, опорожняют желудок от неусвоенных твердых частиц. Эритромицин ускоряет желудочное опорожнение твердых частиц после принятия пищи, так что частицы, не будучи достаточно измельченными (то есть их величина > 0,5 мм), опорожняются через тонкий кишечник. Предыдущие исследования показали, что желудок опорожняет лишь 6% твердых частиц величиной больше 0,5 мм. Из-за маленького коэффициента поверхность:масса, вследствие попадания больших кусков пищи, тонкая кишка не может надлежащим образом переваривать и абсорбировать эти

питательные элементы. Таким образом, при использовании эритромицина в качестве желудочного прокинетики необходимо понимать, что он индуцирует пищеварительный двигательный фактор, а не восстанавливает нормальный фактор перистальтики желудка после поступления пищи, и что при этом нельзя ожидать обычного выведения пищи в виде усваиваемых частиц маленького размера. Крупные частицы пищи в тонкой кишке могут вызвать кишечные расстройства, и применение этого прокинетики препарата может в действительности вместо улучшения усилить симптомы, несмотря на ускоренное желудочное опорожнение.

Эритромицин выпускается в формах для парентерального (эритромицина лактобионат; 100 мг/мл) и энтерального применения (эритромицина стеарат; эритромицина этилсульфонат). Последние продаются в таблетках с энтеросолюбильной оболочкой (250, 333 и 500 мг), таблетках с пленочным покрытием (250 и 500 мг), капсулах (125 и 250 мг), каплях (100 мг/мл) в виде суспензии (25 и 50 мг/мл) перорально. Рекомендуемая антимикробная дозировка эритромицина для собак и кошек составляет 10–20 мг/кг п/о каждые 8–12 часов. Однако для прокинетики эффекта у кошек и собак следует использовать значительно меньшую дозировку эритромицина, то есть от 0,5 до 1,0 мг/кг перорально через 8 часов. У животных не наблюдалось сколь-нибудь серьезных противопоказаний.

Ранитидин

Ранитидин – это конкурентный взаимозаменяемый гистаминергический антагонист рецептора H_2 , предназначенный для подавления секреции желудочной кислоты. Ранитидин также стимулирует желудочно-кишечную перистальтику посредством ингибирования активности ацетилхолинэстеразы, увеличивая таким образом количество ацетилхолина, связывающего мускариновые холинергические рецепторы гладкой мускулатуры. Ранитидин можно использовать при лечении нарушений желудочного опорожнения, а также желудочных язв. Фактически замедленное желудочное опорожнение у собаки само по себе является следствием язвенной болезни желудка. Лечение ранитидином не только способствует подавлению секреции желудочной кислоты, но также активирует желудочное опорожнение. Дозировка ранитидина 1–2 мг/кг через 12 часов способна ингибировать активность ацетилхолинэстеразы и стимулировать желудочные сокращения. Таким образом, прокинетики эффекты препарата происходят в клинически рекомендованных дозировках для антисекреторного действия. Ранитидин (Зантак, *Glaxo laboratories*) выпускается для перорального использования в таблетках по 75, 150 и 300 мг и в виде сиропа 15 мг/мл. Ранитидин хорошо растворим в воде и используется в качестве инъекций в дозировке 25 мг/мл или раствора 50 мг/50 мл.

Ранитидин был разработан как усовершенствованный препарат, по сравнению с недостатками циметидина. Он дает меньше неблагоприятных эффектов при лекарственном взаимодействии, менее токсичен и обладает большей интенсивностью действия. Различия в химической структуре ранитидина уменьшили андрогенные эффекты, ингибирование митохондриальных ферментов печени, изменили лимфоцитарную реактив-

ность и попадание в спинномозговую жидкость, что наблюдалось при применении циметидина. Ранитидин имеет меньшее сходство со смешанной функцией печеночных цитохромных P450-энзимов оксидазы, но все же препятствует метаболизму препаратов, в норме удаляемых этой системой. Терапия ранитидином способна изменить биологическую ценность препаратов с pH-зависимым растворением. В других случаях маловероятно изменение абсорбции других препаратов как следствие применения ранитидина, за исключением, возможно, кетоконазола.

Низатидин

Низатидин действует подобно циметидину, ранитидину и фамотидину, как взаимозаменяемый конкурентный антагонист рецептора H_2 с желудочными антисекреторными свойствами. Низатидин также стимулирует желудочные сокращения и ускоряет желудочное опорожнение в желудочных антисекреторных дозах. Поэтому низатидин, как и ранитидин, может находить клиническое применение (то есть желудочно-кишечная прокинетики терапия), отличное от циметидина или фамотидина. Низатидин (Аксид, *Eli Lilly*) продается для перорального использования в капсулах по 75, 150, и 300 мг. Рекомендуемая доза низатидина – 2,5–5 мг/кг один раз в сутки перорально.

Низатидин стимулирует желудочную моторную активность и ускоряет желудочное опорожнение способом, сравнимым с цизапридом. Низатидин проявил себя как достаточно безопасный препарат. Поскольку он не вызывает печеночную микросомальную энзимную активность, то при его использовании не должно возникать препятствий к распределению других веществ, метаболизируемых гепатической микросомальной цитохромной P450-системой. Одновременное введение таких антихолинергических составов, как атропин, может блокировать полезные прокинетики эффекты низатидина.

Литература

- Hall JA, Washabau RJ: Gastrointestinal prokinetic therapy: Dopaminergic antagonist drugs. *Compend Cont Educ Pract Vet* 19:214, 1997.
- Hall JA, Washabau RJ. Gastrointestinal prokinetic therapy: Motilin-like drugs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:281, 1997.
- Washabau RJ, Hall JA: Gastrointestinal prokinetic therapy: Serotonergic drugs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:473, 1997.
- Hall JA, Washabau RJ: Gastrointestinal prokinetic therapy: Acetylcholin-esterase inhibitors. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:615, 1997.
- Hall JA, Twedt DC, Burrows CF: Gastric motility in dogs. Part II. Disorders of gastric motility. *Compend Cont Educ Pract Vet* 12:1373, 1990. *A review of the various causes, diagnosis, and treatment of gastric motility disorders in dogs.*
- Mizumoto A, Fujimura M, Iwanaga Y, et al: Anticholinesterase activity of histamine H_2 -receptor antagonists in the dog: Their possible role in gastric motor activity. *J Gastrointest Motil* 2:273, 1990. *An in vivo and in vitro research study in dogs on the anticholinesterase activity of cimetidine, ranitidine, and famotidine in relation to the enhancement of gastric motor activity.*
- Peeters TL: Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 105:1886, 1993. *In-depth review article.*
- Ueki S, Seiki M, Yoneta T, et al: Gastropromotory activity of nizatidine, a new H_2 -receptor antagonist, and its possible mechanism of

action in dogs and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 264:152, 1993. *An in vivo and in vitro research study in dogs and rats on the anti-acetylcholinesterase activity of nizatidine in comparison with cimetidine and famotidine.*

Washabau RJ, Hall JA: Topics in drug therapy. Cisapride. *J Am Vet Med Assoc* 207:1285, 1995. *Clinical applications, pharmacokinetics, pharmacologic effects, and drug interactions for cisapride are reviewed.*

Washabau RJ, Hall JA: Diagnosis and management of gastrointestinal motility disorders in dogs and cats. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:721, 1997. *Gastroenterology continuing education series of five articles on gastrointestinal prokinetic therapy.*

Гастронома у собак

КЕННЕТ У. СИМПСОН

Синдром избыточной секреции желудочной кислоты, внезапного пептического язвенного заболевания и не бета-островковых клеточных опухолей у людей впервые был описан Золлингером и Эллисоном (синдром Золлингера-Эллисона), которые предположили, что ulcerогенный фактор, продуцируемый опухолью, стал причиной таких результатов. Этот ulcerогенный фактор был впоследствии идентифицирован как гормон гастрин, а опухоли были названы гастриномами. Избыточная секреция гастрина приводит к гиперсекреции желудочной кислоты, которая вызывает образование желудочно-кишечной язвы, эзофагит и нарушение пищеварения (вторично к инаktivации энзимов). Гастрин также оказывает трофические эффекты на слизистую оболочку желудка, а гипергастринемия может вызвать гипертрофическую гастропатию. Собакам редко ставят диагноз гастринома, и лишь несколько собак выживают, чтобы пройти лечение. В этой статье рассматриваются клинические показатели, диагностика и лечение гастриномы у собак, представлены данные из литературы и по шести дополнительным случаям.

ДИАГНОСТИКА

Клинические признаки

Гастронома описана среди собак многих пород в возрасте 3,5–12 лет (средний возраст 16 собак — 9 лет). Предполагалась половая предрасположенность, однако данные по 16 случаям заболевания среди собак (7 самок и 9 самцов) не говорят в пользу этого предположения. Рвота, потеря веса, анорексия, снижение активности, сонливость и перемежающаяся диарея являются наиболее распространенными клиническими симптомами, среди менее частых: полидипсия, абдоминальная боль, мелена и кровавая рвота (таблица 1). Физический осмотр обычно не дает значительных результатов, хотя можно выявить плохое состояние тела, абдоминальную боль, бледность слизистых оболочек и дегтеобразный стул. У некоторых пациентов бывают признаки шока и «острого живота», вторично к желудочно-кишечной (ЖК) перфорации. Диагностика обычно сосредоточена на проблемах рвоты, потере веса и анорексии, а также на поиске локализирующих данных, таких как мелена, кровавая рвота и абдоминальная боль.

Лабораторные показатели

Лабораторные показатели отличаются разнообразием и неспецифичностью (таблица 2). В более старшем возрас-

те особенно часто встречаются снижение уровня альбуминов и анемия, отражающие кровопотерю при ЖК язве, хотя некоторые случаи были осложнены одновременными *Ancylostoma*, *Dirofilaria*, *Capillaria* или миелофиброзом. В некоторых случаях встречаются такие показатели, как гипокалиемия, гипохлоремия и метаболический алкалоз, с ацидурией или без нее, что говорит о обструкции в верхних отделах ЖК. При исключении обструкции эти показатели должны навести на мысль о наличии гастриномы. Повышения щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы (АЛТ) могут отражать метастатическое распространение гастриномы на печень. Иногда встречаются лейкоцитоз, гипогликемия, гипокальциемия и гипербилирубинемия.

Рентгенография

Рентгенологическое обследование брюшной полости обычно не выявляет существенных изменений, однако при ЖК-перфорации может выявить усиление складчатости желудка и нарушение целостности его серозной оболочки. Контрастная рентгенография может показать гастродуоденальную язву, гипертрофию желудочных складок или обструкцию выхода из желудка.

Таблица 1. Частота клинических признаков гастриномы у 23 собак и 2 кошек

Симптом	Число животных	(%)
Рвота	23/25	92
Потеря веса	22/25	88
Анорексия	18/25	72
Вялость, угнетение	16/25	64
Диарея	15/25	60
Полидипсия	6/24	25
Мелена	6/25	24
Абдоминальная боль	6/25	24
Гематемезис	3/25	12
Кал с кровью	3/25	12
Лихорадка	2/25	8
Чрезмерный аппетит	2/25	8
Новообразования в брюшной полости	1/25	4
Тахикардия	1/25	4
Обстипация (сменяющаяся диареей)	1/25	4

Взято из Zerbe CA: Islet cell tumors secreting insulin, pancreatic polypeptide, gastrin or glucagon. В кн.: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 368-375, with permission

Таблица 2. Клинико-патологические признаки у 14 собак с гастриномой*

Клинико-патологические данные	Количество животных	(%)
Гипопротеинемия, гипоальбуминемия	8/14	57
Гипокалиемия	6/14	43
Анемия	6/14	43
Повышенные уровни щелочной фосфатазы	6/14	43
Гипохлоремия	5/14	36
Лейкоцитоз	5/14	36
Повышение уровня аланин аминотрансферазы	3/14	21
Гипогликемия	1/14	7
Гипонатриемия	1/14	7
Гипербилирубинемия	1/14	7
Повышение уровня азота мочевины крови	1/14	7
Гипокальциемия	1/14	7

*Данные взяты из литературы и исследований на шести собаках с гастриномой.

Эндоскопия

Эндоскопия выявляет эзофагит, желудочную или дуоденальную язву, гипертрофию слизистой оболочки желудка и увеличенное образование желудочного сока. Изменения слизистой оболочки желудка могут происходить по типу доброкачественной гипертрофической пилорогастропатии или интрамурального утолщения, вторичного к воспалению или неоплазме. При наличии ЖК язвы необходимо исключить мастоцитоз, а также метаболические, эндокринные и ятрогенные (применение нестероидных противовоспалительных препаратов) причины ее возникновения, что обычно делается перед эндоскопией, и тогда, с учетом эндоскопических данных, следует провести измерение гастрин в крови.

Гистологическое исследование эндоскопических биопсийных образцов выступающей складки у собак с гастриномой часто дает относительно нормальные результаты, предполагающие причиной складчатого увеличения гипертрофию подслизистого или мышечного слоя. Необходимо также учесть возможность опухолевой инфильтрации складки и доброкачественной гипертрофической пилорогастропатии, поскольку их часто упускают из виду при эндоскопической биопсии. Для дальнейшего определения этих интрамуральных поражений необходимы ультразвуковая эхография, контрастная рентгенография или диагностика путем хирургического вмешательства.

У собак с гастриномой нечасто проводились измерения желудочного pH или кислотной секреции, но в случаях проведения этого вида диагностики полученные данные указывали на гиперсекрецию кислоты. Измерение собранного эндоскопическим путем нестимулированного желудочного сока показало низкий pH во всех четырех случаях, где оно проводилось (pH = 1,0; 1,0; 1,5; 0,99), и соответствовало увеличенной базальной и стимулированной кислотной секреции (у двоих из двух собак). Поэтому при выявлении повышенной секреции желудочного сока можно порекомендовать измерение pH. Низкий показатель желудочного pH и увеличенный гастрин позволяют исключить ахлоргидрию как причину гипергастринемии.

Ультразвуковая эхография

Первичные гастриномы в поджелудочной железе почти всегда неопределимы вследствие небольшого размера, однако можно выявить метастазы в региональные лимфоузлы или печень. Ультразвуковая эхография также дает объективную информацию о толщине желудочной стенки и крупных язвах.

Измерение содержания гастрин в крови

Наиболее полезным скрининг-тестом для гастриномы является, по всей видимости, измерение уровня гастрин в крови; это выполняется при помощи специальных радиоиммунологических наборов. Образцы крови, собранные натощак, помещают в этилендиаминтетрауксусную кислоту, отделяют плазму, замораживают ее и хранят в таком виде. Концентрации гастрин у собак с гастриномой бывают в 3–10 раз выше нормы. Концентрация гастрин натощак ($\pm$ SD), определявшаяся у 18 здоровых собак в университете штата Огайо, составила $43,4 \pm 15,5$ пг/мл*. Концентрации гастрин у пяти собак с гастриномой, определенные в той же лаборатории, колебались от 101 до 2550 пк/мл. У людей уровень гастрин больше 1000 пк/мл считается диагностическим для гастриномы. При менее заметном повышении концентраций гастрин необходимо исключить другие причины гипергастринемии и провести провокационное тестирование с целью подтверждения гастриномы. Другими причинами гипергастринемии могут быть анализ, взятый после принятия пищи, почечная недостаточность, ахлоргидрия (первичная либо вторичная к омпепразолу), энтеропатия басаенджи и, возможно, непроходимость желудочного выходного отверстия, G-клеточная гиперплазия, сохраненный антрум, заболевание печени и *Helicobacter*-инфекция.

Провокационное тестирование

Определение гастрин в крови через 0, 2, 5, 10, и 20 минут после секретина (2/4 ЕД/кг в/в) может оказать помощь в подтверждении гастриномы при нормальном или слегка повышенном уровне гастрин натощак. Увеличение гастрин более чем на 200 пк/мл или увеличение его вдвое по сравнению с базальными уровнями в пределах первых нескольких минут у людей считается положительным результатом теста. Этот тест выполнялся лишь у трех собак с гастриномой, у двоих из которых гастрин увеличился больше чем в два раза и у одной наблюдалось увеличение в 1,4 раза. Синдром, сходный с гастриномой, был обнаружен у собаки с панкреатической полипептидной и инсулино-секреторной опухолью. У нее наблюдалась транзиторная гипергастринемия натощак (687 пк/мл), однако, нормальные секретно-стимулируемые концентрации гастрин. В качестве скрининг-теста для гастриномы рекомендовалось также выделение гастрин в ответ на внутривенное капельное вливание кальция; однако, инфузия кальция потенциально более рискованна, чем стимуляция секретина, являющаяся предпочтительным провокационным тестированием у людей с подозрением на гастриному.

* Доктор Т. O'Doriso отделение эндокринологии, университет штата Огайо, Doan Hall, 410 W. Ave., Columbus OH 43210.

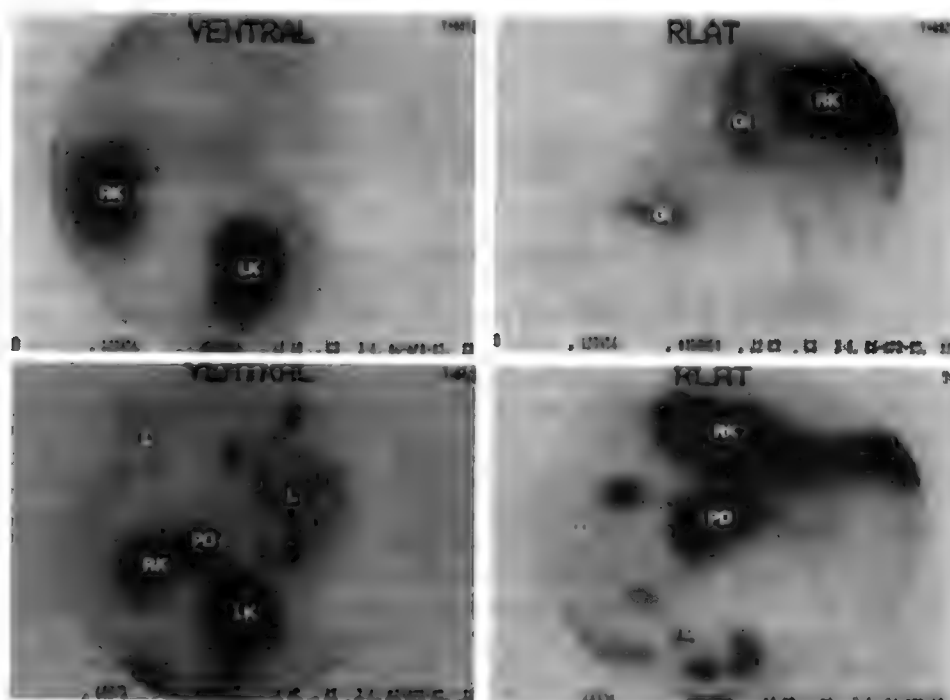


Рис. 1. Пентетреотидная скintiграфия здоровой собаки и собаки с гастриномой. Множественные области включения в средне-вентральном участке брюшной полости у собаки с гастриномой (второй ряд), всегда отсутствующие у здоровой контрольной собаки (первый ряд), считались совпадающими с печенью (L), поджелудочной железой/двенадцатиперстной кишкой (PD) и, возможно, селезенкой (второй ряд). Положительные скintiграфические изображения совпадали с соматостатиновым связыванием рецепторами на опухолевой ткани, что впоследствии было подтверждено ауторадиографией *in vitro*. (Взято из Altschul M, Simpson KW, Dykes NL et al. Evaluation of somatostatin analogues for the detection and treatment of gastrinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 38:286, 1997, печатается с разрешения)

Локализация опухоли

Поиск гастрин-продуцирующей опухоли обычно начинают на основании высокой сывороточной концентрации гастрина и эндоскопических признаков, вызывающих подозрение на гастриному.

Неинвазивная локализация

Локализация метастазы до оперативного вмешательства может предотвратить лапаротомию в пользу медикаментозного лечения. Нехирургическая локализация гастрином у людей до недавнего времени была основана на ультразвуковой эхографии (обычной и эндоскопической), методах компьютерной томографии и магнитного резонанса, причем этими техниками не определяют гастриномы размером меньше 1–2 см и вполне могут пропускать метастазы. Разработка неинвазивной техники с использованием помеченных радиоактивным изотопом соматостатиновых аналогов (индий-111 – октреотид или – пентетротид), связывающихся с расположенными на опухоли рецепторами, заметно облегчила локализацию гастрином и их метастаз у людей, а также сделала возможной идентификацию метастатической гастриномы у собак (рис. 1). Положительные скintiграфические снимки совпадают с соматостатиновым связыванием рецепторов на опухоли и предполагают возможность терапевтической реакции на соматостатин.

Интраоперативная локализация

В отличие от людей, у которых двенадцатиперстная кишка была признана наиболее распространенным местоположением гастрином (до 77% случаев), гастриномы у собак исключительно панкреатического происхождения, причем большинством опухолей локализованы в правой петле или теле. В одном из недавно описанных случаев опухоль была обнаружена не в поджелудочной железе, а

в печени, что говорит в пользу непанкреатического происхождения гастрином у собак. Если опухоль не видна при хирургической локализации с использованием ультразвука, общая пальпация и исследование перипанкреатической области могут помочь распознаванию.

Гистопатологическое подтверждение

Иммуноцитохимическое подтверждение подозреваемых гастрином выполняется при помощи антисывороток гастрина, промышленно выпускаемых многими исследовательскими учреждениями. Анализ гастрина после экстрагирования из опухоли и электронная микроскопическая диагностика секреторных гранул также могут использоваться для подтверждения диагноза, но являются более специализированными процедурами.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение пациентов с гастриномой направлено на резекцию опухоли, если это возможно, и снижение избыточной гормональной секреции, вызывающей клинический синдром ЖК-язвы и абдоминальную боль.

Хирургическое иссечение

Операция была до недавнего времени единственным надежным методом распознавания или подтверждения гастриномы у собак, и к ней часто прибегают для удаления локализованных гастрином, устранения опухоли и удаления метастаз. Последние часто присутствуют к моменту обращения и обычно встречаются в региональных лимфатических узлах и печени. Резекция правой панкреатической доли показана собакам с подозреваемой, но не локализованной гастриномой. Тем не менее до того, как делать слепую панкреатическую резекцию, следует выполнить интраоперативную панкреатическую ультразвуковую эхографию и тщательную диагностику двенадца-

Таблица 3. Терапевтические средства, используемые для лечения гастриномы у собак

Название препарата (торговое)	Предположительная дозировка для собак с гастриномой
Омепразол (Прилосек)	0,7 мг/кг веса перорально 2 раза в день
Фамотидин (Пепсид)	0,5–1,0 мг/кг веса перорально 2 раза в день
Сукральфат (Карафат)	0,5–1,0 г перорально 3 раза в день
Октреотид (Сандостатин)	2–16 мг/кг подкожно 3 раза в день

типерстной кишки и перипанкреатической области. Собаки, подвергнувшиеся хирургическому вмешательству для подтверждения или удаления подозреваемой гастриномы, должны при возможности пройти до- и послеоперационную антисекреторную терапию омепразолом (см. далее), а также соответствующую инфузионную терапию для сведения к минимуму риска ЖК-язвы и перфорации. После операции собаки должны проходить такое же послеоперативное лечение, как и пациенты с острым панкреатитом: ничего через рот, введение жидкостей, тщательное наблюдение. Этим пациентам также может быть показано введение соматостатинового аналога октреотида, вследствие его положительного воздействия на секрецию гастрина и желудочной кислоты, а также при экспериментальных исследованиях панкреатита у собак.

Медикаментозное лечение

Первоначальное лечение состоит из инфузионной и электролитной терапии для коррекции аномалий, связанных со рвотой. Гиперсекреция желудочной кислоты и ее потеря при рвоте с большей вероятностью, чем ЖК-непроницаемость, может вызывать метаболический алкалоз, наблюдаемый у некоторых пациентов, и лечится NaCl (0,9%), дополненным KCl, вводимым с такой скоростью и в таком количестве, которое позволит осуществить коррекцию гиповолемии или дегидратации, продолжающихся потерь, а также будет отвечать потребностям организма. Симптоматическое лечение пациентов с подозреваемой ЖК-язвой желудочными антисекреторными препаратами (обычно антагонистами H_2) и препаратами, защищающими слизистую оболочку (например, сукральфатом), обычно начинается до точной диагностики гастриномы (таблица 3). Блокада кислотной секреции антисекреторными средствами также может помочь ограничить метаболический алкалоз, связанный со рвотой. Ингибитор H^+/K^+ аденозина трифосфатазы омепразол (таблица 3), или двойные дозы антагониста H_2 (например, фамотидина), следует назначать собакам с эндоскопическими признаками гастриномы (перед началом антисекреторной терапии проводят анализ крови на гастрин), а также животным с подтвержденной или подозреваемой гастриномой, проходящим медикаментозное лечение или подвергшимся хирургическому вмешательству. Обязательно раннее лечение, поскольку многие собаки с гастриномой умерли в результате осложнений, связанных с гиперхлоргидрией, таких как дуоденальная или желудочная перфорация. У собаки с метастатической гастриномой использовался омепразол в сочетании с фамотидином, октреотидом и сукральфатом, что дало ей возможность прожить 14 месяцев. Хозяева некоторых животных не могут себе позволить омепразол из-за его

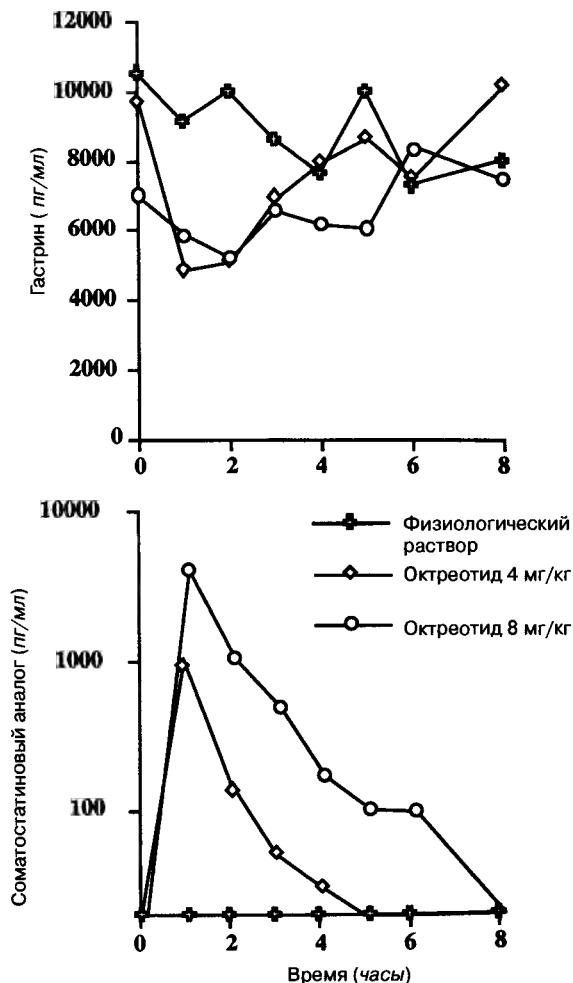


Рис. 2. Концентрации гастрина и соматостатина в плазме после подкожного введения октреотида (4 и 8 мг/кг) или физиологического раствора. (Взято из Altschul M, Simpson KW, Dykes NL et al. Evaluation of somatostatin analogues for the detection and treatment of gastrinoma in a dog. Journal of Small Animal Practice 38:286, 1997, печатается с разрешения.)

дороговизны. У таких пациентов контроль за секрецией желудочной кислоты можно попытаться осуществить двойными (или еще более высокими) дозами антагонистов H_2 .

Соматостатиновый аналог длительного действия октреотид оказался эффективен у людей с гастриномой. Октреотид связывается с соматостатиновыми рецепторами на опухоли и уменьшает выделение гастрина. Октреотид также прямым образом уменьшает секрецию желудочной кислоты как реакция на гастрин и другие средства, усиливающие секрецию. Оценивалось действие октреотида в сочетании с антагонистом H_2 , или омепразолом, или с обоими препаратами, а также с сукральфатом у двух собак с метастатической гастриномой. У одной собаки доза 10–20 мг п/к 3 раза в день вызвала хорошие клинические результаты, и пациент смог прожить 10 месяцев. При отмене октреотида наблюдался рецидив. У другой собаки увеличиваемые дозы октреотида (2, 4, 8, 16 мг/кг п/к 2–3

раза в день; рис. 2) приводили к транзиторному уменьшению содержания гастрина в плазме, а в результате комбинированной терапии язва желудка и складчатая гипертрофия разрешились через 5,5 месяца после начала лечения, и пациент прожил еще 14 месяцев. Относительная продолжительность жизни этих двух собак при использовании сочетания антацидов и соматостатина кажется значительным успехом по сравнению с предыдущими случаями, когда смерть происходила через 5 месяцев после постановки диагноза.

У некоторых собак с гастриномой бывает диарея вследствие разрушения панкреатических энзимов чрезмерной секрецией кислоты. Диагностика вторичной экзокринной панкреатической недостаточности у этих собак требует проведения пробы на протеолитическую активность кала, а не измерения трипсиноподобной иммунореактивности крови, так как вторичная экзокринная панкреатическая недостаточность вызывается разрушением энзимов, а не панкреатической атрофией. В этих случаях может быть эффективным контроль гиперхлоргидрии посредством омепразола или антагониста H_2 , которые ограничивают инактивацию энзимов.

ПРОГНОЗ

Отдаленный прогноз для гастриномы плохой, поскольку ко времени постановки диагноза у пациентов обычно бывают метастазы. Многие собаки с гастриномой умирают до назначения лечения или окончательной диагностики. Повышенная бдительность в отношении гастриномы и ранняя диагностика посредством эндоскопии, анализа на гастрин и локализации опухоли, а также резекция должны увеличить продолжительность жизни. Раннее интенсивное лечение редуцирующими кислотность средствами, особенно омепразолом, а также кислотно- и гастриноредуцирующими препаратами, такие как октреотид, также могут продлить жизнь пациенту.

Литература

- Altschul M, Simpson KW, Dykes NL, et al: Evaluation of somatostatin analogues for the detection and treatment of gastrinoma in a dog. *J Small Anim Pract* 38:286, 1997. *A report describing the presence of somatostatin receptors on gas-trinomas in dogs and the use of somatostatin analogues to detect and treat a dog with gastrinoma.*
- Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, et al: Somatostatin receptor scintigraphy: Its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. *Ann Intern Med* 125:26, 1996. *A report detailing the superiority of somatostatin receptor scintigraphy over ultrasound, magnetic resonance imaging, and computed tomography for the detection of gastrinoma in humans.*
- Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, et al: Octreotide. *N Engl J Med* 334:246, 1996. A detailed overview of the actions and applications of octreotide.
- Lothrop CD: Medical treatment of neuroendocrine tumors of the gastroentero-pancreatic system with somatostatin. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 1020. *An overview of the utility of somatostatin in the treatment of insulinoma and gastrinoma in dogs.*
- Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, et al: Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 17:468, 1993. *A report outlining strategies to control acid secretion in humans with gastrinoma.*
- Orloff SL, Debas HT: Advances in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Surg Clin North Am* 75:511, 1995. *A recent review of the management of humans with Zollinger-Ellison syndrome.*
- Zerbe CA: Islet cell tumors secreting insulin, pancreatic polypeptide, gastrin or glucagon. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia, WB Saunders, 1992, p 368. *A detailed review with information on the prevalence of clinical findings in dogs and cats with gastrinoma.*
- Zerbe CA, Washabau RJ: Gastrointestinal endocrine disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 1593. *A thoroughly referenced review of gastrinomas in dogs and cats.*

Неоплазия желудочно-кишечного тракта

Майкл Л. Мэгни

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта относительно редко встречаются у домашних животных, составляя приблизительно 2% от всех опухолей. Тем не менее желудочно-кишечные (ЖК) опухоли часто приводят к летальному исходу, вследствие стадии прогрессирования ко времени диагностики и чрезвычайно высокой скорости образования метастазов. У кошек лишь 5% опухолей ЖКТ являются доброкачественными, в то время как у собак этот показатель составляет приблизительно 35%. Аденокарциномы на сегодняшний день можно назвать наиболее часто диагностируемыми ЖК злокачественными новообразованиями как у собак (71% от всех ЖК злокачественных опухолей), так и среди кошек (58%);

лимфосаркома занимает второе по распространенности место у обоих видов (10% от всех ЖК злокачественных опухолей у собак и 21% у кошек). Хотя неоплазия может встречаться в любой анатомической области ЖКТ, кишечные опухоли наиболее распространены по сравнению с желудочными. Большинство животных с неоплазией ЖКТ — среднего возраста (7–10 лет). У собак замечена половая предрасположенность к аденокарциноме и лимфосаркоме. Среди большого числа случаев 60% аденокарцином и 70% лимфосарком было у самцов; однако в том же самом исследовании не удалось выявить сколь-нибудь заметных половых предрасположенностей для кошек.

У животных с неоплазией ЖКТ в анамнезе обычно бывает глубокая и хроническая дисфункция ЖКТ. Кли-

нические признаки включают рвоту, рвоту и дефекацию с кровью, мелену, тенезмы или дисхезию, потерю веса, вялость, а у некоторых животных наблюдается отечность вследствие развития энтеропатии с потерей белка. Клинические показатели отчасти связаны частично с локализацией и степенью поражения того или другого органа. Тем не менее у некоторых животных клинические симптомы сразу же приобретают острый характер, имитирующий ЖК-непроходимость вследствие попадания инородного тела, инвагинации или другого ЖК-нарушения. В отдельных случаях обнаруживается абдоминальная боль, спонтанная или вызванная пальпацией. Может происходить перфорация новообразований ЖКТ, приводящая к септическому перитониту и быстрому ухудшению клинического статуса; перфорация также может случиться во время эндоскопического исследования животных с злокачественными опухолями желудка. При физическом осмотре обнаруживают разные аномалии, включая кахексию, пальпируемое абдоминальное образование или образования, диффузное утолщение кишечника, гепатомегалию, спленомегалию, региональную или генерализованную лимфаденопатию, подкожный отек, абдоминальную боль и анемию слизистых оболочек. Следует провести осторожную, но тщательную абдоминальную и ректальную пальпацию, с целью определения неровностей поверхности слизистой или опухолей.

Диагностическая оценка животного с подозреваемой неоплазией ЖКТ включает обычные гематологические и биохимические анализы, простое и бариевое рентгенографическое исследование, ультразвуковое исследование брюшной полости, эндоскопию и хирургическую лапаротомию. Гематологические аномалии могут указывать на хроническую кровопотерю через ЖКТ и характеризуются микроцитарной, гипохромной анемией; иногда у животных с лимфосаркомой ЖКТ может наблюдаться периферическая лейкопения. Несмотря на то, что у любого пациента с неоплазией ЖКТ можно обнаружить повышенное число лейкоцитов, лейкоцитоз со значительным сдвигом влево увеличивает подозрение на перфорацию и перитонит. В числе наиболее распространенных биохимических аномалий пангипопротеинемия, вследствие энтеропатии с потерей белка, и повышение печеночных ферментов вследствие метастатического поражения печени. Рентгенографическое исследование брюшной полости может не показать каких-либо патологий или выявить признаки ЖК-непроходимости или обструкции, абдоминального выпота, органомегалии, лимфаденопатии или явной опухоли. Следует выполнить рентгенографическое исследование грудной клетки с целью выявления метастазов, хотя при первой диагностике редко можно получить рентгенографические признаки образования метастазов в легких. Обычно животным с подозрением на опухолевый процесс проводят ультразвуковое исследование брюшной полости, являющееся вспомогательным средством при исключении других заболеваний. Ультразвуковое исследование облегчает определение утолщения желудочной или кишечной стенки, либо новообразования, и позволяет получить образцы пункционной биопсии для направления их на цитологический анализ. Желудочно-кишечная эндоскопия является важной помощью в диагностике новообразований, облегчая доступ к ним. Это относится к

желудочным, дуоденальным, колоректальным и, возможно, илеальным опухолям. У небольшого числа пациентов абдоминальное компьютерное томографическое (КТ) сканирование оказалось полезным для предоперационной диагностики. К лапаротомии как диагностическому средству обычно прибегают в тех случаях, когда менее инвазивные процедуры не могут диагностировать заболевание или определить его стадию. Следует планировать хирургическое вмешательство как с диагностической, так и с лечебной целью, то есть чтобы получить образцы для биопсии и предвидеть резекцию кишечника или опухоли.

НЕОПЛАЗИЯ ЖЕЛУДКА

Аденокарцинома составляет приблизительно три четверти злокачественных образований желудка, диагностируемых у собак, однако является очень редкой для кошек. Аномалии при простом и положительно-контрастном рентгенографическом исследовании, совпадающие с аденокарциномой желудка, включают утолщение стенки желудка, аномальную структуру складок, интралюминальную опухоль, неправильное заполнение и запоздалое желудочное опорожнение. УЗИ обычно выявляет сходные признаки, и с практической целью ему часто отдают предпочтение, по сравнению с контрастной рентгенографией, в клинической практике. УЗИ помогает в выявлении внутриабдоминального метастатического заболевания (хотя точность и специфичность во многом зависят от специалиста, проводящего процедуру), а также в направленной тонкоигольной или аспирационной биопсии очагов поражения. Эта диагностическая процедура является минимально инвазивной по сравнению с лапаротомией. Гастроскопия часто выявляет большое, изъязвленное, уплотненное новообразование антрально-пилорической области или малой кривизны желудка, удержание в желудке пищи или жидкости, а также измененный внешний вид складок. Хотя эндоскопия позволяет собрать тканевые биопсийные образцы, у некоторых пациентов подтверждающая гистологическая диагностика может быть довольно трудной, если патология выявляет только некроз, воспаление или фиброплазию. Таким животным для подтверждения диагноза требуется лапаротомия, которая также может определить стадию и оказать лечебное воздействие. При попытках хирургической коррекции желудочной аденокарциномы обычно необходима частичная, субтотальная или полная гастрэктомия вместе с гастродуоденостомией или гастроеюностомией, все эти виды оперативного вмешательства связаны со значительной смертностью. К сожалению, у животных с аденокарциномой часто обнаруживают метастазы; в исследовании 26 желудочных аденокарцином (по личному наблюдению), во время операции образование метастазов было обнаружено в региональных лимфатических узлах у 95% и в печени у 85% животных; в дополнение к этому, большинство животных или погибли, или были эвтаназированы в пределах 6 месяцев после диагностики. Несмотря на эти данные, хирургическая резекция может оказать паллиативное действие у отдельных животных с локализованным заболеванием, а также может вылечить животных с другими формами неоплазии (см. ниже). Известно, что люди, получавшие вспомогательную химиотерапию при желу-

дочной аденокарциноме, могли жить еще 5 лет; однако в ветеринарии неизвестны случаи эффективной химиотерапии при аденокарциноме. В упоминавшемся ранее неопубликованном исследовании (*Magne*) лейомиосаркома была вторым по распространенности злокачественным новообразованием желудка, представленным для пробного хирургического вмешательства (42% всех операций). Хотя клиническая симптоматика и поведение опухоли не отличались от аденосаркомы, у 55% этих животных во время операции возникало профузное желудочное кровотечение, требовавшее однократной или многократных гемотрансфузий.

Лейомиома гладкой мускулатуры является наиболее распространенной доброкачественной неоплазией желудка у собак и обычно наблюдается в стареющем возрасте. Эти опухоли растут медленно, часто являются ножкообразными, и обычно вызывают симптомы желудочной обструкции вследствие эффекта присутствия опухолевой массы. Поскольку опухоли имеют ножку, хирургическое иссечение бывает относительно легким и часто излечивающим. Аденоматозные полипы также находятся в числе относительно распространенных доброкачественных поражений желудка. Полипы могут вызывать клинические симптомы непроходимости выходного отверстия, измененного желудочного опорожнения, или (редко) язвы слизистой оболочки. В этих случаях обычно предпочитают хирургическое иссечение эндоскопическим методом или с помощью лапаротомии, что оказывает исцеляющий эффект. У некоторых животных со множественными желудочными аденоматозными полипами иссечение может быть сложной задачей. Случаев злокачественного перерождения аденоматозных полипов желудка у собак не описано.

НЕОПЛАЗИЯ КИШЕЧНИКА

Аденокарцинома кишечника является еще одним из часто встречающихся ЖК злокачественных опухолей, представляя приблизительно 50% ЖК-неоплазий у кошек и 25% у собак. Хотя аденокарциному можно обнаружить в любой области кишечника, прямая кишка у собак и тонкая кишка или подвздошная кишка у кошек предрасполагают к ее образованию. Несколько исследований предположили существование не только половой предрасположенности для самцов, но также возможную породную склонность у боксеров, немецких овчарок, колли и сиамских кошек. Аденокарцинома обычно происходит в виде кольцевидного изменения кишечной стенки, ведущего к стенозу и в конечном итоге к обструкции, хотя могут также наблюдаться и полиповидные, но не имеющие ножки формы, что более распространено в ободочной или прямой кишке собаки. Иногда диагностируется диффузный, инфильтративный ее вариант. Положительно-контрастные рентгенографические исследования или ультразвуковое изображение являются наиболее полезными с диагностической точки зрения у пациентов с небольшими кишечными опухолями, в то время как при крупных кишечных опухолях большое значение имеют колоноскопия с целью визуализации и биопсия. Предпочитается хирургическое вмешательство путем лапаротомии. При неоплазии тонкого кишечника это может быть показано как с диагностической, так и с терапевтической целью. Иногда можно получить доступ к опухолям прямой

кишки с использованием техники проталкивания или пролабирования.

Аденокарциномы тонкого или толстого отделов кишечника также являются высоко метастатическими новообразованиями; несколько исследований указывают частоту образования метастазов от 60% до 70%, обычно в региональных лимфатических узлах, печени, легких и брюшине. Несмотря на метастазы, у некоторых животных после хирургической резекции может следовать значительный бессимптомный период времени. В одном описании 23 кошек с аденокарциномой тонкого кишечника, проходивших лечение посредством хирургической резекции и анастомоза, наблюдалось интересное двойное распределение выживаемости. Примерно 50% кошек или умерли, или были эвтаназированы в пределах 2 недель после операции, тогда как у оставшихся средняя продолжительность жизни составила 15 месяцев. Пятеро кошек с метастазами в региональные лимфоузлы прожили в среднем 12 месяцев. Вспомогательная послеоперационная химиотерапия не оказывала значимой пользы для животных с аденокарциномой кишечника, однако интраоперационная и внешняя лучевая терапия дала некоторые ободряющие результаты у собак с новообразованиями прямой кишки.

Аденоматозные полипы встречаются в прямой кишке у собак и часто бывают связаны с тенезмами, дефекацией с кровью, пролапсом прямой кишки или опухолями. Хирургическое иссечение путем проталкивания или эндоскопическим методом в этом случае снова является предпочтительным и потенциально исцеляющим; однако, могут случаться рецидивы, если во время операции не удастся иссечь ткань до здорового слоя. Несмотря на высокую частоту злокачественного перерождения колоректальных полипов у людей, у собак это бывает редко — известен только один случай, описанный в ветеринарной практике.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНАЯ ЛИМФОСАРКОМА

Желудочно-кишечный тракт представляет собой наиболее распространенную область экстра nodальной лимфосаркомы (LSA) как у собак, так и у кошек. ЖК LSA могут встречаться как очаговое, многоочаговое или диффузное заболевание; однако, у собак LSA чаще всего бывает многоочаговой или диффузной и составляет приблизительно 10% от всех ЖК злокачественных образований у этого вида. Хотя средний возраст к моменту диагностики приблизительно 7 лет, заболевание встречается как у очень молодых, так и у очень старых собак. Как в случае с другими ЖК-неоплазмами, существует половая предрасположенность с преобладающим заболеванием кобелей; однако нет информации о породной предрасположенности. При ЖК LSA часто бывает гипопротенемия вследствие энтеропатии с потерей белка более чем у половины больных. Диагностические исследования, помогающие определить ЖК LSA, по сути дела, те же самые, что и при других ЖК-новообразованиях. Рентгенографические или ультразвуковые исследования могут обнаружить утолщение кишечной стенки вследствие неопластической инфильтрации, очаговые массы, дефекты заполнения или кишечную непроходимость. Для LSA, в отличие от других злокачественных ЖК-поражений, диагностическими являются значи-

тельная гепатомегалия, спленомегалия или висцеральная лимфаденопатия, выявляемые во время этих обследований. Ультразвуковая картина поражений печени и селезенки при LSA обычно описывается их гипоехогенностью или присутствием яркого центра в органе. Пункции под контролем ультразвука или биопсии органов брюшной полости, включая непосредственно ЖКТ, часто бывает достаточно для установления диагноза ЖК LSA. Дальнейшие исследования, такие как эндоскопия или лапаротомия, могут позволить более глубокую биопсию и определение стадии заболевания в некоторых случаях. Из-за ограниченного размера тканевых образцов, получаемых посредством эндоскопии, при этой процедуре могут возникать значительные диагностические ошибки. Кроме того, гистопатология выявляет, что большинство поражений при ЖК LSA сходны с неопухолевыми лимфоидными клеточными инфильтратами, и гистологическая дифференциация между тяжелым неопухолевым лимфоидным инфильтратом, то есть «воспалительным кишечным заболеванием», и LSA может в некоторых случаях быть трудной. С дальнейшим развитием сложной технологии клеточных меток точная диагностика ЖК LSA может быть упрощена. Как при других злокачественных ЖК-заболеваниях, некоторым пациентам может потребоваться диагностическая лапаротомия, а для животных с очаговой формой операция может также принести пользу в качестве лечения или паллиативного средства. Из-за типично многоочагового или диффузного характера ЖК LSA у собак, обычно в качестве окончательного лечения рекомендуется комбинированная химиотерапия. Несмотря на нехватку данных в литературе относительно эффективности комбинированной химиотерапии, в некоторых случаях описаны продолжительные периоды ремиссии.

У кошек ЖК LSA представляет 20% всех злокачественных образований ЖКТ и приблизительно 15% всех случаев LSA у этого вида. Хотя большинство кошек с другими формами (мультицентрическая, тимусная) LSA дают положительные результаты на вирус лейкемии кошек, только до четверти кошек с ЖК LSA бывают поражены ретровирусом лейкемии. У кошек обычно встречаются единичные или диффузные поражения, возможно вовлечение почечной ткани. Единичные поражения могут развиваться в любой области ЖКТ, с вовлечением брыжеечного лимфатического узла или без его поражения. В отличие от этого, диффузная или многоочаговая форма обычно сопровождается вовлечением лимфатического узла, а также возможно неопластическое инфильтрация печени или селезенки. Диагностические методы и ограничения у кошек с LSA аналогичны тем, которые упоминались ранее в связи с LSA, возникающими у собак. Определение стадии ЖК LSA у кошек с использованием системы мировой организации здравоохранения может быть ошибочным, поскольку все формы экстра nodальной LSA, включая ЖК, классифицируются как стадия V и, таким образом, гарантируют неблагоприятный прогноз, хотя на самом деле единичные ЖК LSA у кошек могут быть со значительно лучшим прогнозом, чем диффузные формы. В ветеринарной литературе мало информации о терапевтической реакции на комбинированную химиотерапию, и результаты трудно интерпретировать,

поскольку в статистических анализах часто упоминаются вместе разные анатомические формы и протоколы лечения. Даже при интенсивной химиотерапии периоды ремиссии при диффузной ЖК LSA в среднем продолжают примерно 6 месяцев или менее; тогда как у пациентов с единичными поражениями при ЖК LSA после хирургической резекцией симптомы или само заболевание могут исчезать на значительно более долгие периоды. Несмотря на скудость информации по результатам нехирургического химиотерапевтического лечения единичной ЖК LSA у кошек, эпизодические свидетельства говорят о достижении благоприятных эффектов и продолжительных периодов ремиссии. Многие придерживаются мнения, что LSA у всех пациентов должна считаться системным заболеванием, и, таким образом, химиотерапию всегда следует назначать в качестве вспомогательного лечения, даже при отсутствии объективных признаков заболевания за пределами очага. Существует одно интересное наблюдение, достойное упоминания здесь, — у людей единичная LSA желудка («мальтома») регрессирует при лечении сопутствующей инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*.

Литература

- Brodey RS: Alimentary tract neoplasms in the cat: A clinicopathologic survey of 46 cases. *Am J Vet Res* 27:74, 1966. *A review of various GI neoplasms in cats.*
- Grooters AM, Johnson SE: Canine gastric leiomyoma. *Compend Contin Educ Small Anim Pract* 17:1485, 1995. *Details the clinical presentation and treatment results in dogs with gastric leiomyomas.*
- Kaser-Hotz B, Hauser B, Arnold P: Ultrasonographic findings in canine gastric neoplasia in 13 patients. *Vet Radiol Ultrasound* 37:51, 1996. *Use of ultrasound as a diagnostic imaging technique with gastric tumors.*
- Kosovsky JE, Matthiesen DT, Patnaik AK: Small intestinal adenocarcinoma in cats: 32 cases (1978-1985). *JAVMA* 192:233, 1988. *Review of clinical signs and treatment outcome in feline intestinal adenocarcinoma.*
- Mahony OM, Moore AS, Cotter SM, et al: Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *JAVMA* 207:1593, 1995. *Review of clinical presentation and treatment results of feline GI LSA.*
- Patnaik AK, Hurvitz AI, Johnson GF: Canine gastric adenocarcinoma. *Vet Pathol* 15:600, 1978. *The pathology of gastric carcinomas in dogs.*
- Patnaik AK, Hurvitz AI, Johnson GF: Canine gastrointestinal neoplasms. *Vet Pathol* 14:547, 1977. *Pathology of various GI malignancies in dogs.*
- Patnaik AK, Liu S-H, Johnson GF: Feline intestinal adenocarcinoma: A clinicopathologic study of 22 cases. *Vet Pathol* 13:1, 1976. *Clinical and pathological characteristics of feline intestinal adenocarcinoma.*
- Penninck DG, Nyland TG, Kerr LY, et al: Ultrasonographic evaluation of gastrointestinal diseases in small animals. *Vet Radiol* 31:134, 1990. *Original article describing the use of ultrasound in the diagnosis of GI diseases, including neoplasia.*
- Priester WA: The occurrence of tumors in domestic animals. *Natl Cancer Inst Monogr* 54:1, 1980. *A cataloging of all tumors occurring in domestic animals.*
- Theilen GH, Madewell BR: Tumors of the digestive tract. In: Theilen GH, Madewell BR, eds: *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1979, pp 307-331. *Textbook review chapter on GI neoplasia.*
- Twedt DC, Magne ML: Diseases of the stomach. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 1289-1322. *Textbook review chapter on gastric diseases, including neoplasia.*

Неонатальная диарея у щенков и котят

Джонни Д. Хоскинс

Неонатальная диарея обычно встречается у всех пород собак и кошек от самого рождения до молодого возраста в ответ на повреждение слизистой оболочки тонкого или толстого кишечника, или сочетанного повреждения тонкого и толстого кишечника. В этом возрасте диарея может также быть вторичной и возникать на фоне многих других заболеваний. Диарея обычно начинается внезапно, и ее характер различается от временной и самокупирующейся до молниеносной и бурной. Рассмотрение анамнеза животного, физический осмотр и особенности стула — частота, объем, консистенция, цвет, запах и состав — могут помочь локализовать диарею в тонком или толстом кишечнике, а также помочь в поиске причин и выборе лечения (см. таблицу 1). Хотя неонатальную диарею может вызвать множество разных причин, наиболее распространенные первичные заболевания проистекают из диетических проблем, инфекционных возбудителей и эндопаразитов.

ПРИЧИНЫ

Диарея, связанная с врожденными нарушениями. Врожденные нарушения кишечника, потенциально способствующие неонатальной диарее, редко встречаются у новорожденных, вероятно, потому что большинство этих животных умирают при рождении или «увядают» в младенчестве. Описанные врожденные нарушения включают атрезию кишечного сегмента и удвоение кишечного сегмента. Эти нарушения у новорожденного щенка или котенка обычно являются несовместимыми с жизнью, если не предпринята хирургическая коррекция.

Диарея, связанная с кормлением. Успешное выращивание лишенных матери щенков и котят подсосного возраста требует обеспечения им подходящей среды; правильного количества и качества питательных элементов на разных стадиях роста; регулярного режима кормления, сна, ухода и физической активности; а также раздражителей, провоцирующих мочеиспускание и дефекацию на протяжении первых трех недель жизни. Кормление лишенных матери щенков и котят, все еще требующих молока, может быть довольно трудной задачей. Молоко матери всегда является идеальным питанием для подсосных щенят и котят, однако различные модификации домашних и выпускаемых промышленным способом молочных смесей, имитирующих материнское молоко, пользуются большим успехом.

Промышленно выпускаемые смеси, заменяющие молоко, предназначенные специально для кормления подсосных щенков и котят, обычно предпочтительнее, поскольку они по своему составу приближены к материнскому молоку. Количество молочной смеси, требуемое на каждый день, определяется индивидуальными потребностями щенка или котенка (обычно в течение первых 3 месяцев жизни ежедневно дается 22–26 мл смеси на 100 г тела), и кормления проводятся в равных пропорциях три–четыре раза в день. Количество заменяющей молоко смеси увеличивается соответственно возра-

станию веса щенка или котенка и хорошей реакции на питание. За первые 5 месяцев жизни щенки должны прибавлять 1–2 г в день на фунт (2–4 г в день на кг) ожидаемого взрослого веса. При рождении котенок должен весить от 80–140 г (большинство весит около 100–120 г) и прибавлять по 50–100 г еженедельно. После каждого кормления живот должен быть увеличен, но не перерастяжен. При первом кормлении молочной смесью следует давать меньше предписанного количества. Затем количество постепенно увеличивается до рекомендованного ко второму или третьему дню.

Самой распространенной причиной развития неонатальной диареи, связанной с кормлением, у щенков или котят, вскармливаемых материнским молоком, является перекорм, то есть слишком частое кормление или принятие слишком большого количества материнского молока за одно кормление. Самые распространенные причины для развития неонатальной диареи, связанной с кормлением, у щенков или котят, лишенных матерей, заключаются в кормлении плохо сбалансированной смесью, в кормлении неправильно приготовленной смесью, в добавлении неправильного количества воды (что изменяет ее жидкостно–твердое соотношение) и в перекорме смесью. Приготавливая купленную смесь, всегда следуйте предписаниям правильного приготовления, указанным изготовителем на этикетке, и всегда держите все оснащение для питания в полной чистоте. Приготовленную смесь лучше хранить в холодильнике при температуре 4 °C. Самый легкий и безопасный способ кормления щенков и котят смесью — это кормление из бутылочки с соской или через трубку. Вскормливаемые матерью и лишенные матери щенки или котята должны начинать пробовать корм для взрослых животных в возрасте 3 и 4 недель соответственно. Как только они начали удовлетворительно есть из миски, постепенно уменьшайте количество смеси до тех пор, пока они не будут получать специализированное питание для роста 3 раза в день. Не следует полностью прекращать кормление смесью или материнским молоком до возраста 6 недель или старше.

Другая причина, способствующая неонатальной диарее, заключается в недостаточном питании. Недокормливание, сопровождаемое диареей, обычно наблюдается в тех случаях, когда выживание щенков или котят полностью зависит от их матери. Вскормливаемые материнским молоком щенки и котенки имеют схожие питательные потребности, и выживание их зависит от способности матери ухаживать за ними, их способности переваривать, абсорбировать и утилизировать питательные элементы и от постепенного увеличения питания. Щенок или котенок могут не получать достаточное количество или полноценное по качеству молоко, если мать умирает или не ухаживает за своим потомством, или не способна правильно ухаживать за всеми в большом помете, или из проблем с лактацией, вызванных болезнью, маститом, метритом или неразвитых молочных желез. В дополнение ко всему, щенок или котенок могут родиться недоно-

шенными или недоразвитыми, быть настолько слабыми и больными, что не могут нормально сосать, или могут страдать врожденным дефектом, препятствующим полноценному принятию молока. Отсутствие взрослого питания в возрасте 3–4 недель может также приводить к нарушениям, связанным с отсутствием полноценного приема пищи соответственно возрасту, а также с потребностями здорового развивающегося кишечного тракта в пищевой клетчатке.

Для лечения неонатальной диареи вследствие неполноценного питания у вскармливаемых матерью или лишенных матери щенка и котенка обычно требуются правильное количество и тип питания, а также жидкости и электролиты. Если диарея случается при получении надлежащего количества материнского молока или правильно приготовленной молочной смеси, немедленно уменьшите наполовину количество потребляемого молока. Это можно осуществить путем уменьшения времени материнского кормления или разбавлением смеси 1:1 с водой, или, что более предпочтительно, со смесью равных частей множественного электролитного раствора и 5%-ной декстрозы в водном растворе. По мере улучшения консистенции кала постепенно увеличивайте количество потребляемого молока до уровня, необходимого для адекватного роста и отхождения оформленного стула. Не следует давать молочные смеси слабым и серьезно охлажденным щенку или котенку с пониженным сосательным рефлексом или ректальной температурой ниже 35 °C (95 °F).

После прекращения вскармливания молоком и полного перехода к взрослому рациону причины неонатальной диареи обычно включают: резкое изменение в рационе; перегрузку кишечника от перекармливания; поедание испорченных продуктов; проглатывание неперевариваемого и царапающего инородного вещества, например костей, камней, растений, щепок, одежды, ниток и швейных иголок, а также предметов из пластика; непереносимость лактозы, содержащейся в молоке; а также смешанную непереносимость компонентов корма (например, к жирной или острой пище). Маленькие котят и щенки очень часто проглатывают инородные предметы из-за возрастных привычек грызть все подряд и свойственного им любопытства. Трихобезоары часто можно увидеть в жидком стуле у молодых собак и кошек длинношерстной породы. Причиной диареи могут стать многие препараты (например, противовоспалительные, антимикробные средства и антигельминтные) и химикаты (тяжелые металлы, чистящие средства, удобрения и гербициды). Многие проглатываемые растения и растительные токсины также могут вызвать диарею.

Инфекционная диарея. Многие инфекционные факторы приводят к различным степеням неонатальной диареи; наиболее вероятные причины диареи представлены в таблице 1. Бактерии (например, *Salmonella* spp, *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp, *Yersinia enterocolitica* и *Clostridium* spp) и риккетсии (например, *Neorickettsia* spp) поселяются в тонком или толстом кишечнике и часто способствуют тяжелым поражениям слизистой оболочки. Вирусы — к примеру, вирус чумы собак, парвовирус собак типа 2 (CPV-2), парвовирус собак типа 1 (CPV-1), коронавирус и ротавирус — являются важными причинами инфекционной диареи у молодых собак. В число дру-

гих вирусов, найденных в неоформленных фекалиях собак, входят астровирус, герпесвирус, энтеровирус, кальцивирус и вирусы парагриппа. Парвовирус кошек (вирус панлейкопении кошек) и коронавирусы наиболее часто встречаются у молодых кошек; в число других идентифицированных вирусов входят ротавирус, астровирус, кальцивирус и реовирус. В случаях резистентной диареи или при плохом росте котят следует принять во внимание возможное инфицирование вирусом лейкемии кошек (ВЛК), вирусом иммунодефицита кошек (ВИК) и вирусом инфекционного перитонита кошек (ВИП). Основными грибами, инфицирующими кишечник, являются *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp., и *Pythium* spp.; однако, они нечасто встречаются у собак и кошек моложе 6-месячного возраста.

Новейшей причиной вирусного энтерита у молодых щенков является *парвовирус собак типа 1* (CPV-1; называемый также мелким вирусом, или MVC), который впервые был выделен в испражнениях у собак, находящихся в армии. CPV-1 заметно отличается от CPV-2 диапазоном клеток хозяина, спектром гематоглиниции, генными свойствами и антигенностью. Однако, физические и химические свойства CPV-1 типичны для парвовирусов. CPV-1 может размножаться на клеточной линии собак Walter Reed. Собака является единственным известным хозяином, хотя вполне вероятно, что другие из *Canidae* могут быть подвержены инфицированию. До 1985 года CPV-1 считался непатогенным вирусом собак; однако с 1985 года практикующие ветеринарные врачи и персонал диагностической лаборатории начали сталкиваться с клиническими инфекциями CPV-1 среди новорожденных щенков. Заболевание распространено среди собак, однако оно сводится к вызыванию клинических симптомов у щенков моложе 6-недельного возраста. Вполне допустимо, что распространение то же, что и у CPV-2.

Патогенность CPV-1 для собак в настоящее время недостаточно изучена. CPV-1 обнаруживали путем иммуноэлектронной микроскопии в испражнениях щенков и взрослых собак со слабо выраженной диареей. Через 4–6 дней после попадания внутрь CPV-1 может быть выделен из тонкого кишечника, селезенки, брыжеечных лимфоузлов и вилочковой железы. Гистологические изменения в лимфоидной ткани сходны с теми, которые наблюдались у щенков, инфицированных CPV-2, но отличаются меньшей тяжестью. Кроме того, CPV-1 способен проникать в плаценту и вызывать раннюю внутриутробную смертность и врожденные пороки. CPV-1 иногда можно встретить у собак с легкой формой диареи, а также в кале клинически здоровых животных. Главным образом, CPV-1 инфекция проявляет себя клинически у щенков в возрасте от 5 до 21 дня. У заболевших щенков обычно наблюдаются диарея, рвота, одышка и постоянная вокализация. Встречались также случаи внезапной гибели.

Возможность инфекции CPV-1 следует принимать во внимание у молодых собак со слабой формой диареи, которые показывают отрицательные результаты на CPV-2 в обычных «парвовирусных тестах», а также при необъяснимых внутриутробных аномалиях, абортках или у ослабленных щенков. CPV-1 наблюдался при электронном микроскопическом исследовании каловых масс и ректальных мазков у полевых собак. Для дифференциации CPV-

Таблица 1. Причины неонатальной диареи у щенков и котят

Причины	Основы для диагностики	Метод лечения
Диетические Резкое изменение в рационе Перекармливание Неосторожность: проглатывание мусора, глотание царапающих или неперевариваемых материалов Непереносимость пищи Непереносимость лактозы в молоке	Анамнез, реакция на изменение рациона	Контроль за рационом
Вызванные преператами и токсинами Противовоспалительные препараты Антимикробные Противогельминтные Тяжелые металлы: цинк, мышьяк, таллий. Инсектициды: ФОСы Растения	Анамнез воздействия	Устранение воздействия причины
Эндопаразитарные Гельминты Аскариды Анкилостомы Власоглавы Стронгиляты Другие: цестоды, трематоды, трихинеллы Простейшие Кокцидии: цистозиоспороз, криптоспориديоз, гардиаз Другие: <i>Pentatrichomonas</i> , <i>Entamoeba</i> , <i>Balantidium</i>	Исследования кала	Специфические антигельминтные и антипротозойные препараты
Вирусные Парвовирусы Коронавирусы Ротавирус Другие: чума собак, ВЛК, ВИК, ВИП	Клинические симптомы, выявление вируса в кале, серология	Инфузионная терапия и другие виды поддерживающего лечения
Бактериальные <i>Salmonella spp</i> <i>Campylobacter spp</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Bacillus piliformis</i> Другие: <i>E. coli</i> , <i>Clostridium spp</i>	Специализированное культивирование кала	Специфические антимикробные препараты
Риккетсиальные Отрааение лососем	Клинические симптомы, эндемический характер, выявление в кале трематод или яиц	Препараты тетрациклинового ряда и другой поддерживающий уход
Обструктивные Инородное тело кишечника Инвагинация Заворот кишечника	Клинические признаки, пальпация органов брюшной полости, контрастная ЖК-рентгенография	Хирургическое вмешательство и поддерживающее лечение
Идиопатическая хроническая диарея у молодых кошек	Клинические симптомы, исключение других причин диареи	Диетотерапия и время
Внекишечные Почечная недостаточность Заболевание печени Гипоадренокортицизм Острый панкреатит Сахарный диабет	Биохимический анализ крови, исследование функций органов	Различные способы лечения, направленные на устранение основного внекишечного заболевания

1 и CPV-2 требуется иммуноэлектронная микроскопия. Задержка гемагглютинационной активности во взвесах фекалий при использовании специфической антисыворотки также является диагностической для CPV-1. Сыворотку можно протестировать на специфическое антитело при помощи тестов вирусной нейтрализации или замедления гемагглютинации. Поскольку лишь клеточная линия собаки Walter Reed поддерживает рост CPV-1, то пригодность тестов на выделение вируса и сывороточную вирусную нейтрализацию ограничена. При постановке диагноза CPV-1 лечение инфицированных щенков часто оказывается невозможным вследствие быстрого прогрессирования заболевания. Однако можно уменьшить смертность путем поддержания адекватно теплой температуры окружающей среды для новорожденных щенков, а также полноценного питания и жидкостей. В настоящее время еще не создано эффективной вакцины.

Эндопаразитарная диарея. Эндопаразиты обычно не вызывают кишечных поражений, однако способствуют ухудшению общего состояния, диарее с потерей веса или плохой прибавке в весе по мере роста животного. Чем моложе животное, тем чаще можно обнаружить эндопаразитов, и тем тяжелее последствия эндопаразитизма. Эндопаразитизм часто осложняет другие кишечные заболевания, такие как вирусные или бактериальные энтероколиты. Наиболее распространенные эндопаразиты, выявляемые в кишечнике молодых собак и кошек, перечислены в таблице 1.

Идиопатическая хроническая диарея у молодых кошек. У молодых кошек иногда развивается некупируемая идиопатическая хроническая диарея. Большинство кошек выздоравливают спонтанно приблизительно к возрасту 6–12 месяцев. Кошки обычно сохраняют бод-

рость, живость, хороший аппетит. Диарея чаще всего бывает объемной, водянистого характера. Иногда можно наблюдать клинические симптомы воспаления толстого кишечника, однако в слабой степени. Причина и патогенез идиопатической диареи малоизвестны, но это скорее всего многофакторное заболевание. В раннем возрасте пищеварительная и абсорбирующая функции тонкого кишечника еще недостаточно развиты. Кроме того, толстая кишка кошки не может компенсировать плохую абсорбцию воды и электролитов тонким кишечником. Кишечная дисфункция может быть обострена плохим кормлением или поражениями вследствие различных инфекционных или эндопаразитарных агентов, что приводит к хронической диарее. Как и у взрослых, у молодых кошек диарея может развиваться вследствие множества первичных желудочно-кишечных заболеваний или заболеваний других органов, и поэтому диагностический подход к хронической диарее аналогичен у молодых и взрослых кошек. Если не удастся установить четкого диагноза после выполнения первых лабораторных тестов и назначения антипаразитарной терапии, и при отсутствии других тревожных симптомов серьезного заболевания, то можно в течение 3–4 недель кормить пациента контролируемой диетой (например, сухой корм для котят Ямс), чтобы определить чувствительность диареи к пище. Диета должна содержать единственный источник протеина, которым кошку не кормили последние несколько месяцев. Добавление небольшого количества ферментируемой клетчатки также является существенным моментом в лечении некоторых кошек. Благотворный эффект оказывают частые кормления небольшими порциями.

Внекишечные причины диареи. Большую роль в возникновении неонатальной диареи могут сыграть другие нарушения, включая почечную недостаточность, заболевание печени, острый панкреатит, неврологическое заболевание, шок, сепсис, гипoadренокортицизм, сахарный диабет, стресс и даже изменения в поведении.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика неонатальной диареи обычно проводится на основании анамнеза, симптомов и данных физического осмотра, часто без детальных диагностических процедур. Полезным бывает рассмотреть тип кормления животного, текущую медикаментозную терапию и возможность воздействия химических веществ или инфекционное заболевание. Эндопаразиты, кормление промышленными смесями-заменителями молока, сомнительные продукты или инородные предметы, а также инфекционные заболевания должны всегда считаться первичными причинами диареи у молодых собак или кошек, пока не подтверждено обратное. Животные с тяжелыми симптомами или не поддающиеся на симптоматическую терапию, обычно требуют более подробного медицинского и лабораторного обследования. Следует направить диагностические усилия на распознавание лежащего в основе внекишечного заболевания как сопутствующей причины диареи. Диагностическое исследование непродолжительной диареи включает обнаружение эндопаразитов в кале, вирусологические тесты, бактериальное исследование кала и рентгенологическое исследование

брюшной полости для определения инородных тел в кишечнике или непроходимости. Иногда выполняют развернутый общеклинический и биохимический анализы крови.

ЛЕЧЕНИЕ

Неонатальную диарею лечат на основе анамнеза животного, симптомов и данных физического обследования. Вначале в большинстве случаев диареи проводят симптоматическое лечение. Как и у взрослых, у многих новорожденных с диареей наблюдается улучшение через 24–48 часов без помощи интенсивной терапии или вообще без лечения, и их, как правило, лечат амбулаторно. Основные принципы лечения неонатальной диареи включают устранение провоцирующей причины; предоставление адекватных условий, способствующих восстановлению слизистой оболочки; коррекция водного, электролитного и кислотно-щелочного баланса, а также купирование вторичных осложнений, к примеру рвоты, абдоминальных болей и сепсиса.

Парентеральное введение растворов начинают при нарушении электролитного или кислотно-щелочного баланса или дегидратации. Количество вводимых растворов должно быть достаточным для поддержания суточных потребностей (приблизительно 40–60 мл/кг в день), чтобы корректировать дегидратацию и возместить потери воды, могущие происходить при продолжающейся диарее. Неонатальная диарея обычно приводит к значительному истощению и потере натрия, хлоридов, бикарбоната, а также калия с метаболическим ацидозом. Обычно рекомендуется введение изотонического сбалансированного электролитного раствора, такого как лактатный раствор Рингера. Уровень калия часто снижен, особенно если профузная диарея сопровождается анорексией, и поэтому в растворы следует добавлять хлорид калия. Количество требуемого калия хлорида рассчитывают, исходя из уровня калия в сыворотке или плазме крови.

Защитные средства часто используют в общем лечении диареи. Из всех салицилатов субсалицилат висмута эффективен в качестве противодиарейного препарата для перорального применения; однако следует с осторожностью применять его кошкам молодого возраста и нельзя назначать животным до 3 месяцев. При лечении некоторых форм диареи оправдывает себя использование наркотических анальгетиков как препаратов для снижения перистальтики. Они эффективно облегчают абдоминальную боль и тенезмы, а также уменьшают частоту дефекации. В симптоматическом лечении диареи в качестве модификаторов перистальтики часто используют такие наркотические анальгетики, как дифеноксилата гидрохлорид и лоперамида гидрохлорид.

Из-за часто встречающихся эндопаразитов как первичной или вторичной причины диареи у молодых кошек или собак обычно рекомендуется назначение соответствующего антипаразитарного препарата (см. приложение). Использование противомикробных средств в лечении диареи поставлено под сомнение. Если бы антибактериальные препараты были эффективны лишь в угнетении нормальной кишечной флоры, то их вред был бы очевиден. При диарее антибактериальная терапия оправ-

дана только в тех случаях, когда есть признаки воспаления в желудочно-кишечном тракте (множество воспалительных клеток в кале), повреждена кишечная слизистая оболочка (кровь в кале), при общей воспалительной реакции (лихорадка и лейкоцитоз) или аномальном результате бактериального культивирования кала.

Литература

- Hoskins JD: The digestive system. In: Hoskins JD, ed: *Veterinary Pediatrics: Dogs and Cats From Birth to Six Months*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 133-187.
Hoskins JD: Canine viral enteritis. In: Greene CE, ed: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, pp 40-49.

Диагностика и лечение парвовирусной инфекции

ДЖЕННИФЕР М. РУЭТС

Ли Э. Кон

Парвовирусная инфекция собак является, вероятно, самой распространенной причиной инфекционного энтерита у собак. Парвовирусы являются вирусами с односпиральной, неразвитой ДНК, повсеместно встречающимися в окружающей среде и чрезвычайно устойчивыми к инаktivации. Парвовирус собак типа 1 (CPV-1) можно выделить у здоровых собак, и он считается непатогенным, за исключением новорожденных животных (см. предыдущую статью). Эта статья концентрирует внимание на парвовирусе собак типа 2 (CPV-2), появившемся в 1978 году как существенный ветеринарный патогенный фактор, наиболее часто приводящий к тяжелым энтеритам.

ПЕРЕДАЧА И ПАТОГЕНЕЗ

Вирус размножается в кале инфицированных собак и передается фекально-оральным путем. Чаще всего заражаются щенки с недостаточной антительной защитой.

Существенная часть репликации CPV-2 заключается в инфицировании быстроделющихся клеток. Наиболее часто поражаются клетки лимфатической системы, кишечника и костного мозга. Разрушение кишечного эпителия с некрозом кишечных ворсинок и крипт приводит к серьезной геморрагической диарее. Инфекция миелопрогенических клеток костного мозга и прямая инфекция лимфатических клеток способствуют развитию лейкопении. При внутриутробном инфицировании или вскоре после рождения происходит разрушение кардиальных миоцитов, приводя к миокардиту и гибели новорожденных щенков. Хотя это часто случалось в конце 1970-х – начале 1980-х годов, сегодня смерть новорожденных вследствие кардиологического заболевания стала чрезвычайно редким явлением, поскольку большинство взрослых сук выработали некоторую степень иммунитета к парвовирусу.

После ороназальной инокуляции вирусная репликация происходит в миндалинах, ретрофарингеальных лимфатических узлах и брыжеечных лимфатических узлах (Meunier *et al.*, 1985a). Вирусемия происходит через 3–4 дня после заражения, в это время вирус начинает распространяться в кишечнике и может быть обнаружен в кале. В начале вирусемического периода у животных может появляться лихорадка, но желудочно-кишечные симптомы

отстают от вирусемии на 2–3 дня, пока вирус продолжает стремительную внутриклеточную репликацию.

ФАКТОРЫ РИСКА

Существует несколько факторов риска для парвовирусного энтерита. Парвовироз является, главным образом, заболеванием молодых собак с нехваткой защитных титров антител. Высочайший риск заражения у непривитых собак, хотя зачастую заболевают и щенки с незавершенной серией вакцинаций. Несмотря на защиту, предоставляемую в течение первых нескольких недель жизни материнскими антителами, они мешают развитию сильного гуморального иммунного ответа, вызванного вакциной. Даже у привитых щенков есть короткий период времени, в течение которого материнские антитела уменьшаются ниже защитных уровней, а вызванный вакциной иммунитет еще не развит. Это «окно подверженности» часто бывает вскоре после отнятия от груди, когда увеличение митотической скорости энтероцитов делает их прямой мишенью для инфекции CPV-2.

Существует также несколько других факторов риска. Описывалась повышенная частота заражений у ротвейлеров, доберманов и стаффордширских терьеров (Houston *et al.*, 1996). Сохранение материнского антитела после завершения серии вакцин или наследственные факторы, такие как измененная гуморальная реактивность, предполагаются причинами восприимчивости, связанной с породой. Самцы с сохраненными антителами инфицируются несоответственно общей популяции. Климат может также послужить фактором риска, с увеличением числа случаев между июлем и сентябрем в умеренных широтах, тогда как в теплой местности заболеваемость более равномерно распространена на протяжении всего года. Наконец, сопутствующие вирусные, бактериальные или паразитические инфекции могут повышать восприимчивость животных к инфекции и ухудшать прогноз выздоровления после CPV-2.

КЛИНИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ

Клинические симптомы различаются в зависимости от стадии и тяжести болезни (таблица 1). Тяжесть определяется дозой вирусного заражения, вирулентностью штамма

и иммунной реакцией хозяина. Животные могут временно лихорадить и быть вялыми в начале вирусемии, при отсутствии желудочно-кишечных признаков. Анорексия, угнетение, рвота и диарея обычно наступают через 2–3 дня, при наличии или отсутствии лихорадки. Рвота часто бывает обильной и продолжительной, а диарея характеризуется водянистым объемным стулом со слизью и свежей или переваренной кровью. Животные при попадании к ветеринарному врачу часто сильно дегидратированы.

При парвовирусной инфекции обычно бывает лейкопения. Начальная лейкопения является результатом прямого вирусного лимфоцитолита во время вирусемии. Хотя число лимфоцитов быстро уменьшается, почти в одно и то же время с началом желудочно-кишечных симптомов развивается значительная нейтропения. Нейтропении способствуют как периферическое нейтрофильное потребление (особенно в желудочно-кишечном тракте), так и разрушение клеток-предшественников в пределах костной ткани.

В число менее частых гематологических последствий парвовирусного энтерита входят анемия, тромбоцитопения и гипопротейнемия. Может произойти серьезная кровопотеря через желудочно-кишечный тракт, приводящая к анемии и гипопротейнемии. Поскольку у молодых щенков изначально меньше эритроцитов, они особенно подвержены анемии вследствие геморрагической диареи. Иногда происходит тромбоцитопения как следствие повышенного использования тромбоцитов в желудочно-кишечном тракте в сочетании с разрушением мегакариотических предшественников в костном мозге.

В ходе биохимического анализа сыворотки крови обычно выявляют несколько аномалий. Гипогликемия и гипокалиемия могут быть результатами недостаточного поступления питательных веществ в организм молодых щенков. Рвота, диарея и дегидратация могут повлечь за собой метаболический ацидоз, гипонатриемию и гипохлоремию. Реже наблюдаются развитие предпочечной азотемии, повышение ферментов печени и гипербилирубинемия.

Осложнения парвовирусной инфекции, изменяющие клинические симптомы и лабораторные параметры, могут проявляться с самого начала или развиваются в ходе терапии. В число существенных осложнений входят септицемия или эндотоксемия, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция (DIC), а также инвагинация кишечника. Сепсис и DIC происходят в результате нарушения функции кишечного барьера и нейтропении. Гипермоторика кишечника предрасполагает к инвагинации,

клинические признаки которой (рвота и угнетение) могут быть легко приняты за ухудшение вирусной болезни. Осторожный и щадящий ежедневный осмотр является одним из важных моментов ухода за животными с парвовирусной инфекцией.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз CPV-2 подтверждают путем определения вируса или титров антител. Определение вируса через его выделение, электронную микроскопию, фекальную гемагглютинацию или иммуноферментный твердофазный анализ (ELISA) на присутствие антигенов к парвовирусной инфекции часто выполняется на фекалиях, ректальных мазках или биопсии кишечника пораженных животных. Наиболее практичным методом для большинства ветеринарных врачей является тест ELISA на парвовирусный антиген (CITE, *Idexx*). Анализ легко выполнить на фекалиях после ректального мазка. Несмотря на достаточную точность теста, животные с предположительным клиническими и лабораторными признаками, однако отрицательными результатами ELISA, должны рассматриваться как инфицированные парвовирусом до тех пор, пока не доказано обратное. Поскольку этот тест часто выполняется у недавно вакцинированных щенков, важно заметить, что производители вакцин признают возможность слабого положительного результата теста через 5–15 дней после вакцинации вследствие использования модифицированных живых парвовирусных вакцин.

ЛЕЧЕНИЕ

Прогноз выживания у щенков, инфицированных парвовирусом, является достаточно хорошим при поддерживающем лечении. Средняя выживаемость собак, по наблюдениям авторов, колеблется от 80 до 90%. Среди упомянутых до этого пород с повышенным риском заражения парвовирусной инфекцией может встречаться более высокая летальность.

Инфузионная терапия и питание

Основной компонент лечения для парвовирусного энтерита заключается в поддержании объема жидкости соответствующей инфузионной терапией. Дегидратация часто стремительно развивается с самого начала и бывает довольно тяжелой, особенно у молодых щенков. Для коррекции дегидратации обычно используют кристаллоидные жидкости, поддерживая с их помощью жидкостные объемы и возмещая текущие потери. В практике авторов чаще всего используется лактатный раствор Рингера. Из-за гипокалиемии, возникающей в результате рвоты и анорексии, жидкости дополняются калия хлоридом (например, 8 мЭкв KCl на 500 мл жидкости). Поскольку гипогликемия распространена у молодых щенков, кристаллоидные жидкости дополняются концентрированным раствором декстрозы, составляющим в результате 5%-ный раствор декстрозы (например, 100 мл 50%-ного раствора декстрозы на литр жидкости). Достаточно серьезные анемия и гипопротейнемия оправдывают трансфузию уплотненных эритроцитов или плазмы в дополнение к кристаллоидной или коллоидной инфузионной терапии.

Поскольку кормление может обострить рвоту, большинству собак с парвовирусной инфекцией не следует давать корм и воду. Хотя взрослые собаки обычно по не-

Таблица 1. Распространенные клинические симптомы и лабораторные аномалии, связанные с парвовирусной инфекцией собак

Клинические симптомы	Лабораторные аномалии
Лихорадка	Лейкопения
Сонливость	Лимфопения
Анорексия	Нейтропения
Рвота	Анемия
Диарея с кровью	Гипопротейнемия
Дегидратация	Гипогликемия
	Гипокалиемия
	Гипонатриемия
	Гипохлоремия
	Метаболический ацидоз

Таблица 2. Препараты, используемые в лечении парвовирусных энтеритов

Наименование препарата	Торговое название	Дозировка
Антибиотики		
Ампициллин натрия	Омнипен	10–40 мг/кг в/в, в/м, п/к, через 6–8 часов
Цефазолин натрия	Принципен Анцеф Кефзол Цефазолин	22 мг/кг в/в, в/м, п/к через 6–8 часов
Амикацин	Амигид-В	5–10 мг/кг в/в, в/м, п/к через 8 часов
Гентамицина сульфат	Гентоцин	2–4 мг/кг в/в, в/м, п/к через 6–8 часов
Противорвотные		
Метоклопрамида гидрохлорид	Реглан	0,2–0,5 мг/кг в/в*, в/м, п/к через 6–8 часов или 1–2 мг/кг в день в/в капельное введение
Прохлорперазин	Компазин	0,1–0,5 мг/кг в/м, п/к через 6–8 часов

* Медленное в/в введение

скольким дням могут благополучно оставаться без еды, молодым щенкам может потребоваться парентеральное питание, если голодная диета продолжается более чем несколько дней. Оптимальным вариантом является полное парентеральное питание, однако из-за необходимости вторжения в центральную кровеносную систему, сохранения полной асептики и частой оценки электролитного статуса это может оказаться непрактичным для ветеринарных клиник. Менее обременительным является частичное парентеральное питание, осуществляемое через периферическую венозную систему. Энтеральное кормление обычно назначается вновь при отсутствии рвоты в течение суток. Вначале дают воду в небольших количествах, и если нет рвоты, то назначаются частые кормления щадящей диетой в небольших количествах. Для этого подходят несколько промышленно изготавливаемых диет, включая Hill's i/d (Science Diet; *Topeka, KS*), Iams Low Residue Diet (Eukanaba; *Dayton, OH*) и Purina EN (Purina, *St. Louis, MO*).

Антибактериальная терапия

Парентеральное введение антибиотиков широкого спектра оправдано при парвовирусном энтерите, поскольку происходит серьезное нарушение кишечного эпителиального барьера (потенциально позволяющего внедрение бактерий в кровеносную систему) в сочетании с периферической нейтропенией. Комбинированные ампициллин (Омнипен-Н, *Weyth*) или цефалоспорины первого или второго поколения с аминогликозидами являются прекрасными препаратами широкого спектра действия (таблица 2). Аминогликозиды являются потенциально нефротоксичными и не должны вводиться, пока не восстановлена гидратация. Несмотря на широкий антимикробный спектр действия, фторхинолоны следует использовать с предосторожностью (если вообще их стоит использовать) у подрастающих животных. По опыту авторов, предпочтительной комбинацией является цефазолин (Цефазолин, *Bristol-Myers Squibb*) и амикацин (Амигид-В, *Fort-Dodge*).

Противорвотные препараты

Медикаментозный контроль за рвотой играет важную роль у многих животных с парвовирусной инфекцией. Выраженная рвота усиливает потерю жидкости и недомогание пациента, а также делает энтеральное питание невозможным. Метоклопрамид (Реглан, *Robins*) может

быть эффективным противорвотным средством центрального действия, которое также увеличивает желудочно-кишечную перистальтику. По опыту авторов, внутривенная капельная инфузия метоклопрамида контролирует рвоту лучше, чем прерывистое парентеральное введение (см. таблицу 2). В качестве рвотного средства авторы предпочитают прохлорперазин (Компазин, *Schein*). Он оказывает полностью центральное действие. Несмотря на больший седативный эффект по сравнению с метоклопрамидом, авторы смогли получить очень хорошие результаты с минимальным седативным эффектом в дозировке 0,1–0,5 мг/кг в/м или п/к каждые 6 или 8 часов.

Колонистимулирующие факторы

Колонистимулирующие факторы – это факторы роста цитокина, стимулирующие дифференциацию и созревание специфических гематопозитических клеточных линий в костном мозге, а также быстрое выделение зрелых клеток из мозга. Несколько кроветворных факторов стали выпускаться промышленным образом в рекомбинантной человеческой (rh) форме. Один из этих колонистимулирующих факторов (rhG-CSF/филгастрим) (Нупоген, *Amgen*) оказал хороший эффект в лечении нейтропении, вызванной химиотерапией, а также был рекомендован для лечения парвовирусной нейтропении. Стимулируется созревание гранулоцитарных предшественников, и получающиеся в результате нейтрофилы выделяются из депо костного мозга в периферическую кровеносную систему в ответ на G-CSF.

Эти эффекты подтолкнули эмпирическое использование rhG-CSF у собак с парвовирусным энтеритом, хотя польза этой терапии не определена. На самом деле, во время контрольного исследования в клинике (*Rewerts et al., 1998*) авторы сравнивали время восстановления нейтрофилов, продолжительность госпитализации, и выживаемость в двух одинаковых группах щенков с парвовирусным энтеритом, проходивших идентичное лечение, за исключением введения в одной группе rhG-CSF (5 мкг/кг каждые сутки п/к). В группе, получавшей rhG-CSF, не было обнаружено преимуществ ни в одном параметре, включая продолжительность жизни. Это могло быть потому, что, в отличие от химиотерапевтической нейтропении, ко времени начала лечения rhG-CSF у животных с парвовирусной инфекцией уже была нейтропения. Разумно предположить, что они уже выделили запасные нейтрофилы, и тяжелое воспалительное заболе-

вание, удвоенное нейтропение, могло вызвать продуцирование эндогенного G-CSF, что уменьшило дополнительную пользу экзогенного rhG-CSF.

Другие виды лечения

Несколько менее часто используемых видов терапии получило одобрение в некоторых областях, что основано в основном на эпизодических сообщениях. Флуниксина меглюмин (Банамин, *Schering-Plough*) является нестероидным противовоспалительным препаратом, предположительно оказывающим благоприятные эффекты в лечении эндотоксемии. Побочные эффекты флуниксина меглюмина могут включать образование желудочно-кишечной язвы и нефротоксичность, особенно у животных с дегидратацией. Лошадиная эндотоксическая антисыворотка (Эндосерум, *Immuac, Inc*) предлагалась как эффективное и безопасное лечение при CPV-2 инфекциях. Эта лошадиная антисыворотка, выращенная в ответ на бактерино-токсичный мутантный *Salmonella typhimurum*, предположительно дает антитела против эндотоксинов, обладающие несколькими защитными свойствами и, возможно, другие неизвестные виды защиты против грамотрицательных бактериальных токсинов. В настоящий момент авторы не могут рекомендовать использование любого из этих составов из-за возможных неблагоприятных эффектов и недостатка научных исследований, которые документировали бы эффективность в лечении эндотоксемии, связанной с парвовирусным энтеритом. Введение ЖК-защитных средств, H₂-блокаторов или блокаторов ионной помпы является эмпирическим и основано на предпочтениях практикующих врачей.

Профилактика

Обычная иммунизация играет существенную роль в профилактике парвовирусной инфекции. Вакцинация должна начинаться в возрасте 6–8 недель с активной иммунизацией каждые 3–4 недели, пока животное не достигнет по крайней мере 16-недельного возраста. Клиентов следует предупредить о критическом периоде, в течение которого количество материнских антител убывает, а вак-

цинный иммунитет еще не завершен, и посоветовать в течение этого периода ограничить контакты щенков с другими собаками. Вакцинация в 20–22 недели рекомендована породам «группы риска», включая ротвейлеров и доберманов. Невакцинированные взрослые собаки должны получить две начальные дозы измененной живой парвовирусной вакцины за 3 или 4 недели по частям. Новейшее поколение вакцин, включая выпущенные фирмой Интервет (Прогард-7, *Intervet*), могут дать более активную выработку антител и, следовательно, лучшую защиту от инфекции (*McCaw et al., 1997*). Пока еще не найдены противопоказания, авторы рекомендуют следовать указаниям производителей вакцины по ежегодной активной вакцинации. Альтернативой этому может быть ежегодное определение титра защитного антитела.

Литература

- Dimmitt R: Clinical experience with cross-protective anti-endotoxin anti-serum dogs with parvoviral enteritis. *Can Pract* 16:23, 1991.
- A report on the use of equine antiserum in the treatment of dogs with parvoviral enteritis.*
- Houston DM, Ribble CS, Head LL: Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs: 283 cases (1982–1991). *J Am Vet Med Assoc* 208:542, 1996. *A retrospective study examining associated risk factors in dogs affected with parvovirus enteritis.*
- McCaw DL, Tate D, Dubovi EJ, et al: Early protection of puppies against canine parvovirus: A comparison of two vaccines. *J Am Anim Hosp Assoc* 33:244, 1997. *A comparison of two vaccine types based on individual immunologic response.*
- Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, et al: Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: Sequential virus distribution and passive immunization studies. *Vet Pathol* 22:617, 1985a. *A controlled study describing the pathogenesis of parvovirus from the onset of viremia through recovery.*
- Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, et al: Pathogenesis of canine parvovirus enteritis: The importance of viremia. *Vet Pathol* 22:60, 1985b. *A description of the pathogenesis of parvovirus enteritis and the most commonly associated hematologic changes.*
- Rewerts JM, McCaw DL, Cohn LA, et al: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for treatment of puppies with neutropenia secondary to canine parvovirus infection. *J Am Vet Med Assoc* 213:991, 1998. *Controlled clinical trial of G-CSF in dogs with parvovirus infection.*

Чувствительность к компонентам корма

Эдвард Дж. Холл

Лечение чувствительности к компонентам корма является очень простым: кормление животного таким кормом, в составе которого нет неблагоприятно воздействующих компонентов, избавит его от клинических симптомов заболевания. Ключ к лечению – это диагностика и выявление компонентов корма, подлежащих исключению из рациона, и именно этот момент наиболее сложен. Помимо того, пищевая аллергия как причина дерматологических и желудочно-кишечных (ЖК) заболеваний сейчас «в моде» у владельцев животных, а современная растущая индустрия специализированных исключаящих ветеринарных диет

заставляет думать, что состояние это является как распространенным, так и легко диагностируемым. Однако это не так. Существует множество других причин зуда и диареи, и так как некоторые из них реагируют на воздействие компонентов корма (таблица 1), то их необходимо исключить перед выполнением пробы на исключаящую диету.

МЕХАНИЗМЫ

Любая повторная побочная реакция на компоненты корма, успешно излечиваемая единственным путем исключения специфического диетического компонента, счита-

Таблица 1. Состояния, подверженные клиническим улучшениям в ответ на модификацию корма

Пищевая аллергия
Непереносимость компонентов корма
Избыточный рост микрофлоры тонкого кишечника
Воспалительное заболевание кишечника
Лимфангизектазия
Панкреатит
Экзокринная панкреатическая недостаточность
Хронический гастрит
Гастроэзофагеальный рефлюкс
Нарушения опорожнения желудка
Портосистемный анастомоз
Атопия
Аллергия на укусы насекомых

ется истинной чувствительностью к компонентам корма (рис. 1). Это может быть или иммунологическим проявлением (то есть истинная пищевая аллергия), или неиммунологическим (то есть непереносимость компонентов корма). Генетические факторы могут вносить вклад в предрасположенность к непереносимости (посредством индивидуальных вариаций кишечной флоры, ферментной активности, а также проницаемости и метаболизме в печени) и к аллергии. Современные гипотезы о причинах пищевой аллергии свидетельствуют о некомпетентности барьерной функции слизистых оболочек и/или аномальном воздействии антигенов корма на иммунную систему слизистой оболочки, или о нарушении регуляции иммунной системы, или предполагают и то и другое. Любая из гипотез может объяснить и генетическую подверженность аллергии, и развитие аллергий после первичного повреждения ЖКТ. Это соотносится с существующими в настоящее время клиническими подозрениями очевидной породной восприимчивости, а также с развитием аллергий после таких заболеваний, как вирусные энтериты. До этого было уже подробное обсуждение механизмов пищевой аллергии и переносимости компонентов корма.

В действительности с клинической точки зрения несущественно, является ли чувствительность к компонентам корма аллергией или непереносимостью: симптомы похожи, и проводятся одинаковая диагностика и лечение путем диетического исключения. «Непереносимость» лактозы диагностируется у кошек и собак, но представляет ли это истинную непереносимость (врожденный дефект кишечной активности лактазы или относительную недостаточность лактазы, вторичную к заболеванию слизистой оболочки) или истинную аллергическую реакцию на молоч-

ный белок, устанавливается редко; простое исключение ежедневных продуктов устраняет клинические признаки. Разграничение между аллергией и непереносимостью возможно только при использовании иммуносупрессивных препаратов или при множественной аллергической реактивности, требующей исключения родственных продуктов.

ПРОЯВЛЕНИЯ

Клиническая картина

Хотя решающим моментом диагностики является положительная реакция на эффект от правильного кормления, реакцию на компоненты корма можно подозревать клинически. Весьма убедительна временная связь между получением конкретной еды и появлением симптомов, однако случается также приобретенная чувствительность к продуктам, годами входивших в обычный рацион. Пищевая аллергия может быть немедленно распознаваемой (тип 1), связанной с IgE-гиперчувствительностью. Однако смешанные или замедленные реакции, по всей вероятности, более распространены, и постоянная задержка между потреблением корма и началом симптомов скрывает любую причинную связь, особенно если повторное принятие продукта вызывает хроническое заболевание.

Противоречивые сведения в литературе о возможной породной предрасположенности к аллергическому поражению кожных покровов, связанным с реакцией на компоненты корма, служат отражением недостатка документированных случаев, а также географических различий в генетическом фонде и популярности некоторых пород. Еще меньше документированных случаев чувствительности к компонентам корма и связанных с ней заболеваний ЖКТ; чувствительность к глютену отмечалась у ирландских сеттеров и мягкошерстных пшеничных терьеров, но, несомненно, случается и у других пород. Несмотря на очевидную предрасположенность к пищевому аллергическому кожному и ЖК-заболеванию у ретриверов в Великобритании, эту информацию нельзя в обязательном порядке экстраполировать в отношении других стран.

Пищевое аллергическое кожное заболевание может поражать животных любого пола, но имеет тенденцию к двум разным возрастным группам: у молодых животных (<1 года) и начиная от среднего и заканчивая старым возрастом, как у собак, так и у кошек. Аллергия у молодых животных может развиваться из-за некомпетентной барьерной функции слизистых оболочек, незрелой иммунной системы и раннего отъема. Приобретенная чув-

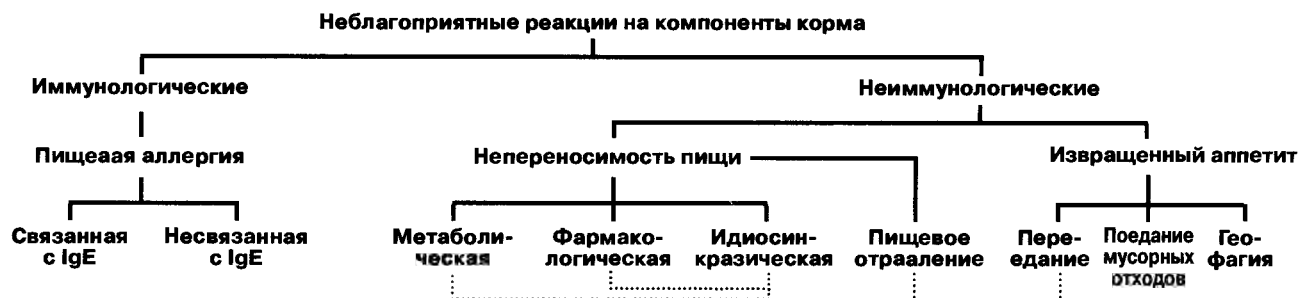


Рис. 1. Классификация неблагоприятных реакций на компоненты корма. Совпадения между категориями указаны пунктирными линиями. Пищевое отравление и диетическая неосторожность необязательно являются повторными и, следовательно, не относятся к истинной чувствительности к компонентам корма. (Из Hall EJ: *Gastrointestinal aspects of food allergy: A review. J Small Anim Pract* 35:146, 1994, печатается с разрешения.)

ствительность у более старших животных может сопровождать первичное поражение ЖКТ.

Клинические симптомы

Непереносимость компонентов корма предположительно вызывает, главным образом, симптомы поражения ЖКТ, хотя могут возникать и заболевания кожного покрова вследствие неиммунологического выделения гистамина, фармакологических эффектов или фотосенсибилизации. В противоположность этому, большинство сообщений о пищевой аллергии в ветеринарной литературе концентрировались на поражениях кожного покрова. Недавно выяснилось, что сосуществование ЖК и кожных симптомов упускалось из виду (*Paterson, 1995*). Обследование собак с чувствительностью к компонентам корма, проводившееся в Бристольском университете в 1996 году, выявило, что у 6 из 11 собак с доминировавшими симптомами зуда были и незначительные ЖК-симптомы (Н.А. Jackson, из личного общения); у 6 из 19 собак с преимущественными ЖК-симптомами обнаружили минимальные признаки поражения кожного покрова, однако, не считая одной собаки с зудом, все эти признаки могли возникнуть вторично по отношению к неправильному, несбалансированному кормлению. ЖК-симптомы наблюдаются лишь у 5% людей с глютен-чувствительными кожными поражениями (герпес-подобный дерматит), хотя гистологическое исследование показывает у 95% субклиническую энтеропатию. В то время как клинические признаки преимущественно связаны с кожей и ЖКТ, можно наблюдать общие симптомы, и другие системы органов являются потенциальными мишенями (таблица 2). Анорексия и вялость относятся к неспецифическим симптомам, тогда как отек Квинке и, что очень редко, анафилаксия являются более специфическими и выраженными симптомами, происходящими вследствие диетической чувствительности. Сообщения о связанных с пищевой чувствительностью ортопедических, респираторных, бихевиористических заболеваниях и расстройствах центральной нервной системы носят эпизодический характер в ветеринарной медицине, однако при неудачном лечении в этих случаях можно попробовать исключающую диету.

Поражение кожного покрова. Несезонный зуд с отсутствием какого-либо характерного распределения заставляет думать о аллергии на компоненты корма. Временами замечают локализованный зуд в области морды, ушных раковин и лап, однако он может быть и генерализованным. Может наблюдаться первичные папулезные высыпания, хотя большинство видимых кожных поражений являются результатами самотравматизации, иногда определяют вторичную пиодермию и билатеральное воспаление наружного слухового прохода. Для кошек характерен зуд в области морды или генерализованный зуд, однако милиарный дерматит, эозинофильный гранулемный комплекс и симметричная алопеция могут иногда иметь связь с аллергией на компоненты корма. При взятии биопсии кожи не обнаруживается патогномоничных гистологических изменений, хотя периваскулярная инфильтрация эозинофилов может навести на мысль об аллергической этиологии.

Поражение желудочно-кишечного тракта. Симптомы аллергического ЖК-заболевания, связанного с аллергией

Таблица 2. **Возможные клинические симптомы аллергии на компоненты корма**

Общие симптомы	Эозинофильная гранулема (кошки)
Анорексия	Желудочно-кишечные симптомы
Вялость	Рвота
Периферическая лимфаденопатия (кошки)	Кровавая рвота
Отек Квинке	Диарея
Анафилаксия	«Тонкокишечная»
Кожные симптомы	Профузная, водянистая
Первичные папулы	Урчание кишечника
Эритродермия	Мелена
Зуд	«По типу колита»
Локализованный	Слизистая
Морда	Кровавая
Уши	Увеличенная частота дефекации и тенезмы
Лапы	Абдоминальная боль/колики
Генерализованный	Потеря веса и/или остановка в росте
Самотравматизация	Измененный аппетит
Эритема	Другие системы органов
Алопеция	Ортопедические?
Гиперпигментация	Артропатии
Корочки и лихенизация	Респираторные?
Экскориации	Риниты и конъюнктивиты (кошки)
Очаговые поражения вследствие вылизывания	Бронхостеноз (астма)
Вторичная пиодермия	ЦНС?
Образование чешуек	Поведенческие
Воспаление наружного слухового прохода с зудом	Судороги
Милиарный дерматит (кошки)	

на компоненты корма, недостаточно хорошо описаны и, к сожалению, не являются специфическими. Рвота, диарея и абдоминальная боль являются симптомами, наиболее часто происходящими при пищевой аллергии, однако потеря веса и плохой внешний вид могут иногда наблюдаться даже в отсутствие первых локализирующих симптомов.

Как и при каждом заболевании, кишечная биопсия не распознает патогномоничных гистологических изменений. На самом деле, отсутствие каких-либо гистологических изменений все же совпадает с чувствительностью к компонентам корма; непереносимость, вероятнее всего, вызывает только функциональное нарушение, а гиперчувствительность 1-го типа может устраниться во время голодной диеты, необходимой перед биопсией. Даже при выявлении гистологических отклонений они явно совпадают с изменениями, наблюдаемыми при идиопатическом воспалительном кишечном заболевании (IBD).

ДИАГНОСТИКА

Проблемы

Краеугольный камень диагностики чувствительности к компонентам корма – это реакция на изменение рациона; ремиссия при исключении конкретного диетического компонента и рецидив при испытании воздействующим компонентом являются существенными критериями для постановки окончательного диагноза. Проблемы заключаются в недостатке объективных критериев, позволяющих оценивать реакцию, а также в том факте, что другие заболевания могут реагировать на диетическое воздействие (см. таблицу 1). Более того, во многих случаях не удается удовлетворительно пройти фазу испытания для положительного подтверждения, и часто назначаются антибиотики для лечения вторичной пиодермии или чрезмерного роста микрофлоры тонкого отдела кишечника. Устранение кожных признаков при исключающей диете может также

отражать феномен, называемый аллергическим порогом. Собаки с атопией и аллергией на укусы блох при кормлении исключающей диетой могут находиться ниже этого порога путем уменьшения общей антигенной нагрузки и, следовательно, травмируют себя в меньшей степени.

Предварительные исследования

Несмотря на разную степень подозрения на чувствительность к компонентам корма, не существует патогномичных признаков. Перед началом элиминационного кормления следует исключить другие основные заболевания, поскольку эти состояния могут, по крайней мере частично, реагировать на изменения в кормлении (см. таблицу 1). Следуя минимальной гематологической базе данных, необходимо выполнить биохимическое исследование сыворотки крови (включая желчные кислоты) и провести анализ мочи, чтобы исключить системное заболевание, а также провести специфические исследования кожи и ЖКТ.

Перед пробным кормлением необходимо провести диагностику и лечение эктопаразитарных и инфекционных заболеваний кожи как возможных причин зуда. В идеальном варианте, аллергический дерматит на укусы блох и атопия должны также быть исключены, так как исключающая диета может привести к снижению аллергического порога у животного с зудом, что помешает точной диагностике.

Предпочтительно выполнить три исследования фекалий с целью выявления присутствия эндопаразитов; альтернативно эмпирическое лечение с фенбендазолом проводить на случай возможного скрытого инфицирования *Giardia* или *Trichurus*. У молодых собак часто встречается идиопатический чрезмерный рост микрофлоры (SIBO), однако точный диагноз поставить сложно; поэтому можно попробовать эмпирическую терапию антибиотиками. Рецидивирующая, антибиотико-чувствительная хроническая диарея, начинающаяся у взрослых собак, может также наводить на мысль о диагнозе SIBO, однако необходимо искать причину, лежащую в основе, такую как частичная непроходимость, заболевание слизистой оболочки или аллергия на компоненты корма. Заболевания слизистой оболочки, такие как IBD или лимфангиэктазия, диагностируются путем биопсии кишечника. Однако многие из гистологических изменений, наблюдаемых при IBD, могут также совпадать с аллергией на компоненты корма.

Косвенные лабораторные тесты

Сложность и длительность пробного кормления привели к попыткам создать тесты на аллергию к компонентам корма. К сожалению, ни один из тестов, пригодных для практикующих врачей, не отличается надежностью. Низкий уровень сывороточного фолата оказался плохим показателем аллергии на компоненты корма; при исследовании 15 собак с диареей вследствие чувствительности к компонентам корма низкий сывороточный уровень фолата был обнаружен только у одной собаки (Rutgers et al., 1995). Измерение *in vitro* антигено-специфических сывороточных антител обладает сомнительной уместностью при аллергии на компоненты корма, поскольку такие антитела находят также и у здоровых индивидуумов. Более того, в кровеносной системе кошек и собак часто находят антитела к бычьим антигенам, так как обычные вакцины обычно содержат альбумины бычьей сыворотки. Можно провести измерение пищевого специфического

IgE путем радиоаллергосорбентного теста (RAST) и иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA), однако результаты разочаровывают. Утверждают, что RAST является хорошим отрицательным показателем (то есть отрицательные тесты указывают на нечувствительность организма животного к этому антигену), однако для подтверждения необходимы дальнейшие исследования. Имеющиеся в продаже в настоящее время тесты редко используются из-за высокой стоимости. Кожные пробы оказались ненадежным в диагностике кожного заболевания вследствие аллергии на компоненты корма. В конце концов, аппликация пищевых антигенов на слизистую оболочку желудка или прямой кишки под контролем эндоскопа и наблюдение непосредственных реакций на гиперчувствительность представляют сложности в техническом отношении.

Принципы пробного кормления

Исключение. Принцип исключения в элиминационном пробном кормлении является простым: животное получает корм с единственным источником белка и углеводов, которых не было в обычном рационе животного. Такой корм должен быть единственным источником питания животного до тех пор, пока не станет ясно, удалось ли достичь ремиссии. Ключом к успеху элиминационного пробного кормления является полное следование правилам со стороны владельца: ни в коем случае нельзя давать в этот период лакомства или еду со стола, лучше избегать ветеринарных витаминных добавок, поскольку они часто содержат мясо и овощные экстракты. Намордник может помочь предотвратить поедание отходов, иногда для наблюдения исследования может даже понадобиться помещение животного в стационар. Замена водопроводной воды водой без газа из бутылок, возможно, будет излишней, однако рекомендуется использовать миски для еды и воды из керамики.

Провокационная проба. Как только достигнута ремиссия, для подтверждения диагноза следует провести провокационную пробу с использованием привычного корма. Это важно для того, чтобы не подвергать животное пожизненному кормлению специальной диетой. У некоторых животных может не произойти рецидива, или из-за ошибочно поставленного диагноза, или если восстановившаяся барьерная функция слизистых оболочек препятствует дальнейшему прохождению антигенов, и/или отмечается снижение гиперчувствительности. Однако многие владельцы животных не желают рисковать и вновь увидеть рецидив симптомов, особенно если диарея была хронической проблемой, и могут пожелать использовать элиминационную диету постоянно. При отсутствии клинических противопоказаний, в период кормления сбалансированной диетой, предпочтительно определить аллергенный компонент(ы), используя систематические серии провокационных тестов.

Освобождение и систематическая провокация. После повторного вызывания ремиссии (то есть освобождения) посредством элиминационной диеты, последовательно вводят поодиночке различные компоненты с целью проведения провокационного теста. При отсутствии рецидива компонент считают безопасным, и можно начать пробу с новым компонентом. Если во время провока-

ции происходит рецидив, определяемый как повторение симптомов в течение, как минимум, 2 дней подряд, то компонент отменяют. Повторяют освобождение посредством элиминационной диеты, и затем продолжают проводить провокационные тесты, пока не находят все аллергенные продукты или не выявляют достаточное количество безопасных продуктов, дающее возможность выбора поддерживающей диеты. В идеальном варианте, перед тем как навсегда исключить из рациона какой-либо продукт, следует повторить провокацию.

Поддерживающее кормление. С целью поддержания выбирают подходящую диету из числа промышленных кормов, которые не содержат в себе компонент(ы), вызывающие гиперчувствительную реакцию.

Выбор диеты для пробного кормления

Элиминационная диета

Источник корма. Исключающая диета состоит из единственного источника белка и углеводов. На протяжении многих лет стандартным выбором были баранина или цыпленок с рисом. Однако произошедшее недавно усложнение содержимого корма для домашних животных привело к необходимости использовать все более и более экзотические источники корма. В продажу поступают диеты с содержанием рыбы, оленины и утки с рисом, кукурузой, тапиокой или картофелем. Пища, приготовленная в домашних условиях, позволяет в качестве источника белка использовать такие ингредиенты, такие как конина, творог, соя, соевые продукты и даже мясо страуса или аллигатора.

В литературе описаны аллергии на несколько различных пищевых антигенов и иногда встречаются множественные аллергии, однако информация о том, что получало конкретное животное, гораздо важнее статистической вероятности чувствительности к какому-либо антигену. Повсюду в мире наиболее часто описываются случаи аллергии на пшеницу, говядину, свинину, яйца и мясо цыплят у собак и на рыбу, говядину, цыпленка и ежедневно потребляемые продукты у кошек, однако любой белок является потенциальным аллергеном. Географические вариации в преобладании определенных видов чувствительности, возможно, отражают различия в популярности определенных продуктов. В Северной Америке баранина часто с успехом используется в качестве исключительной диеты, поскольку до недавнего времени она не входила в ежедневный рацион животных. В Великобритании, где баранина является почти единственной едой для собак и кошек, более вероятен успех с элиминационной диетой на основе курицы или рыбы. Зачастую, если владельцы предлагают своему питомцу несколько диет, обычно наугад и без какого-либо контроля, получение полного анамнеза кормления и выбор подходящей элиминационной диеты может представлять сложную задачу. Вероятно, в этом случае нереально подобрать для животного еду, которой он никогда не пробовал, тем не менее следует избегать продуктов, совпавших с проявлением у животного клинических признаков.

Аппетитность. Любое элиминационное кормление будет успешным лишь в том случае, если пациент не отказывается принимать пищу. Большинство собак не отказываются от диеты на куриной, бараньей и рыбной основе, но при отсутствии аппетита для начала может потребоваться

временное введение глюкокортикоидов. Однако элиминационную пробу следует продолжать и после отмены стероидов. Аппетитность корма может представлять значительную проблему у кошек. Наиболее подходящими в этом отношении могут считаться детское питание с бараниной и рисом, мясо кролика, порошкообразный рис в составе детского питания, а также имеющиеся в продаже диеты, содержащие оленину с рисом или баранину с ячменем.

Питание, приготовленное в домашних условиях, в сравнении с промышленными диетическими кормами. Приводились доводы о нежелательности использования домашних диет вследствие возможной несбалансированности по питательным веществам. Однако эта возможная несбалансированность не имеет большого значения для взрослых собак и кошек в относительно короткий период элиминационного кормления. Попытки дополнить питание, приготовленное в домашних условиях, костным порошком и витаминно-минеральными добавками могут случайно ввести в него нежелательный антиген. В противоположность этому, приводились также доводы в пользу домашнего питания из-за простоты входящих в него продуктов, которые можно контролировать. Были описаны случаи, когда у животных с благоприятной реакцией на домашнее питание отмечались рецидивы при переходе на подобные корма промышленного производства.

На практике лучшим является выбор такой диеты, с которой полностью согласен хозяин и которой он готов неукоснительно следовать. Имеющиеся в продаже диеты удобны, но могут быть дорогими, и их можно использовать лишь в том случае, если ветеринарный врач уверен в ингредиентах питания. Недавно в продаже появилась диета из рыбы с картофелем, производители которой утверждают о трех преимуществах в качестве исключительной диеты: сом с низким содержанием гистамина является главным источником белка, чистый картофельный крахмал является безбелковым источником углеводов, также добавлены противовоспалительные жирные кислоты омега-3. Однако, диета содержит небольшое количество свиного жира, возможно, содержащего достаточно белка, чтобы воздействовать на сенситилизированное животное.

Не существует единой диеты, универсально приемлемой для всех животных, и невозможно рекомендовать какие-то определенные торговые названия. Практикующему ветеринарному врачу следует иметь под рукой рецепты двух-трех диет для использования в случае экзотического диетического анамнеза. Достаточными альтернативами в большинстве случаев являются курица, баранина или оленина с рисом, а также рыба с картофелем или кукурузой.

Гипоаллергенная диета. Успешная элиминационная диета нуждается только в ограничении источника антигена, то есть в редуцировании разнообразия антигенов – а не их концентрации. Тем не менее некоторые диеты продаются как «гипоаллергенные»; они хорошо усваиваются, так что антигенная нагрузка быстро уменьшается во время переваривания, и в некоторых также ограничено содержание жира. Их можно с успехом применять для животных с синдромом пониженного всасывания, но лишь некоторые являются истинными исключительными диетами (то есть с единственным источником белка), которые подходят для проведения элиминационного пробного кормления.

Диеты, не содержащие глютен. Не существует четкого мнения относительно составляющих диеты, не содер-

жащей глютен. Если говорить точно, глютен является водонерастворимая протениновая фракция ростков пшеницы, входящая в состав глютена, не растворимого в спирте (отвечающая за густоту риса), а также спирторастворимые глиадины. Глиадины являются группой родственных протенинов (альфа, бетта, гамма, омега), каждый из которых потенциально способен вызывать поражение слизистых оболочек у людей с чувствительностью к глютену. Другие крупы содержат протенины, которые также называют глютен, но только протенины ржи (секалины), ячменя (хордеины) и овса (авенины) обладают иммунологическим сходством с глиадином. Таким образом, чувствительность к глютену у людей обычно проявляется в чувствительности к пшенице, ржи, ячменю, и иногда — к овсу. Глютен риса и кукурузы не относится к той же группе, и эти продукты являются глютен-несодержащими с антигенной точки зрения.

Пробное провокационное кормление. Пробное кормление проводят с использованием обычного повседневного корма. Провокационное кормление может заключаться или в использовании новых продуктов (вместо курицы с рисом баранина с рисом), или просто в добавлении одного нового ингредиента к элиминационной диете. Провокационное количество ингредиента должно составлять 100 г или 0,6 г/кг веса. Количество ингредиента играет важную роль при непереносимости компонентов корма, однако при аллергии на компоненты корма форма ингредиента (например, вареный в сравнении с невареным) может иметь большее значение.

Протокол диет для пробного кормления

Элиминационное кормление. Оптимальная продолжительность элиминационного кормления еще не установлена, и поэтому произвольно выбирается от 2 до 4 недель. Тем не менее описывались случаи аллергического кожного заболевания на компоненты корма, при котором проходило до 10 дней до исчезновения симптомов, хотя неизвестно, бывает ли это при аллергическом ЖК-заболевании на компоненты корма. Если проявлением аллергии на компоненты корма является диарея, то большинство владельцев не готовы продолжать пробное кормление даже 3 недели, но при частичном исчезновении признаков такое кормление следует продолжить.

Пробное провокационное кормление. Продолжительность пробного кормления может составлять 14 дней, но при появлении симптомов их можно прекращать раньше этого срока. В большинстве случаев симптомы возвращаются в пределах от нескольких часов до нескольких дней, и, по всей вероятности, 14 дней достаточно. Однако необходимо помнить, что у детей с глютен-чувствительной энтеропатией рецидив может случиться даже через два года после начала испытания глютену.

Оценка ответной реакции. Критерии для оценки реакции обычно носят субъективный характер, хотя предпочтительнее были бы объективные критерии, в особенности потому, что в большинстве случаев пробное кормление проводят открытым, а не «двойным слепым» способом.

Субъективные критерии. Часто для определения реакции на элиминационную диету ветеринарный врач должен полагаться на ремиссию клинических симптомов. К

сожалению, кормление элиминационной диетой является не только предоставлением незнакомого антигенного источника и тестирует не только аллергический потенциал животного. При кормлении разными продуктами в организм поступают разные жиры и углеводы, способные улучшить усвояемость, а включение таких веществ, как фрукто-олигосахариды, могут влиять на бактериальную флору. Все эти факторы оказывают эффекты на способность кишечника переваривать и абсорбировать питательные вещества и, следовательно, изменяют клинические признаки, например диарею. Может даже наблюдаться улучшение клинических признаков при поражении кожи. К примеру, если элиминационная диета исправляет недиагностируемую недостаточность питательных элементов, вносит незаменимые жирные кислоты или содержит противовоспалительные жирные кислоты омега-3.

Объективные критерии

Кишечная биопсия. В идеальном варианте аномальная кишечная биопсия бывает в тот период, когда животное получает первоначальную диету. Исчезновение гистологических изменений должно коррелировать с клинической ремиссией, а повторное взятие биопсии во время исследования должно зафиксировать рецидив. Однако большинство владельцев не соглашаются на проведение трехкратной биопсии, и на сегодняшний день среди исследований таким способом на собаках-компаньонах подтверждена лишь чувствительность к глютену у ирландских сеттеров. Экстраполированные данные из медицинской гастроэнтерологии и клинического опыта описывают некоторые гистологические изменения, способные отражать чувствительность к компонентам корма (таблица 3).

Гистологическая схожесть между аллергией на компоненты корма и идиопатическим IBD, вероятно, означает, что в большинстве случаев перед иммуносупрессивной терапией следует провести элиминационное пробное кормление. При слабых или умеренных симптомах этот выбор является вполне целесообразным, и большинство владельцев предпочитают попробовать диету до применения стероидов. Однако для достижения наибольшей пользы при тяжелых случаях диетическую модификацию и введение преднизолона часто выполняют одновременно. Кормление гипоаллергенной элиминационной диетой лечит любую возможную чувствительность, улучшает пищеварительную функцию, и путем «пожертвования» неизвестным протеином, может предотвратить развитие у животного приобретенной чувствительности к его обычной диете.

Кишечная проницаемость. Косвенное измерение кишечной проницаемости, посредством определения количества выделения в моче простых непереваримых сахаров, определяет целостность слизистого барьера и может служить проверкой реакции на диетическое воздей-

Таблица 3. Гистологические изменения в ЖК-биопсии, иногда укзывающие на аллергию на компоненты корма, но также наблюдающиеся при других заболеваниях ЖКТ

Лимфоплазмацитарный гастрит
Лимфоплазмацитарный энтерит
Интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация
Атрофия ворсинок – частичная или субтотальная
Эозинофильный гастроэнтерит

ствие. Интересно, что из 15 собак с диареей, чувствительной к компонентам корма, 5 (все ретриверы) показали нормализацию проницаемости при клинической ремиссии, однако у других 10 собак проницаемость оставалась высокой. Было высказано предположение, что эти разные данные послужили отражением различий между аллергией и непереносимостью компонентов корма.

ЛЕЧЕНИЕ

Для кормления после определения раздражающего компонента корма или продуктов разработано несколько запатентованных глютен-несодержащих диет, основанных на баранине, курице или рыбе. Они являются сбалансированными и поэтому предпочтительнее домашних диет. При условии правильно поставленного диагноза лечение одной лишь диетой должно быть успешным. При неудачном лечении следует провести повторную диагностику. Десенсибилизация при аллергии на компоненты корма не приносила пользы. Медикаментозную терапию оставляют для тех случаев, когда не удается подобрать подходящую диету, владелец не следует рекомендациям по кормлению животного, животное не ест предлагаемую еду или поедает отбросы. Рекомендуется преднизолон, однако можно попробовать также антигистаминные препараты и стабилизаторы тучных клеток (например, хромогликат).

Литература

- Crowe SE, Perdue MH: Gastrointestinal food hypersensitivity: Basic mechanisms of pathophysiology. *Gastroenterology* 103:1075, 1992. *Review of the mechanisms of food allergy.*
- Guagere E: Food intolerance in cats with cutaneous manifestations: A review of 17 cases. *Eur J Comp Anim Pract* 5:27, 1995. *Clinical investigations in cats with food allergic skin disease.*
- Hall EJ, Batt RM: Dietary modulation of gluten sensitivity in a naturally occurring enteropathy of Irish setter dogs. *Gut* 33:198, 1992. *Proof of dietary sensitivity in dogs and influence of weaning.*
- Hall EJ: Gastrointestinal aspects of food allergy: A review. *J Small Anim Pract* 35:145, 1994. *Review of mucosal barrier, immune tolerance, and causation of allergy.*
- Harvey RG: Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *J Small Anim Pract* 34:175, 1993. *A United Kingdom perspective of food allergic skin disease in dogs.*
- Paterson S: Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *J Small Anim Pract* 36:529, 1995. *Report of concurrent GI and cutaneous disease.*
- Rosser EJ: Diagnosis of food allergy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 203:259, 1993. *A United States perspective on food allergic skin disease in dogs.*
- Rutgers HC, Batt RM, Hall EJ, et al: Intestinal permeability testing in dogs with diet-responsive intestinal disease. *J Small Anim Pract* 36:295, 1995. *Monitoring permeability as an objective assessment of response to dietary exclusion.*
- White SD, Sequoia D: Food hypersensitivity in cats: 14 cases (1982-1987). *J Am Vet Med Assoc* 194:692, 1986. *A United States perspective on food allergic skin disease in cats.*

Избыточный рост микрофлоры тонкого отдела кишечника

Крис Л. Лудлов
ДЕБОРА ДЖ. ДЕЙВЕНПОРТ

В норме кишечный тракт содержит большие количества бактерий. Во время интердигестивного периода число бактерий в проксимальном отделе тонкого кишечника здоровой собаки колеблется от 10^2 до 10^5 колониеобразующих единиц (CFU)/мл кишечной жидкости. Это количество увеличивается до $10^5 - 10^9$ CFU/мл в дистальном отделе тонкого кишечника. Для сравнения, число бактерий проксимального отдела тонкого кишечника у здоровой кошки составляет $10^5 - 10^8$ CFU/мл. В норме имеется как аэробная, так и анаэробная микрофлора, при этом число аэробных микроорганизмов обычно превышает число анаэробных. Число бактерий тонкого кишечника, превышающее 10^5 CFU/мл или 10^4 анаэробных CFU/мл у собак, говорит о наличии избыточного роста микрофлоры тонкого кишечника. У больных собак заболевание может проходить бессимптомно или могут проявляться потеря веса, нарушение ассимиляции питательных веществ, рвота, диарея, урчание в кишечнике и метеоризм.

В диагностике SIBO все еще много неразрешенных вопросов. Число бактерий у кошек было вычислено с использованием других, более современных бактериологических методов, что дает причину усомниться в действи-

тельности определяющего количества 10^5 CFU/мл у собак. У клинически здоровых собак выявлялись более высокие показатели численности бактерий. Кроме того, до сих пор недостаточно хорошо известно значение увеличенных бактериальных показателей и их взаимосвязь с клиническим синдромом SIBO.

ЭТИОЛОГИЯ

В норме микрофлора тонкого кишечника состоит из разнообразных аэробных бактерий (включая *Escherichia coli*, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Pasteurella* sp., *Proteus* sp., и *Corynebacterium* sp.) и анаэробных бактерий (включая *Peptostreptococcus* sp., *Bacterioides* sp. и *Actinomyces* sp.). Избыточный рост микрофлоры тонкого кишечника может быть связан с увеличением численности в этих видах или увеличением более патогенных бактерий. Последнее может наносить прямой вред слизистой оболочке кишечника или продуцировать энтеротоксические или секреторные соединения.

Избыточный рост нормальной или патогенной флоры предотвращается путем взаимодействия организма-носителя и микробных факторов, служащих первичными

защитными механизмами кишки. Факторы хозяина включают в себя кишечную перистальтику, секрецию желудочной кислоты, панкреатическую и желчную секреции, а также продуцирование кишечного иммуноглобулина. Любое препятствие действию этих защитных механизмов может предрасполагать к SIBO. Клинический синдром первичного SIBO, когда защитные механизмы организма-носителя остаются в норме, бывает редко.

Нормальная кишечная перистальтика служит для проталкивания бактерий и кишечного содержимого в аборальном направлении, что предупреждает избыточную бактериальную колонизацию. Кишечная гипокинезия бывает связана с желудочно-кишечным паразитизмом, обструктивными заболеваниями (инородные тела, инвагинация), воспалительными и инфекционными кишечными заболеваниями, неоплазией и кишечным рубцеванием. Хирургическое иссечение илеоколического сфинктера изменяет нормальную перистальтику, устраняет барьер для колонических бактерий и в конце концов приводит к SIBO. Избыточный рост микрофлоры наблюдался при нарушениях перистальтики вследствие инфекционных или воспалительных заболеваний, таких как вирусный гастроэнтерит, и хронических энтеропатий, таких как лимфоплазматический и эозинофильный энтерит. Кроме того, эти заболевания могут изменять такие факторы слизистой оболочки, как продуцирование муцина, иммунитет слизистого слоя и нормальная бактериальная флора, что способствует SIBO.

В кислой среде желудка уцелывают лишь немногие из проглоченных бактерий. Секреция желудочной кислоты также препятствует росту микрофлоры в проксимальном отделе тонкого кишечника. После операции на желудке у людей количество микрофлоры тонкого кишечника имеет тенденцию к увеличению пропорционально желудочному pH. Продолжительная антисекреторная лекарственная терапия у людей также связана с увеличением числа бактерий в тонком кишечнике. С превалированием мощных антисекреторных препаратов (новейшие H_2 -антагонисты, ингибиторы протонной помпы) в лечении заболеваний желудка у животных возможно, что SIBO будет также чаще встречаться в ветеринарной практике.

Панкреатическая и желчная секреции (пищеварительные ферменты, иммуноглобулины) обладают также антимикробными эффектами в проксимальном тонком кишечнике. Как известно, панкреатической недостаточностью (EPI) развивается SIBO. Это состояние плохо реагирует на заместительную терапию ферментами печени, с явным улучшением при включении в лечебную схему для этих животных антибиотиков широкого спектра действия.

Продуцирование иммуноглобулина слизистой оболочкой и в желчном секрете оказывает решающее действие при контроле за микробным ростом в тонком кишечнике. Заболевания, изменяющие иммунную функцию кишечника, могут предрасполагать к SIBO. Много случаев избыточного роста микрофлоры описывалось у немецких овчарок и гончих с недостаточностью IgA. Трудно бывает разобраться во взаимосвязи между SIBO, увеличенным продуцированием иммуноглобулина A и другими энтеропатиями (лимфоплазматический и эозино-

фильный энтерит), распространенными у этой породы. Клинические признаки, характерные для SIBO, обычно наблюдаются у пациентов в педиатрии с иммуносупрессией, вторичной к инфицированию вирусом иммунодефицита человека (HIV). Несмотря на то, что вирус иммунодефицита кошек (ВИК) оказывает специфическое трофическое влияние на ЖК-тракт и ЖК-симптомы распространены у ВИК-положительных кошек, нет сведений о частоте SIBO у ВИК-инфицированных кошек.

Кроме факторов хозяина, ограничению бактериальной микрофлоры тонкого кишечника способствуют взаимодействия микроорганизмов в пределах кишечного просвета. Потребление поступающих питательных компонентов, изменения в pH, вызванные продуцированием короткоцепочечных жирных кислот, продуцирование ингибиторов роста (бактериоцины), изменения окислительно-восстановительного потенциала и препятствование бактериальному сращению слизистой оболочки, — все это может ограничивать колонизацию анаэробов или патогенных микроорганизмов. Кроме того, неразборчивое использование антимикробных препаратов в лечении желудочно-кишечного заболевания может в дальнейшем расстроить эту микросреду, способствуя развитию SIBO.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Процессы, посредством которых SIBO вызывает клинические симптомы, еще недостаточно хорошо изучены и, по всей видимости, соотносятся с количеством и типом бактерий, связанных с избыточным ростом. При SIBO редко можно встретить морфологические изменения слизистой поверхности, и если они бывают, то обычно в легкой форме. Избыточный рост анаэробной микрофлоры тонкого кишечника часто приводит к более серьезным гистологическим изменениям в кишечнике. В их числе ворсинчатая атрофия и инфильтрация с лимфоцитами и клетками плазмы. С использованием биохимических техник у собак с SIBO определялись изменения энзимов щеточной каемки эпителия. Это приводит к функциональным аномалиям энтероцитов и нарушению ассимиляции питательных веществ, а в серьезных случаях могут вызывать клинические симптомы.

Большую важность, по всей вероятности, представляет воздействие бактерий на интралюминальное содержимое. Конкуренция бактерий за питательные компоненты может привести к уменьшению и нарушенному всасыванию таких веществ, как витамин B_{12} , играющий решающую роль в белковом метаболизме. Дегидроксигация и деконъюгация солей желчных кислот люминальными бактериями результирует в уменьшенном образовании мицеллы и непереваживанию липидов. Бактериальный метаболизм липидов влечет за собой продуцирование гидроксигированных жирных кислот. Эти продукты расщепления действуют как детергенты, повреждая слизистую поверхность и слизистый слой, увеличивая допуск бактерий к слизистой оболочке. В ободочной кишке они также действуют как секреторные вещества. Бактериальное расщепление углеводов ведет к продуцированию коротких цепочек жирных кислот и спиртов, которые служат как осмотические агенты, втягивая жидкость в кишечный просвет. Они могут также наносить прямой вред слизистой поверхности. Любой из вышеперечисленных

механизмов может нарушить электрическую деятельность кишечника, приводя к нарушениям перистальтики. Первичные или вторичные изменения перистальтики предрасполагают к SIBO и обостряют клинические симптомы.

У собак с SIBO увеличена кишечная проницаемость. С использованием тестов дифференциальной сахарной абсорбции и ^{51}Cr -меченый EDTA увеличенная проницаемость наблюдалась как в исследовании гончих, так и в случаях естественно происходящего SIBO у домашних животных. Увеличение кишечной проницаемости может вести к воздействию на подслизистую, соединенную с кишкой лимфоидной тканью со стороны более крупных, более антигенных пептидов, способных запустить иммунную реакцию. Повышенная кишечная проницаемость в наше время является одним из наиболее вероятных патофизиологических механизмов в развитии иммунной реакции, наблюдаемой при воспалительном кишечном заболевании. Она совпадает также с мононуклеарным воспалительным инфильтратом, наблюдаемым у пациентов с SIBO.

Внекишечные заболевания также могут быть связаны с SIBO. Увеличенные количества кишечных бактерий повышают риск сепсиса вследствие транслокации через слизистый барьер тонкого кишечника. Увеличение числа бактерий в брыжеечных лимфоузлах было обнаружено в слепой петле у лабораторных животных с SIBO. У крыс с экспериментально вызванным SIBO описывались также симптомы воспаления печени. Повышение уровня печеночных ферментов и гистологические изменения у этих крыс предполагаются результатом повышенной кишечной проницаемости и поддержанности воздействию бактерий, компонентам бактериальной клеточной стенки и/или бактериальных токсинов, присутствуют у выших животных.

ДИАГНОСТИКА

Основанием для подозрения на SIBO должны служить клинические симптомы потери веса, рвоты, диареи, нарушенной ассимиляции, метеоризма. Поскольку SIBO редко бывает первичным состоянием, следует выполнять тщательную диагностическую работу с целью исключения лежащих в основе заболеваний. Полный анализ крови и сывороточный биохимический профиль помогают определить метаболические причины гипокинезии (например, сахарный диабет) и оценить серьезность расстройств, связанных с нарушенной ассимиляцией питательных компонентов (например, анемия, вызванная недостатком витамина B_{12}). Абдоминальная рентгенография и ультразвуковая эхография помогают исключить непроходимости и кишечные неоплазии. С помощью этих методов можно также дать приблизительную оценку желудочно-кишечной перистальтике. Экзокринную панкреатическую недостаточность следует исключить путем измерения сывороточной трипсино-подобной иммунореактивной пробы. Часто возникает необходимость кишечных биопсий для идентификации лежащих в основе воспалительных или неопластических кишечных нарушений (например, лимфоплазмодитарный гастроэнтерит, лимфома), хотя гистологические изменения не являются диагностическими для SIBO. Измерение сывороточных иммуноглобулинов может оказать помощь в диагностике специфических иммунодефицитов.

Многие тесты используются как вспомогательные при диагностике SIBO. Количественные аэробные и анаэробные бактериальные культуры тонкого кишечника долго считались «золотым стандартом» диагностического теста. Они редко осуществляются на практике из-за высокой стоимости, трудности собирания материала, транспортировки и выполнения количественных аэробных и анаэробных культур кишечного сока. Культуры можно получать хирургическим путем, откачивая жидкость из проксимального отдела тонкого кишечника с помощью иглы № 22. С целью предотвращения анаэробной инфекции необходимо как можно быстрее удалить воздух из шприца. Кишечную жидкость можно также собирать эндоскопическим способом. Перед взятием пробы необходимо должным образом простерилизовать эндоскоп газовой или химической стерилизацией (2%-ным глютаральдегидом, 1,5%-ным Зефираном [хлоридом бензалкония]). До взятия пробы следует получить отрицательный контрольный образец (эндоскоп промывают 1 мл стерильного солевого раствора), что позволяет определить наличие контаминации в эндоскопе. По-видимому, некоторая контаминация эндоскопа все же происходит при введении через верхний отдел ЖКТ, однако первоначальные исследования, сравнивающие эндоскопические образцы с хирургическими, показывают незначительное различие между двумя методами. Следует собирать максимально возможное количество жидкости, хотя часто количество бывает меньше 1 мл. Образцы необходимо как можно быстрее посеять (в пределах 30 минут) и при невозможности немедленного посева хранить при 4°C , во избежание бактериальных потерь. Если это неосуществимо, то ваша лаборатория должна находиться в контакте с транспортными средствами. Альтернативой взятия кишечной жидкости является посев кишечных биопсий. Взятие биопсийных проб технически проще, однако все же остаются сложности с транспортировкой и техникой посева. Результаты выражают в CFU/мл ткани. В настоящее время еще не установлены нормальные уровни бактерий слизистого слоя, так что результаты трудно интерпретировать.

У собак диагностическими для SIBO было признано общее количество бактерий более чем 10^5 CFU/мл и/или число анаэробов более чем 10^4 CFU/мл. К сожалению, часто увеличенное число бактерий в проксимальном отделе тонкого кишечника плохо коррелирует с клиническими признаками SIBO. Для этого существует несколько объяснений. Общее бактериальное количество в двенадцатиперстной кишке более чем 10^5 CFU/мл часто выявлялось при исследовании клинически здоровых животных и собак с отсутствием гистологических данных о заболевании тонкого кишечника. Это заставило задуматься о специфичности использования традиционных количественных значений в качестве диагностических критериев для SIBO у пациентов с клиническими симптомами. Может понадобиться определение нормальной бактериальной численности для каждой лаборатории. Выяснилось также плохое соотношение между количеством и типами организмов жидкости тонкого кишечника и организмами кишечной поверхности по определению посева кишечных биопсий. Можно также наблюдать большое различие между бактериальным количеством в разных местах проксималь-

ного отдела тонкого кишечника. Возможны различия в тяжести гистологических изменений и клинических симптомов, в зависимости от типов бактерий при SIBO. Предстоит еще большая работа по совершенствованию диагностического золотого образца, если им и дальше будут считать количественные культуры. Существует необходимость дальнейшего прояснения значения увеличенного бактериального количества в проксимальном отделе тонкого кишечника у нормальных собак и собак с клиническим кишечным заболеванием. По мнению авторов, в связи с усовершенствованием бактериологических методов следует пересмотреть числовые данные. Необходима более четкая характеристика бактериальных популяций как у здоровых собак, так и у животных с кишечным заболеванием. Надо также определить взаимосвязь между бактериями просвета кишечника и населяющими слизистую оболочку, а также их сравнительное значение в патологии тонкого кишечника.

В качестве скрининга для SIBO использовались и другие тесты. Собакам проводились измерения сывороточных уровней фолата и витамина B₁₂ натощак, что является легко доступным для практикующих врачей. Эти тесты основаны на принципе, что увеличенное количество бактерий в проксимальном отделе тонкого кишечника продуцирует увеличение количества фолата и либо утилизируется витамином B₁₂, либо препятствует его абсорбции. Эти эффекты будут предопределять сывороточное содержание витаминов, приводя к увеличенному сывороточному уровню фолата и уменьшенному сывороточному уровню витамина B₁₂, что является классическими признаками у пациентов с SIBO. Из двух витаминов уменьшенный уровень сывороточного витамина B₁₂ является более постоянным признаком. К сожалению, специфичность и чувствительность сывороточных уровней фолата и витамина B₁₂, основанная на корреляции с количественными культурами, не являются высокими. Парентеральное введение витаминов будет изменять сывороточный уровень обоих витаминов. Оказалось, что уровни фолата и B₁₂ во многих промышленно выпускаемых диетах для здоровых собак достаточно высоки, чтобы вызвать повышение сывороточных уровней при исследовании натощак. И наоборот, при достаточно тяжелой патологии проксимального отдела тонкого кишечника абсорбция фолата может быть редуцирована даже в условиях его увеличенного бактериального продуцирования, и его сывороточные уровни могут иметь нормальные или низкие значения даже при наличии SIBO. Не все бактерии, связанные с SIBO, синтезируют фолат. Сывороточные уровни витамина B₁₂ могут быть редуцированы другими заболеваниями, помимо SIBO, включая EPI и тяжелое поражение слизистой оболочки или атрофию в месте абсорбции в подвздошной кишке.

Водородный дыхательный тест (НВТ) много лет использовался у людей в качестве неинвазивного скрининг-теста для SIBO. НВТ основан на условии, что неперевариваемые углеводы ферментируются бактериями в кишке, приводя к продуцированию короткоцепочечных жирных кислот, водорода и углекислого газа. Небольшой, но постоянный процент этих газов абсорбируется в общую кровеносную систему и выделяется с первой порцией выдыхаемого воздуха через легкие.

Следовательно, изменения в выдыхаемом H₂ отражают изменения в продуцировании H₂ в кишке. В норме бактерий в тонком кишечнике недостаточно для продуцирования измеримого повышения водорода в дыхании, и большинство дыхательного водорода относится к брожению в ободочной кишке. У пациентов с SIBO описаны увеличение дыхательного водорода натощак и «раннее» повышение дыхательного водорода после проглатывания тестового вещества. Уровни дыхательного водорода натощак относятся к увеличенному продуцированию и сбраживанию кишечных глюкопротеинов. Раннее повышение дыхательного водорода происходит вследствие продуцирования повышенным количеством бактерий в проксимальном отделе тонкого кишечника. Необходимо четко идентифицировать это раннее повышение до того, как углеводная питательная среда может быть создана колонической бактериальной ферментацией. Несмотря на простоту и неинвазивный характер НВТ, в различных исследованиях у людей наблюдались значительные расхождения специфичности и чувствительности. Изменчивость происходит вследствие различий в ферментации бактериальными популяциями; разной скорости прохождения содержимого по тонкому кишечнику, что затрудняет определение раннего повышения; а также различий углеводных субстратов, используемых в тесте. У животных имеются те же самые ограничения для НВТ, а также есть сложности измерения водорода в дыхании. Ценность этого метода в диагностике SIBO у животных еще предстоит доказать.

У собак с SIBO наблюдается повышенная кишечная проницаемость. В то время как раньше измерение кишечной проницаемости требовало применения радиоактивных веществ, воздействующих на пациента (⁵¹Cr-меченый EDTA), исследования показали надежность измерений из тестов дифференциальной абсорбции сахаров. Эти тесты основаны на дифференциальной абсорбции неперевариваемых, неперевариваемых сахаров, помогающей определить кишечную проницаемость (лактоза, рамноза) и абсорбтивную функцию тонкого кишечника (ксилоза, 3-О-метилглюкоза). Эти сахара принимаются внутрь, и в течение 5 часов измеряется их выделение с мочой. Увеличенное количество восстановленной лактулозы по отношению к рамнозе указывает увеличенную кишечную проницаемость, тогда как уменьшенное количество ксилозы по отношению к 3-О-метилглюкозе указывает на пониженную абсорбтивную функцию. Исследования естественного происхождения собак с SIBO показали увеличенную проницаемость и уменьшенную абсорбтивную функцию в отсутствие гистопатологических изменений. Лечение оральным окситетрациклином приводило к уменьшению дуоденальных бактерий, уменьшению проницаемости и увеличению абсорбтивной функции. Повышенная кишечная проницаемость не является специфической для SIBO и может быть при других кишечных заболеваниях, связанных с развитием SIBO. Это делает измерение проницаемости ненадежным скрининг-тестом для SIBO, однако приносит пользу в оценке поражения кишечника, наблюдаемого при SIBO и связанных с этим заболеваниях. В настоящее время для практикующих врачей нельзя считать легкодоступным измерение уровня сахара в моче.

Измерение сывороточных неконъюгированных желчных кислот может оказаться полезным скрининг-тестом для SIBO. Тест основан на послышке, что увеличенное бактериальное количество в проксимальной тонкой кишке приводит к увеличенной деконъюгации солей желчных кислот, которые затем легко абсорбируются. Увеличение сывороточных уровней неконъюгированных желчных кислот наблюдалось у людей с SIBO. Современные исследования находятся в поиске, определяя чувствительность, специфичность и практичность этого теста у животных.

В конечном итоге, вследствие отсутствия чувствительного и специфичного скрининг-теста, полезную диагностическую помощь оказывает реакция на введение антибиотиков. После проведенных попыток исключить лежащее в основе заболевание и при отсутствии какой-либо реакции на диетотерапию и лечение обычных паразитов, целесообразно проделать 7–10-дневную пробу антибиотиками. Необходимо помнить о прерывистости многих лежащих в основе заболеваний (например, лимфоплазматический гастроэнтерит) и возможности кажущегося, однако не связанного с антибиотиками, улучшения, ведущего к ложноположительному результату.

Отличительная диагностика SIBA продолжает оставаться сложной. Выявление лежащих в основе заболеваний, обычно связанных с SIBO (например, EPI), должно увеличить подозрения. Повышенный сывороточный уровень фолата и увеличенный сывороточный уровень витамина B₁₂ позволяют предположить SIBO и при совместимых с SIBO клинических симптомах являются достаточной причиной для лечения. При других ЖК-заболеваниях с плохой реакцией на начальную терапию может оказать эффект добавление антимикробной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ

При поставленном диагнозе SIBO у животного с совместимыми клиническими симптомами первым шагом в терапии является идентификация и лечение лежащего в основе заболевания. У животных с серьезными клиническими симптомами или нераспознаваемым основным заболеванием предпочтительно было бы начать с антимикробной терапии. В настоящее время рекомендуется использование антибиотиков широкого спектра, эффективных против аэробов, колиформ и анаэробных бактерий. В неосложненных случаях SIBO хороший эффект наблюдался с тетрациклином, 5–10 мг/кг каждые 8 часов, на протяжении 28 дней. Эффективными альтернативами являются метронидазол и тилозин (Тилан, *Elanco*). Метронидазол, 10–20 мг/кг каждые 12 часов, имеет главным образом, анаэробный спектр и не является эффективным против аэробов. Тилозин, 10–20 мг/кг каждые 12 часов, был использован и рекомендован в хронических случаях, поскольку он менее восприимчив к развитию антимикробной устойчивости. Поскольку тилозин выпускается только в форме порошка, его можно давать животному в желатиновой капсуле или в эмпирической дозе 3 чайных ложки/10 кг каждые 12 часов, смешивая с кормом. Целью терапии является использование минимального количества для контроля за клиническими симптомами. Другие антимикробные средства широкого спектра могут быть в равной степени эффективными. Могут случаться рецидивы, требующие проведения тера-

пии в течение 6 недель. Они указывают на то, что основное заболевание еще не обнаружено.

Диетотерапия может оказать большую пользу в контроле за клиническими симптомами, связанными с SIBO. Идея заключается в редуцировании питательных веществ, которые предрасполагают к продуцированию веществ, вызывающих диарею, кишечными бактериями, и редуцировать нагрузку поврежденной слизистой оболочки. Общие рекомендации – диета с низким содержанием жиров, легкоусвояемая. Рекомендуются многие промышленные и домашние диеты, подходящие под это определение. Может потребоваться парентеральное введение витамина B₁₂ для нормализации его уровня в сыворотке крови. Кроме контроля за клиническими симптомами с помощью диеты, благотворное воздействие на кишечную микросреду могут оказать диетические добавки, такие как олигосахариды. Эти составы не перевариваются и не абсорбируются в ЖК-тракте, но подвергаются метаболизму в разной степени со стороны находящихся там бактерий. Бактерии по-разному утилизируют эти вещества и по-разному растут с их использованием, что позволяет воздействовать на бактериальные популяции путем предпочтительного кормления «хороших» бактерий. Использование натуральных олигосахаридов, добавляемых в течение 2 недель в стандартную еду для собак, привело к редуцированию числа бактерий в кишечной жидкости и на слизистой поверхности у немецких овчарок с дефицитом Ig-A и повышенным уровнем дуоденальных бактерий. Главным образом, уменьшилось количество аэробных бактерий. В этом исследовании у собак отсутствовали клинические симптомы, так что необходимо соблюдать осторожность, когда результаты применяются к собакам с клиническими симптомами. Для установления значения этой терапии при SIBO необходимы будут дальнейшие исследования.

Литература

- Batt RM, Rutgers HC, Sancak AA: Enteric bacteria: Friend or foe? *J Small Anim Pract* 37:261, 1996. *A good review of normal enteric bacterial populations and the causes and pathophysiology of increased bacterial overgrowth; also reviews recent information about pathogenic enteric bacteria.*
- Davenport DJ: Small intestinal bacterial overgrowth: Need for a new definition? *Proceedings of the 13th Forum of the American College of Veterinary Internal Medicine*, 1996, pp 346-347. *Review summarizes the information, emphasizing the need for re-evaluation of bacterial numbers that define small intestinal bacterial overgrowth.*
- Delles EK, Willard MD, Simpson RB, et al: Comparison of species and numbers of bacteria in concurrently cultured samples of proximal small intestinal fluid and endoscopically obtained duodenal mucosa in dogs with intestinal bacterial overgrowth. *Am J Vet Res* 55:957, 1994. *Article compares bacterial populations and numbers and describes small intestinal histologic changes in IgA-deficient German shepherds.*
- Johnston K, Lampton A, Batt RM: An unexpected bacterial flora in the proximal small intestine of normal cats. *Vet Rec* 132:362, 1993. *Article describes the proximal bacterial flora in normal cats.*
- Rutgers HC, Batt RM, Elwood CM, et al: Small intestinal bacterial overgrowth in dogs with chronic intestinal disease. *J Am Vet Med Assoc* 206:187, 1995. *Study describes the results of quantitative cultures done on dogs with a variety of naturally occurring small intestinal diseases.*
- Rutgers HC, Batt RM, Proud FJ, et al: Intestinal permeability and function in dogs with small intestinal bacterial overgrowth. *J*

Small Anim Pract 37:428, 1996. *Paper reports the results of measurements of intestinal permeability with the use of differential sugar absorption in dogs with increased small intestinal bacterial counts.*

Willard MD, Simpson RB, Delles EK, et al: Effects of dietary supplementation of fructo-oligosaccharides on small intestinal bacterial overgrowth in dogs. *Am J Vet Res* 55:654, 1994. *Article describes*

the changes seen in small intestinal bacterial populations after the diet was supplemented with an oligosaccharide.

Willard MD, Simpson RB, Possum TW, et al: Characterization of naturally developing small intestinal bacterial overgrowth in 16 German Shepherd dogs. *J Am Vet Med Assoc* 204:1201, 1994. *Good description of the bacteriologic and histologic findings in IgA-deficient German shepherds.*

Энтеропатии с потерей белка

ЛИЗА ЭРИН МУР

Энтеропатии с потерей белка (PLE) могут быть связаны с множеством кишечных и системных заболеваний. Эту группу заболеваний характеризует неселективная потеря белков в кишечный тракт. Потеря протеинов может происходить вследствие потери функции слизистого барьера, что приводит к увеличенной кишечной проницаемости (воспалительные или эрозивные заболевания), дисфункции или аномалиям кишечного лимфатического дренажа (Jeffries, 1983). В качестве причины PLE у собак были описаны многие заболевания, включая кишечную лимфангиэктазию (первичную или вторичную), воспалительные процессы (лимфоплазматические, эозинофильные, гранулематозные энтериты и глютен-чувствительная энтеропатия), желудочно-кишечную язву, неоплазию (лимфосаркома, кишечная карцинома), кишечную грибковую или паразитарную инфекцию (гистоплазмоз, трихоцефалез, анкилостомоз), инородные тела, хронические инвагинации, острые вирусные энтериты (парвовирус), острый или хронический бактериальный энтерит, иммунные и аллергические заболевания (системная красная волчанка), констриктивный перикардит и правостороннюю сердечную недостаточность.

ПРИЧИНЫ ЭНТЕРОПАТИЙ С ПОТЕРЕЙ БЕЛКА

Кишечная лимфангиэктазия

Кишечная лимфангиэктазия (IL) считается наиболее распространенным заболеванием, связанным с PLE (Tams and Twedt, 1981). Заболевание характеризуется расширением кишечных лимфатических сосудов, приводящим к расширению и перфорации млечных сосудов в ворсинках и подслизистой. Это приводит к потере протеинов, лимфоцитов и хиломикронов в кишечный просвет. Различают первичную или вторичную IL. Первичная IL – это врожденное заболевание, при котором недостаточные или недоразвитые лимфатические сосуды влекут за собой плохой кишечный лимфоток и дренаж. Заболевание может также быть связано с системными аномалиями лимфатической системы (Fossum, 1989). Вторичная IL обычно бывает вследствие непроходимости лимфотока, либо в лимфатической системе (воспалительные процессы кишечной стенки, неопластические заболевания), либо из-за венозной гипертензии (застойная сердечная недостаточность, тромбоз портальной ве-

ны). При воспалительных процессах часто наблюдают образование липогранулем вокруг лимфатических сосудов (Van Kruiningen et al., 1984).

Воспалительные и иммунные заболевания

Воспалительные и иммунные заболевания кишечника включают в себя лимфоплазматические, эозинофильные и гранулематозные энтериты. Лимфоплазматический энтерит является наиболее распространенной причиной PLE в этой категории (Tams, Twedt, 1981). Это заболевание характеризуется диффузной инфильтрацией лимфоцитов и клеток плазмы в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника. Это хроническое заболевание, причина которому не поддается определению, однако современные теории сосредоточены на отклонительной иммунологической патологии, включающей нарушенную иммунорегуляцию, аллергены корма или другие хронические антигенные факторы (Guilford, 1996). Вне зависимости от причины или причин, в конечном итоге происходит воспалительный процесс, приводящий к повреждению желудочно-кишечной ткани, что может в некоторых случаях повлечь за собой потерю белка.

Смешанные заболевания

Как упоминалось ранее, различные другие заболевания также могут вызывать потерю белка в желудочно-кишечном тракте (Tams, Twedt, 1981; Jeffries, 1983). Состояния, приводящие к эрозии или кровотечению кишечных слизистого, подслизистого или мышечного слоев, могут повлечь за собой потерю плазмы или крови, при более тяжелых поражениях. Примерами могут послужить эрозия или язва вследствие попадания инородных тел, употребления препаратов (наиболее распространенных нестероидных противовоспалительных препаратов) и инвагинаций. Инфильтративные заболевания, такие как гистоплазмоз и лимфосаркома, также описываются как случаи PLE. Следует также включить острые и хронические инфекционные заболевания. Парвовирусный энтерит может привести к тяжелой гипопроteinемии из-за разрушения ворсинчатого слоя и последующей потере плазмы в просвет кишечника. PLE может быть вызвана различными бактериальными агентами, включая избыточный

рост микрофлоры тонкого кишечника и паразитарные инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Клинические симптомы могут быть различны, но почти всегда включают потерю веса. Другие симптомы связаны с желудочно-кишечным трактом (рвота или диарея от полужидкой до водянистой консистенции). Следует отметить, что не у всех животных с PLE бывает диарея; единственными симптомами могут быть потеря веса и гипопротейнемия. Другие симптомы связаны с гипопротейнемией. Могут наблюдаться асциты, периферические отеки и одышка, возникающие вследствие гидроторакса. Пальпация органов брюшной полости может выявить утолщение петель кишечника, лимфаденопатию или новообразование. Аускультация органов грудной клетки может выявить патологию сердечно-сосудистой системы.

ДИАГНОСТИКА

Гипопротейнемия при PLE носит неселективный характер; следовательно, понижены уровни альбумина и глобулина. Известны два примечательных исключения – это PLE у собак породы басенджи и кишечный гистоплазмоз. У басенджи энтеропатия связана с гипоальбуминемией и гиперглобулинемией (*Breitschwerdt, 1992*). Кишечный гистоплазмоз связан также с нормальной или повышенной фракцией глобулина, предположительно вследствие воспалительной реакции (*Williams, 1996*). Следует исключить другие случаи гипоальбуминемии. Анализ мочи и соотношение белок в моче:креатинин показывают аномальные результаты при почечной потере белка. Уменьшенное продуцирование альбумина может происходить вследствие тяжелого печеночного заболевания, и для исключения этой возможности следует выполнить тестирование печеночной функции посредством анализа желчной кислоты и билирубина. Потеря белка может также наблюдаться при хронической кровопотере, в этом случае обязательно наличие анемии. Рентгенография помогает исключить обструкцию (инородные тела), заболевание сердца, метастазы или грибковое поражение.

Если результаты первоначальных исследований в норме, следует провести обследование кишечника. Выполняются многочисленные анализы кала (метод флотации и нативные мазки). При получении отрицательных результатов перед выполнением более дорогостоящего и инвазивного тестирования можно провести эмпирическое введение антигельминтов широкого спектра, таких как фенбендазол.

Тестирование кишечной функции помогает выявить дефекты всасывания или переваривания. Судановое окрашивание калового материала используют для определения стеатореи, что указывает на плохое усвоение жиров. Пероральное тестирование d-ксилозой может выявить плохое усвоение углеводов. Бариевые серии обрисовывают местонахождение и тяжесть некоторых слизистых аномалий, таких как язвы. Цитологическое исследование мазков фекалий или колонических соскобов может выявить грибковые или протозойные микроорганизмы или лейкоциты. Белковый электрофорез определит аномалию конкретной протеиновой фракции. При PLE бывают низкими как альбуминовые, так и глобули-

новые фракции. Определение уровней сывороточного фолата и кобаламина вместе с тестами на дыхательный водород и кишечную проницаемость (если возможно проведение) служит дальнейшим подтверждением желудочно-кишечного заболевания.

«Золотым стандартом» диагностики кишечной потери белка является определение количества меченого радиоактивным изотопом (хром-51) альбумина в фекалиях после внутривенного введения (*Williams, 1996*). Применение этого теста по многим причинам ограничено в ветеринарной медицине. Другим полезным тестом в гуманной медицине, недавно привлечшим внимание ветеринарных врачей, является определение в кале альфа₁-антитрипсина (альфа₁-протеазы) (*Williams, 1991*). Альфа₁-антитрипсин имеет молекулярный вес, сходный с альбумином. Этот белок находится в сосудистом и интерстициальном пространствах и в лимфе. Следовательно, при PLE могут наблюдаться потери альфа₁-антитрипсина в кишечный тракт и выделение его в неизмененном виде с каловыми массами. Этот белок можно потом измерить с помощью иммунной пробы, что даст косвенное количественное определение белковой потери. Это важно как для диагностики, так и в ходе контроля за лечением.

В конечном итоге, обычно требуется проведение кишечных биопсий для определения патологического процесса, вызывающего PLE. Выполняют эндоскопическую биопсию или биопсию полной толщины через диагностическую лапаротомию. Лапаротомия обладает большими преимуществами, позволяя оценку всего кишечного тракта, поскольку некоторые заболевания могут носить очаговый характер и бывают дополнены экстраинтестинальными структурами. Расширенные лимфоузлы предстают в виде молочной сети на серозной поверхности кишок и на всем протяжении брыжейки. Животные с PLE обычно страдают от недостаточного питания и гипопротейнемии; следовательно, у них бывает позднее заживление ран, что может вести к расхождению краев шва. Необходимо максимально уменьшить эту возможность путем использования нерассасываемого шовного материала. Во многих случаях эндоскопических биопсий достаточно для диагностики диффузных слизистых заболеваний. Вследствие тенденции к гиповолемии у животных с гипопротейнемией, происходящей вследствие редуцированного онкотического давления, перед анестезией им необходимо вводить плазменные или синтетические коллоиды (например, гетакрахмал, Геспан; *American Critical Care, McGaw Park, IL*), что помогает избежать гипотензии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение должно быть направлено на любое определяемое основное заболевание. PLE как результат острых вирусных инфекций обычно устраняется при поддерживающем лечении, а PLE как следствие бактериальных или паразитических инфекций улучшается с использованием специфической терапии. Соответственно должны лечиться другие заболевания (антигрибковые средства при гистоплазмозе, химиотерапия при лимфосаркоме и т. д.).

Лечение двух наиболее распространенных заболеваний, вызывающих PLE (IL, лимфоплазмозитарный энтерит), основано на диетотерапии (*Jeffries, 1983*) и про-

тивовоспалительном медикаментозном лечении (Williams, 1996; Fossum, 1989). В диетическом корме должно быть низкое содержание триглицеридов, состоящих из длинных цепочек жирных кислот, которые поступают в кровеносную систему через кишечные лимфатические узлы. Коротко- и средне-цепочечные Триглицериды могут абсорбироваться непосредственно в воротную систему. Можно использовать промышленные готовые корма, такие как Prescription Diet r/d (Hill's Pet Products, Тонка, Канзас), или домашнюю диету (Fossum, 1989). Калорийную насыщенность диеты можно повысить путем добавления масла из средне-цепочечных триглицеридов (МСТ) (Mead Johnson, Evansville, IN) в дозировке 1–2 мл/кг каждый день. Однако масло МСТ является дорогостоящим, невкусным для некоторых животных, и не дает основных жирных кислот. Альтернатива – элементарная добавка Портагена (Mead Johnson, Evansville, IN) – из 1,5 стакана, разведенного водой, получается 1 кварта (1,14 литра) микстуры, содержащей 1 кал/мл. Эта микстура гипертоническая и может стать причиной возникновения рвоты и диареи.

Кортикостероиды могут оказать эффект при лечении вторичной ИЛ и воспалительных энтеропатий. Можно использовать преднизон в дозировке 2–3 мг/кг, медленно сужая ее с началом положительной реакции. Поддерживающая дозировка обычно сохраняется на неопределенный срок, предпочтительно через день. При отсутствии реакции на кортикостероиды можно использовать иммуноподавляющие средства, такие как азатиоприн. Прогноз трудно определить из-за недостатка продолжительных исследований кошек и собак. В целом прогноз осторожный, пока не будет видна ответная реакция на лечение. Терапию обычно продолжают в течение неопределенного периода времени; случаются рецидивы.

Литература

- Breitschwerdt EB: Immunoproliferative enteropathy of basenjis. *Semin Vet Med Surg* 7:153, 1992. *A review of this breed-specific disease.*
- Fossum TW: Protein-losing enteropathy. *Semin Vet Med Surg* 4:219, 1989. *A review of the diagnosis and treatment of PLE (primarily IL).*
- Guilford WG: Idiopathic inflammatory bowel diseases. In: Guilford WG, Strombeck DR: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 451. *A review of the pathophysiology, diagnosis, and management of inflammatory bowel disease.*
- Jeffries GH: Protein-losing gastroenteropathy. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds: *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1983, p 280. *A review of intestinal causes of PLE in humans.*
- Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, Miles KG: Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc* 201:1603, 1992. *A retrospective study of the clinical and pathologic findings in dogs and cats with inflammatory bowel disease.*
- Sherding RG: Intestinal Lymphangiectasia. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy IX*. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 885. *A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of IL.*
- Tarns TR, Twedt DC: Canine protein-losing gastroenteropathy syndrome. *Comp Cont Ed Pract Vet* 3:105, 1981. *A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of various causes of PLE.*
- Van Kruiningen HJ, Lees GE, Hayden DW, et al: Lipogranulomatous lymphangitis in canine intestinal lymphangiectasia. *Vet Pathol* 21:377, 1984. *Description of four dogs with IL and lymphangitis.*
- Williams DA: Evaluation of fecal alpha-1-protease inhibitor concentration as a test for canine protein-losing enteropathy (PLE). *J Vet Intern Med* 5:133, 1991. *Abstract describing the use of an immunoassay in control dogs and three dogs with PLE.*
- Williams DA: Malabsorption, small intestinal bacterial overgrowth, and protein-losing enteropathy. In: Guilford WG, Strombeck DR: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 367. *A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of PLE.*

Хронический колит у собак

МАЙКЛ С.ЛЕЙБ

Хроническим колитом считают воспаление толстой кишки, сохраняющееся как минимум 2 недели. Несмотря на большое количество разных гистологических форм хронического колита, распознаваемых у собак, для большинства из них существуют подобные клинические симптомы, диагностический план и лечение. В этой главе рассматриваются различные гистологические типы колита, с особым вниманием на плазматитарных лимфоцитарных колитах. Здесь содержится беглый обзор колита, изложение диагностического плана, используемого автором при хронической кишечной диарее, краткое обсуждение наиболее важных заболеваний (таблица 1) и терапии.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ КОЛИТА

Плазматитарно-лимфоцитарный колит

Плазматитарно-лимфоцитарный колит является наибо-

лее распространенным формой колита в авторской практике (см. таблицу 1).

Более часто заболевание встречается у самцов. Характерное гистологическое поражение заключается в увеличении количества плазматитарных клеток и лимфоцитов в слизистой оболочке. Сопутствующее вовлечение желудка или тонкого кишечника может стать причиной рвоты или признаков диареи тонкой кишки. Из 15 собак с плазматитарно-лимфоцитарным колитом в таблице 1 у 7 было сопутствующее заболевание тонкой кишки и у 2 – желудочная инфильтрация.

Патофизиология

Патофизиология воспалительного кишечного заболевания (IBD) сложна и не вполне понятна. Неизвестно, является ли причиной IBD воспалительная реакция на

Таблица 1. Диагноз 74 случаев хронической диареи толстой кишки

Диагноз	Число случаев
Идиопатический	19
Плазматический лимфоцитарный колит	15
<i>Clostridium perfringens</i> энтеротоксикоз	10
Злокачественная неоплазия	10
Пиогранулематозный колит	6
Гистиоцитарный язвенный колит	3
Эозинофильный гранулематозный колит	2
<i>Trichuris vulpis</i>	1
Гистоплазмоз	1
Смешанный	7

инородный агент или заболевание вызывается посредством патологического иммунологического ответа на нормальные внутрипросветные антигены (такие как пища или бактерии). Вполне вероятно, что причина IBD является многофакторной.

Повышенная проницаемость слизистой оболочки бывает основным компонентом IBD у людей. Разрушение слизистого барьера позволяет увеличенный доступ антигенов к иммунологической защите слизистой оболочки, вызывая самосохраняющийся воспалительный процесс. Воспаление ведет к пополнению дополнительных воспалительных клеток с выделением мощных воспалительных медиаторов (простогландины, лейкотрины, тромбоцито-активирующий фактор, интерлейкины, реактивные кислородные метаболиты и некоторые желудочно-кишечные пептиды), что становится причиной дальнейшего поражения слизистого барьера. Это позволяет дополнительный допуск интралюминальных антигенов через слизистый барьер, стимулируя дальнейшее воспаление и повреждение.

Повышенная проницаемость может произойти вследствие первичного нарушения слизистой оболочки или происходит вторично к инфекционным, метаболическим, аллергическим или токсическим поражениям. Либо бывают случаи неправильной иммунорегуляции (ослабление супрессорной функции Т-лимфоцитов), позволяющие нормальным антигенам просвета кишечника индуцировать преувеличенный иммунный ответ, который не подавляется и не контролируется нормальными супрессорными механизмами.

Вне зависимости от причины увеличенной проницаемости, антигены просвета кишечника, на которые в норме не реагирует (не вызывают воспалительного ответа) иммунная система кишечника, способны провоцировать тяжелую иммунную реакцию. Терапевтическая реакция на гипоаллергенную диету или антибиотики, происходящая у некоторых собак, может происходить вследствие ограничения или редукции антигенов просвета кишечника, вторичным образом вовлеченных в воспалительный процесс.

Воспаление слизистой оболочки приводит к клиническим симптомам, связанным с IBD. Кишечное воспаление нарушает твердые соединения между эпителиальными клетками, а также редуцирует абсорбцию и способствует потере питательных веществ, электроли-

тов и воды. Некоторые воспалительные медиаторы стимулируют кишечную секрецию. Воспаление побочным образом влияет на перистальтику, ингибируя сегментарные сокращения и вызывая уменьшенное накопление каловых масс и частое выделение содержимого толстого отдела кишечника. Бокаловидные клетки отвечают на воспаление увеличением секреции слизи. Воспаление, эрозия или язва могут привести к кровотечению. Воспаленная прямая кишка становится чувствительной к растяжению, инициируя позыв к дефекации и вызывая тенезмы. Воспаление в двенадцатиперстной кишке и в желудке вызывает стимуляцию рецепторов, начинающих рвотный рефлекс. Тяжелая рвота или профузная диарея могут вести к дегидратации от потери жидкости и электролитов.

Эндоскопия

В некоторых случаях удастся определить лишь незначительные эндоскопические аномалии, включающие легкое увеличение гранулярности и рыхлости слизистой оболочки (кровотечение бывает связано с обычной эндоскопической травмой). В других случаях нечетко видны кровеносные сосуды подслизистого слоя или можно наблюдать эрозию слизистой. Язва, более глубокий дефект слизистой, наблюдается реже. У некоторых собак слизистая может оказаться нормальной, что подчеркивает важность взятия биопсийных образцов. Эндоскопические поражения могут различаться по тяжести в разных местах ободочной кишки. В большинстве случаев серьезность эндоскопических поражений не коррелирует с серьезностью клинических симптомов.

Гистопатологические особенности

Гистопатологические критерии для установления диагноза плазматического лимфоцитарного колита у собак бывают противоречивыми. Недавно были предложены классификационные схемы с целью создания объективных критериев, применимых к диагностике IBD.

Все диагностические классификационные схемы включают в качестве основного критерия увеличение количества плазматических клеток и лимфоцитов слизистого слоя. Часто выявляют уменьшенное количество эозинофилов, а также отдельные нейтрофилы и макрофаги. В некоторых случаях эозинофилы присутствуют в почти равных количествах; эти случаи классифицируют как плазматично-лимфоцитарный и эозинофильный колит. Другие гистологические изменения при IBD включают отделение крипт, сопровождающееся их отеком, увеличение числа внутриэпителиальных лимфоцитов, абсцедирование крипт, базофилию с уплощением поверхностного эпителия, а также эрозию.

Особенно трудно интерпретировать гистопатологические изменения IBD при крайних проявлениях заболевания. Слабые поражения сложно дифференцировать от нормальной слизистой оболочки, а тяжелые необходимо разделять от лимфосаркомы. При лимфосаркоме часто можно обнаружить воспалительную инфильтрацию в непосредственной близости к неопластическим клеткам. Таким образом, биопсия, проводимая небольшими подвижными эндоскопическими щипцами, может пропускать неопластическое поражение.

Прогноз

Прогноз для большинства случаев плазматического лимфоцитарного колита является благоприятным. У одних собак медикаментозное лечение или диетотерапию, или и то и другое можно прервать с наступлением улучшения, тогда как другие требуют продолжительного или пожизненного лечения. Некоторые собаки, у которых медикаментозное лечение было отменено, впоследствии дают рецидивы клинических симптомов, требующих лечения.

Эозинофильный колит

Эозинофильный колит встречается намного реже, чем плазматарно-лимфоцитарный колит (в таблице 1 случаи заболевания отсутствуют). Собаки могут заболеть эозинофильным колитом в более молодом возрасте, чем при плазматарно-лимфоцитарном колите. В некоторых случаях в крови выявляется эозинофилия. Ректальные цитологические пробы могут также содержать эозинофилы. Более часто можно встретить язву слизистой оболочки. Инфильтрация эозинофилов может происходить в любом слое стенки ободочной кишки. Часто уменьшено количество плазматарных клеток и лимфоцитов.

Из-за эозинофильной инфильтрации следует в качестве возможной причины заболевания считать присутствие желудочно-кишечных паразитов. Чрезвычайную важность имеют исследование кала и терапевтическая дегельминтизация. Из-за возможности наличия мигрирующих личинок *Toxocara canis* показана соответствующая доза ивермектина, 200 мкг/кг п/к. Ивермектин не следует применять собакам породы колли или их метисам вследствие возможной токсичности препарата у этих собак. Прогноз подобен тому, что и в случаях с плазматарно-лимфоцитарным колитом.

В 2 из 74 случаев была диагностирована редкая форма эозинофильного колита, эозинофильный гранулематозный колит (см. таблицу 1). В таких случаях происходит развитие больших трансмуральных гранулем. Опухоли можно выявить посредством пальпации брюшной полости. Лучшее лечение — хирургическая резекция пораженных участков с последующим медикаментозным лечением колита. К несчастью, к моменту постановки диагноза опухоли обычно прогрессируют, и оперативное вмешательство может не оказаться невозможным. У этой формы заболевания прогноз плохой.

Гистиоцитарный язвенный колит

Нечастая форма колита, гистиоцитарный язвенный колит, происходит главным образом у молодых собак породы боксер; у большинства из них клинические симптомы развиваются в возрасте менее 2 лет. Заболевание характеризуется прогрессирующей язвой ободочной кишки, которая с гистологической точки зрения имеет отношение к слизистой инфильтрации клеток плазмы, лимфоцитов и рыхлыми периодически кислото-Шифф-положительными макрофагами.

Могут развиваться снижение аппетита и вялость. Потеря веса и истощение являются результатами хронической кишечной кровопотери и потери белка (приводящим к анемии и гипопроотеинемии). При мануальном ректальном обследовании выявляются гофрированная утолщенная слизистая оболочка, кровоизлияния или болезненность.

Если гистиоцитарный колит прогрессирует во время диагностики, то лечение часто не дает улучшения клинических симптомов, и плохой прогноз гарантирован. Однако при рано начатом лечении прогноз более благоприятен, хотя заболевание обычно прогрессирует и требуется пожизненная терапия.

Пиогранулематозный колит

Пиогранулематозный колит — редкая и малоизученная форма колита. Клинические симптомы, как правило, бывают тяжелыми. Эндоскопически в прямой кишке обнаруживаются пролиферативные опухоли различных размеров от 2–3 мм до 2–3 см. Эти образования часто пальпируются ректально. Гистологическое обследование выявляет смесь воспалительных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и клетки плазмы с различным количеством фиброза и васкулярной пролиферации. Специальным красителям не удается идентифицировать грибковые организмы. Иногда бывает поражена анальная область. Хирургическое иссечение аномальной слизистой оболочки является лучшим, хотя и не всегда возможным, лечением. Большинство собак не реагируют на медикаментозное лечение.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Хронический колит обычно развивается у собак в возрасте менее 7 лет. Средний возраст начала клинических симптомов у 221 собак с колитами, описанных в литературе или изученных автором, составлял 3,1 года. Однако встречаются случаи заболевания собак в более старшем возрасте (до 14 лет). Колитом могут страдать как суки, так и кобели. Большинство чистопородных, а также собак смешанных пород могут иметь колит, хотя боксеры предрасположены к специфической форме — гистиоцитарно-язвенной форме колита.

Самый распространенный клинический симптом — это диарея толстого отдела кишечника. Частота дефекаций увеличена, временами достигает 10–20 кишечных сокращений в день. Количество кала/движений обычно снижено. В кале часто бывают свежая кровь, или гематокехия, и избыточная слизь. Наблюдаются позывы к дефекации, или тенезмы. О позыве можно говорить в том случае, когда в результате дефекации либо не выделяется кала вообще, либо количество его скудно. Бывают случаи периодической рвоты, но обычно реже и с меньшей тяжестью, по сравнению с диареей. Потеря веса бывает нечасто, за исключением животных с IBD, которое влияет также на тонкий кишечник или желудок, которое влияет и уменьшенный аппетит не являются распространенными симптомами.

Частота и сложность диареи часто прогрессируют. Вначале клинические симптомы носят спорадический характер, и преобладает нормальная дефекация. Затем развиваются более частые периоды диареи. В некоторых случаях наблюдается постоянная диарея.

При хронических колитах физическое обследование обычно не выявляет никакой патологии. Можно определить точную потерю веса при ее наличии. Иногда пальпация брюшной полости выявляет утолщенную ободочную кишку. Мануальное ректальное исследование может вызвать боль. На перчатке бывает кровь. В некоторых случаях обнаруживается неровность слизистой поверхности.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы хронического колита являются неразличимы от многих других причин диареи толстой кишки у собак. В таблице 1 показана клиническая диагностика 74 случаев хронической диареи толстой кишки, проводимой автором в больнице. Это случаи из последовательной группы 116 собак, подвергавшихся колоноскопии. Только у 35% собак с признаками хронической диареи толстого кишечника оказался колит (см. таблицу 1). Поскольку эти случаи были диагностированы в исследовательской больнице, частота заболеваний отличается от той, что бывает в частной практике.

Две наиболее распространенные причины хронической диареи толстой кишки у собак, *Trichurus vulpis* и дието-чувствительная диарея, не были обнаружены у собак, представленных в таблице 1. Эти животные не проходили колоноскопию, пока не были выполнены многократные исследования кала и терапевтическая дегельминтизация, и пока диетическая проба с легко усвояемой пищей не исключила клинические симптомы. Власоглавы прикрепляются к слизистой оболочке в слепой кишке и восходящей ободочной кишке и вызывают воспаление. Откладывается относительно мало яиц и в перемежающемся порядке, что осложняет диагностику. Патофизиология, связанная с дието-чувствительной диареей, не была изучена, поскольку диарея прекращается после минимального диагностического тестирования и простой терапии. Эффективные диеты должны быть легко усвояемыми и с низким содержанием клетчатки (ограничивая тем самым количество питательных веществ, достигающих ободочной кишки), и с относительно низким содержанием жира. Невсасываемые жиры могут метаболизироваться кишечными бактериями в гидроксифирные кислоты, которые могут способствовать диарее.

Хотя энтеротоксикоз, вызываемый *Clostridium perfringens* и известен как причина катарального или гнойного колита, менее чем 10% случаев, указанных в таблице 1, имели гистологическое доказательство колита. Поэтому случаи *C. perfringens* энтеротоксикоза не были классифицированы как причина колита. Споры *C. perfringens* типа A содержат энтеротоксин, вызывающий диарею. Причины споруляции и образования энтеротоксина неизвестны. Диагностика основана на обнаружении более 3–4 спор на масляном иммерсионном поле в цитологическом образце из прямой кишки или на определении токсина в кале с тестом обратной пассивной латекс-агглютинации (Pet RPLA *Clostridium perfringens*, Oxoid Limited, Хемпшир, Англия).

Диагноз идиопатической диареи толстой кишки ставится, когда все тестовые результаты в пределах нормы. Одни случаи можно отнести к синдрому раздраженного кишечника, тогда как в других диарея толстой кишки считалась чувствительной к клетчатке. Диагностика чувствительной к клетчатке диареи толстого отдела кишечника основывалась на хорошей или отличной клинической реакции на добавление в диету растворимой клетчатки псилиума.

Аденокарцинома и лимфосаркома были самыми распространенными из обнаруженных опухолей. Аденокарцинома часто встречается у собак старшего возраста и выглядит как кольцевидная опухоль. Для постановки диагноза необходима биопсия пораженной ткани. Лимфосаркома встречается у собак среднего или старшего воз-

раста. Часто в местах, где выявляется утолщенная грубая слизистая оболочка, ставят диагноз диффузной инфильтративной лимфосаркомы. Встречаются единичные или множественные опухоли. В патологический процесс могут быть одновременно вовлечены тонкий кишечник, желудок, печень. Диагностика требует аспирации или биопсии пораженной ткани. В эту серию случаев не включены аденоматозные полипы, поскольку у собак с полипами часто нет ярко выраженной диареи толстого кишечника, но бывает кровавый стул с избыточным содержанием слизи и тенезмы.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПЛАН

Диагноз «колит» можно поставить лишь после проведения диагностического плана, включающего биопсию ободочной кишки. После локализации хронической диареи в толстом кишечнике (на основании анамнестических данных в отношении кала), необходимо начать с рассмотрения некоторых наиболее распространенных причин. Многократные исследования кала проводятся для исключения наличия гельминтов-власоглавы. Поскольку они весьма периодически откладывают относительно небольшое количество яиц, терапевтическая дегельминтизация необходима даже при отрицательных результатах анализов кала. Автор не считает паразитирование власоглавы в кишечнике наиболее вероятной причиной диареи лишь в том случае, если собака проходила ежемесячную профилактическую терапию милбемицином. Для удаления власоглавы можно с успехом использовать многие препараты (см. приложение). Автор часто применяет фенбендазол, 50 мг/кг 1 раз в день п/о в течение 3 дней. Если клинические признаки исчезают, лечение следует повторить через 3 недели и затем через 3 месяца.

Для определения клостридиальных спор необходимо взять пробу с прямой кишки для цитологического исследования. Мануально в перчатке необходимо осторожно поскоблить стенку прямой кишки. Затем пальцем по предметному стеклу производят вращательные движения, мазок окрашивают модифицированным красителем Райта. Нахождение более 3 или 4 спор в масляном иммерсионном поле позволяет предположить *C. perfringens* энтеротоксикоз. Лечение амоксициллином в дозе 10–20 мг/кг 2–3 раз в день, в течение 7–14 дней должно устранить диарею.

Если гельминты или клостридиальные споры не определяются, а терапевтическая дегельминтизация и терапия амоксициллином не устраняют клинических симптомов, то показана 3–4-недельная пробное кормление легкоусвояемой диетой. В этот период животное кормят только назначенной диетой, избегая какой-либо неосторожности в питании. Несмотря на существование рецептов по приготовлению лечебного питания в домашних условиях, большинство владельцев предпочитают готовые промышленные диеты. К таким диетам относятся Hill's i/d (Hill's Pet Products), EN (Ralston Purina), Low Residue Formula (Iams) и Low Fat (Waltham).

При отсутствии реакции на пробное кормление показано дальнейшее диагностическое тестирование. Необходимы развернутый общеклинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, которые исключают наличие сопутствующего заболевания системы обмена ве-

ществ и оценивают степень риска в случае использования общей анестезии. У большинства собак с колитом результаты находятся в пределах нормы. При язве ободочной кишки могут развиваться анемия и гипопроteinемия. Необходимо провести исследование фекалий на клостридальный энтеротоксин посредством теста обратной пассивной латекс-агглютинации. Автор наблюдал случаи с отрицательными результатами цитологического обследования на наличие спор и положительные результаты на токсины, выразившиеся в реакции на лечение амоксициллином. В конце концов, следует выполнить колоноскопическое исследование и гистологический анализ образцов биопсии. Толстая кишка должна быть тщательно подготовлена посредством суточного голодания и использования раствора для промывания кишечника, такого как GoLYTFLY (*Braintree Laboratories*). Необходимо взять несколько образцов ткани, даже если поверхность слизистой оболочки выглядит неизменной. Автор обычно берет пробы из слепой кишки, восходящей и поперечной ободочной кишки, а также проксимального, среднего и дистального отделов нисходящей ободочной кишки. В литературном обзоре читатель сможет найти подробное описание различных методик колоноскопии.

ЛЕЧЕНИЕ

Оптимальная терапия для собак с колитом часто требует сочетания диетического и фармакологического лечения, которое следует модифицировать в каждом отдельном случае. При отсутствии улучшения с первоначальным терапевтическим лечением следует назначить другие препараты и их сочетания. По сравнению с введением одного препарата, комбинированная терапия часто позволяет использование уменьшенной дозировки препаратов, что редуцирует их побочные эффекты. Клиницисты начинают лечение по-разному, одни предпочитают диетотерапию, в то время как другие используют сульфасалазин, преднизон или метронидазол. Вне зависимости от выбранной терапии, ее необходимо продолжать 2–4 недели после устранения клинических признаков, а потом уже делать попытки уменьшения дозировки. При нормальной консистенции кала можно дальше уменьшать дозировку с интервалами в 2–4 недели. При рецидиве диареи следует назначить вновь более высокую дозировку, способную контролировать клинические симптомы. Слишком быстрое уменьшение дозы препарата может привести к диарее, не реагирующей на использовавшуюся до этого дозировку. Некоторым животным требуется продолжительная или пожизненная терапия.

Диетотерапия

Некоторые исследования говорят об успешном устранении диареи посредством применения гипоаллергенных диет, опыт автора служит подтверждением этому. Диета должна быть легко усваиваемой и содержать единственный белок, не получаемый до этого собакой. Гипоаллергенная диета должна быть единственным источником питания для собаки за 3–4-недельный период проведения пробного кормления. Некоторых собак удается успешно вылечить одной лишь гипоаллергенной диетой. В других случаях наблюдается улучшение диареи, но следует добавить медикаментозную терапию для полного контроля за клиническими симптомами. Собак с отсутствием ка-

кого-либо улучшения на гипоаллергенную диету, следует кормить легкоусвояемой пищей с низким содержанием жира и клетчатки.

Сульфасалазин

Если гипоаллергенной диете не удается контролировать клинические признаки, то автор предпочитает использовать сульфасалазин. Это средство состоит из месаламина (ранее называемого 5-аминосалициловой кислотой), связанной азо-связью с сульфамирином. Это связывание предупреждает абсорбцию тонким кишечником и позволяет доставку почти 70% препарата в ободочную кишку. Бактерии в дистальном отделе тонкого кишечника и в ободочной кишке разрывают азо-связь, освобождая оба компонента. Сульфамирин абсорбируется, метаболизируется в печени и выделяется почками. Этот препарат сам по себе не считают полезным при колите, кроме того, он является причиной некоторых побочных реакций, связанных с сульфасалазином. Месаламин обладает местным действием в ободочной кишке, редуцируя воспаление слизистой оболочки благодаря активности антипростагландин и антилейкотрина.

Рекомендуемые границы дозировки сульфасалазина у собак от 20–50 мг/кг до максимального количества 1 г 3 раза в день. Высокие дозировки часто требуются в хронических случаях. При начальном лечении собаки дозировка 20–30 мг/кг 3 раза в день обычно оказывает эффект. Как отмечалось ранее, дозировку можно медленно уменьшать с интервалами 2–4 недели, при условии сохранения нормального стула. Автор вначале дает одну и ту же дозировку 2 раза в день, затем 50% дозы 2 раза в день, после этого – 50% начальной дозы один раз в день, и в конце концов терапия отменяется. У одних собак сульфасалазин можно отменять, тогда как другие случаи требуют продолжительной терапии. Сопутствующая диетотерапия гипоаллергенной или легкоусвояемой диетой может помочь контролировать клинические симптомы с более низкой дозировкой сульфасалазина.

Рвота и сухой кератоконъюнктивит являются распространенными побочными эффектами терапии. Рвоту обычно контролируют введением медикаментозных средств с кормом или использованием препаратов с энтросолюбилиной оболочкой. При раннем распознавании уменьшенного продуцирования слезной жидкости редуцирование или отмена препарата может помочь увеличить выделение слезной жидкости и предотвратить прогрессирование сухого кератоконъюнктивита. Однако, если уменьшенное слезообразование не выявлено на ранней стадии, оно может стать необратимым. Механизм действия этой токсичности неизвестен, но сульфамирин может прямым образом повреждать слезные и мигательные железы, снижая продуцирование водного компонента слез. Начиная лечение сульфасалазином, особенно с высоких доз, следует внимательно контролировать образование слезной жидкости с интервалами в 2–4 недели.

Чтобы уменьшить токсичность, связанную с сульфасалазином, были разработаны новые препараты, доставляющие месаламин в ободочную кишку без связи с сульфамирином. Эти препараты оказались безопасными и эффективными у людей с IBD. Два из них одобрены для использования в гуманной медицине в Соединенных Штатах. Олсалазин (*Дипентиум, Kabi Pharmacia*

Laboratories) состоит из двух молекул месаламина, связанных азо-связью. Асазол (*Procter & Gamble Pharmaceuticals*) состоит из месаламина, покрытого акриловой пластмассовой оболочкой, растворяющейся при pH 7 или более, обычно в дистальном отделе подвздошной кишки или в ободочной кишке. Несмотря на отсутствие твердо установленных руководств для использования этих препаратов у собак с колитом, рекомендуются дозировки 10–20 мг/кг 3 раза в день и 10 мг/кг 3 раза в день соответственно.

Эти новые средства обладают меньшей токсичностью, чем сульфасалазин, у людей; приблизительно 80–90% пациентов с непереносимостью сульфасалазина могут принимать эти препараты без побочных эффектов. Хотя эти препараты еще не использовались широко у собак, к несчастью в некоторых случаях использования Асакола наблюдался сухой кератоконъюнктивит. Механизм токсичности неизвестен. Из-за высокой стоимости и возможности безопасного и эффективного лечения многих собак с колитом, применяя сульфасалазин, не следует использовать Дипентиум и Асакол в качестве первоначальных препаратов у собак с колитом, но их необходимо оставить на случай побочных эффектов, связанных с сульфасалазином.

Кортикостероиды

Большинство собак с колитом можно эффективно лечить выше описанными средствами. Изредка возникает необходимость использования других препаратов вместе с диетотерапией или в сочетании с сульфасалазином. Наиболее распространенными из этих препаратов являются глюкокортикоиды или метронидазол. Эффективность кортикостероидов предположительно обязана их противовоспалительным, антипростагландиновым, антилейкотренным и иммуносупрессивным эффектам. Они ингибируют клеточную мембранную фосфолипазу А, подавляя продуцирование арахидоновой кислоты и впоследствии — простагландинового и лейкотриенового синтеза. Кортикостероиды также повышают абсорбцию натрия и воды, а также помогают регулировать транспортировку электролитов в ободочной кишке.

Начальная доза преднизона или преднизолона 2 мг/кг в день часто улучшает клинические симптомы. После нормализации стула приблизительно в течение 2–4 недель дозировку следует снизить на 50%. Если признаки диареи не появляются, можно продолжать постепенное снижение (с интервалом 2–4 недели), пока не останется наименьшее количество, которое обеспечивает контроль за клиническими симптомами (терапия через день). Одним собакам требуется продолжительное лечение, в то время как у других можно отменить преднизон в пределах 3–4 месяцев. При использовании преднизона с сульфасалазином можно уменьшать дозировку сульфасалазина, когда преднизон снижен до 1 мг/кг 1 раз в двое суток. У собак часто бывают побочные эффекты, связан-

ные с дозой. Они включают полиурию-полидипсию, полифагию, ятрогенный гипернадпочечниковый синдром, супрессию функции гипоталамуса и гипофиза, желудочно-кишечное кровотечение, острый панкреатит, стероидную гепатопатию, а также предрасположенность к бактериальным или грибковым инфекциям.

Метронидазол

Некоторые свойства метронидазола предположительно полезны для собак с колитами. Помимо антипротозойных эффектов, он является антибиотиком широкого спектра с отличным действием против анаэробных бактерий; он ингибирует клеточно-опосредованный иммунитет, изменяет нейтрофильный хемотаксис и может оказывать другие иммуносупрессивные эффекты. Рекомендуется доза от 10–20 мг/кг 2–3 раза в день. Побочные эффекты в этой дозе встречаются редко, однако при повышении дозировки описывались случаи тяжелой неврологической токсичности. При продолжительной терапии у людей развивалась периферическая невропатия. Автору удалось обнаружить, что применение метронидазола в течение 2–4 недель в целях поддерживающей терапии может оказать благотворное воздействие у собак с необъяснимыми приступами диареи.

Литература

- Ewing GO, Gomez JA: Canine ulcerative colitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 9:395, 1973. *The largest report of colitis cases.*
- Hall EJ, Rutgers HC, Scholes SFE, et al: Histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs in the UK. *J Small Anim Pract* 35:509, 1994. *The most recent report of histiocytic colitis.*
- Leib MS, Matz M: Diseases of the intestines. In: Leib MS, Monroe WE, ed: *Practical Small Animal Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 685. *A complete discussion of all diseases of the intestines.*
- Leib MS: Colonoscopy. In: Tarns TR, ed: *Small Animal Endoscopy*. St. Louis, CV Mosby, 1990a, p 211. *A complete description of colonoscopic techniques.*
- Leib MS: Fiber-responsive large bowel diarrhea. *Proceedings of the American College of Veterinary Internal Medicine*, Washington, DC, 1990b, p 817. *A presentation of cases and discussion of fiber-responsive diarrhea.*
- Leib MS, Hiler LA, Roth L, et al: Plasmacytic lymphocytic colitis in the dog. *Semin Vet Med Surg* 4:241, 1989. *A report of nine cases of colitis.*
- Nelson RW, Stookey LJ, Kazacos E: Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *J Vet Intern Med* 2:133, 1988. *A clinical study showing the benefit of a restricted antigen diet.*
- Roth L, Walton AM, Leib MS, et al: A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *J Vet Diagn Invest* 2:257, 1990. *A detailed histologic grading system for colitis.*
- Simpson JW, Maskell IE, Markwell PJ: Use of a restricted antigen diet in the management of idiopathic canine colitis. *J Small Anim Pract* 35:233, 1994. *A recent clinical study showing the benefit of a restricted antigen diet.*
- Tweedt DC: Clostridium perfringens-associated enterotoxigenesis in dogs. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 602. *A discussion of C. perfringens enterotoxigenesis.*

Констипация и идиопатический мегаколон у кошек

РОБЕРТ Дж. УОШЕБО

Дэвид Холт

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Констипация, обстипация и мегаколон могут наблюдаться у кошек любого возраста, пола и породы; однако чаще всего они встречаются у котов (70% у котов, 30% у кошек) среднего возраста (примерно 5,8 лет) домашней короткошерстной (46%), домашней длинношерстной (15%) и сиамской (12%) пород (*Washabau and Hasler, 1996*). Больных кошек часто доставляют в ветеринарную клинику с жалобами на скудную, болезненную дефекацию или ее отсутствие в течение нескольких дней, недель или месяцев. Можно наблюдать, как некоторые кошки делают многочисленные, но безуспешные попытки дефекации в лоток, а другие долгое время сидят на нем, не принимая позу для дефекации. Внутри и за пределами лотка можно обнаружить сухие, затвердевшие фекалии. Иногда у кошек с хронической констипацией возникает кровавый стул или диарея в результате раздражающего действия каловых масс на слизистую. Поэтому у владельца животного может создаться ошибочное впечатление, что диарея является основной проблемой. Длительные проблемы с дефекацией приводят к появлению других системных симптомов, таких как анорексия, вялость, апатия, потеря в весе и рвота.

При физическом осмотре у больных кошек часто обнаруживается констипация в области толстой или ободочной кишки. Другие симптомы зависят от тяжести и патогенеза констипации. У кошек с тяжелым идиопатическим мегаколоном может наблюдаться дегидратация, потеря в весе, кахексия, боль в животе и слабая или умеренная мезентериальная лимфаденопатия. Копростаз в таких случаях может быть настолько выраженным, что его бывает трудно дифференцировать от кишечной, мезентериальной или других видов неоплазии брюшной полости. У кошек, у которых констипация является результатом вегетативной дисфункции, бывают другие признаки дисфункции автономной нервной системы, такие как недержание мочи и кала, регургитация, происходящая из-за нарушений, связанных с мегаэзофагусом, мидриаз, пониженное слезоотделение, пролапс третьего века и брадикардия. Используя седативные препараты или анестезию, нужно всем кошкам осторожно произвести мануальное обследование прямой кишки. У кошек с травмой таза обследование прямой кишки позволяет обнаружить неправильное сращение костей после перелома. Обследование прямой кишки также помогает выявить другие причины констипации, например попадание в кишечник инородных тел, дивертикулы прямой кишки, стеноз, воспаление или неоплазию. Хронические тенезмы в некоторых случаях бывают связаны с образованием промежностной грыжи. Для установления неврологических причин констипации нужно провести полное неврологическое обследование с особым акцентом на функции каудального отдела спинного мозга, например при поражении спинного мозга, травме тазовых нервов и

деформации крестцового отдела спинного мозга у бесхвостых мэнских кошек.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Некоторые авторы подчеркивают важность проведения дифференциальной диагностики (с учетом таких факторов, как нейромышечные, механические, воспалительные, метаболические, а также эндокринные, фармакологические факторы, влияния окружающей среды и поведенческих) для выяснения причин констипации у кошек. Однако в исследовании, проведенном Вашабо и Хаслером (*Washabau, Hasler, 1996*), высказано предположение, что в 96% случаев причинами констипации у кошек являются идиопатический мегаколон (62%), стеноз тазового канала (23%), повреждение нервов (6%) и деформация крестцового отдела спинного мозга у бесхвостых кошек с острова Мэн. Реже констипация вызывается такими осложнениями, как колопексия (1%) и неоплазия ободочной кишки (1%); еще в 2% случаев предположительной, но недоказанной причиной также считается гипо- или аганглиоз ободочной кишки. Ни в одной из историй болезни воспалительные, фармакологические и поведенческие факторы и влияние окружающей среды не были указаны как предрасполагающие к констипации. В нескольких случаях отмечались эндокринные причины (ожирение, $n = 5$, гипотиреоз, $n = 1$), но они не обязательно оказывали влияние на патогенез мегаколона. Поэтому, несмотря на важность рассмотрения длинного списка дифференциальных диагнозов для конкретного животного, следует иметь в виду, что основные причины констипации являются идиопатическими, ортопедическими и неврологическими по своему происхождению.

Патогенез идиопатического мегаколона иногда связывается с первичным нейрогенным или дегенеративным нейромышечным заболеванием. Хотя не вызывает сомнений, что в небольшом числе случаев (11%) причиной являются неврологические заболевания, в огромном большинстве случаев ($> 60\%$) такие заболевания отсутствуют (*Washabau and Hasler, 1996*). Идиопатические причины состоят в дисфункции гладкой мускулатуры ободочной кишки. Исследования показывают, что у кошек с идиопатическим мегаколоном имеется дисфункция гладкой мускулатуры ободочной кишки (*Washabau and Stalis, 1996; Hasler and Washabau, 1997*). Были проведены измерения *in vitro* под действием изометрической нагрузки на сегментах гладкой мускулатуры ободочной кишки, взятых у кошек с идиопатическим дилатированным мегаколоном. При изучении гладкой мускулатуры при мегаколоне отмечалось уменьшение изометрической нагрузки под действием нейротрансмиттеров (ацетилхолинов, вещества Р, холецистокинина), мембранной деполаризации (хлорид калия) и стимуляции электрического поля по сравнению со здоровыми животными контрольной группы. Такие различия наблюдались в продольной

и круглой гладкой мускулатуре как восходящей, так и нисходящей ободочной кишки. При гистологическом исследовании не наблюдалось никаких значительных нарушений в клетках гладких мышц и в нейронах мышечной оболочки кишечника. Из данных исследований можно предположить, что идиопатические нарушения мегаколона у кошек представляют собой общую дисфункцию гладкой мускулатуры ободочной кишки, и лечение, направленное на стимуляцию сокращения мышцы этой группы, способно улучшить перистальтику толстой и ободочной кишки (*Washabau and Stalis, 1996; Hasler and Washabau, 1997*).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хотя во многих случаях обстипации и мегаколона редко наблюдаются значительные изменения в данных лабораторных анализов (например, в клиническом или биохимическом анализах крови, в анализе мочи), тем не менее эти анализы необходимо выполнить всем кошкам с констипацией. В некоторых случаях обнаруживаются метаболические причины констипации, такие как дегидратация, гипокальциемия и гиперкальциемия. У кошек с рецидивирующей констипацией и другими симптомами, характерными для гипотиреоза, также нужно измерить исходное содержание тироксина в сыворотке крови и провести другие исследования функции щитовидной железы.

Всем кошкам с констипацией следует сделать рентгенографию брюшной полости для установления степени тяжести обструкции ободочной кишки и предрасполагающих факторов, таких как наличие в просвете кишки рентгеноконтрастного инородного тела (например, осколков костей), новообразований внутри кишечника или вне его, переломов тазовых костей и заболеваний спинного мозга. В идиопатических случаях данные об обструкции ободочной кишки на рентгеновских снимках не позволяют провести различие между констипацией, обстипацией и мегаколоном. У некоторых кошек первичная или вторичная констипация иногда бывает очень сильной и генерализованной, но, тем не менее, проходит после соответствующего лечения.

В некоторых случаях необходимы дополнительные исследования. При новообразованиях вне просвета кишечника можно провести ультразвуковое исследование брюшной полости и прицельную биопсию, а при новообразованиях внутри кишки лучше всего провести эндоскопическое исследование. Можно также использовать колоноскопию для исследования толстой кишки, аноректальной области на наличие возможных воспалительных патологических изменений, стеноза, саккулита и дивертикула. При невозможности колоноскопии можно выполнить контрастную рентгенографию с предварительным введением бария в толстый отдел кишечника. При проведении как колоноскопии, так и контрастной рентгенографии с бариевой клизмой перед общей анестезией необходимо осторожно очистить прямую кишку при помощи клизмы. Животным с подозрением на неврологические нарушения необходимо провести анализ спинномозговой жидкости, а также миелографическое и электрофизиологическое исследование. И, наконец, для диагностики предполагаемых случаев ганглионарного мегаколона нужно сделать биопсию толстой кишки или аноректальную манометрию.

ЛЕЧЕНИЕ

Конкретная схема лечения будет зависеть от выраженности констипации и вызвавшей ее причины (*Washabau and Hasler, 1996*). При первых случаях констипации не следует давать медикаментозные средства. Такие случаи констипации часто бывают временными и проходят без лечения. Напротив, слабые, умеренные рецидивирующие случаи констипации обычно требуют некоторого медикаментозного лечения. В этих случаях животные должны находиться под контролем врача, часто в амбулаторном порядке, который советует провести изменения в кормлении, выполнять водные клизмы, давать кошке оральные слабительные или свечи, препараты, способствующие продвижению кала по толстому отделу кишечника или сочетание указанных средств. В серьезных случаях обычно требуется кратковременное стационарное лечение кошки для ликвидации метаболических нарушений и удаления затвердевшего кала с помощью водных клизм или мануально или сочетания обоих методов. Врачебное наблюдение после лечения направлено на устранение предрасполагающих факторов и предупреждение рецидивов. Кошкам с рецидивами констипации или идиопатическим дилатированным мегаколоном может понадобиться удаление части ободочной кишки. Таким кошкам не помогает медикаментозное лечение. Некоторым кошкам со стенозом тазового канала и гипертрофическим мегаколоном менее 6 месяцев (*Schrader, 1992*) достаточно сделать остеотомию таза без колэктомии. Схема лечения кошек с констипацией, обстипацией и мегаколоном приведена на рис. 1.

Эвакуация затвердевших фекалий

Ректальные свечи

В педиатрии применяются различные ректальные свечи для лечения констипации слабой степени (таблица 1). К ним относятся свечи с диоксида натрия сульфосукцинатом (Колас, *Mead Johnson*; смягчающее слабительное), глицерин (масляное слабительное) и бисакодил (Дюлколак, *Boehringer Ingelheim*; стимулирующее слабительное). Использование ректальных свеч требует покладистости со стороны кошки и усердия и терпения со стороны ее владельца. Свечи можно использовать отдельно или в сочетании с оральными слабительными (см. ниже статью о слабительной терапии).

Клизмы

При наличии констипации слабой или умеренной степени, или в рецидивирующих случаях потребуются применение клизм или мануальная эвакуация затвердевших фекалий, или и то и другое вместе. В клизмах можно вводить несколько видов растворов, такие как теплая водопроводная вода (5–10 мл/кг), теплый изотонический солевой раствор (5–10 мл/кг), диоксида натрия сульфосукцинат (5–10 мл на кошку) или лактулозу (5–10 мл на кошку). Раствор следует вводить медленно через хорошо смазанный резиновый катетер 10F–12F или зонд.

Мануальная эвакуация каловых масс

Если кошке не помогают клизмы, приходится удалять затвердевшие фекалии вручную. Кошке необходимо дать побольше жидкости, а затем ввести ей анестезирующее средство при помощи эндотрахеальной трубки, чтобы

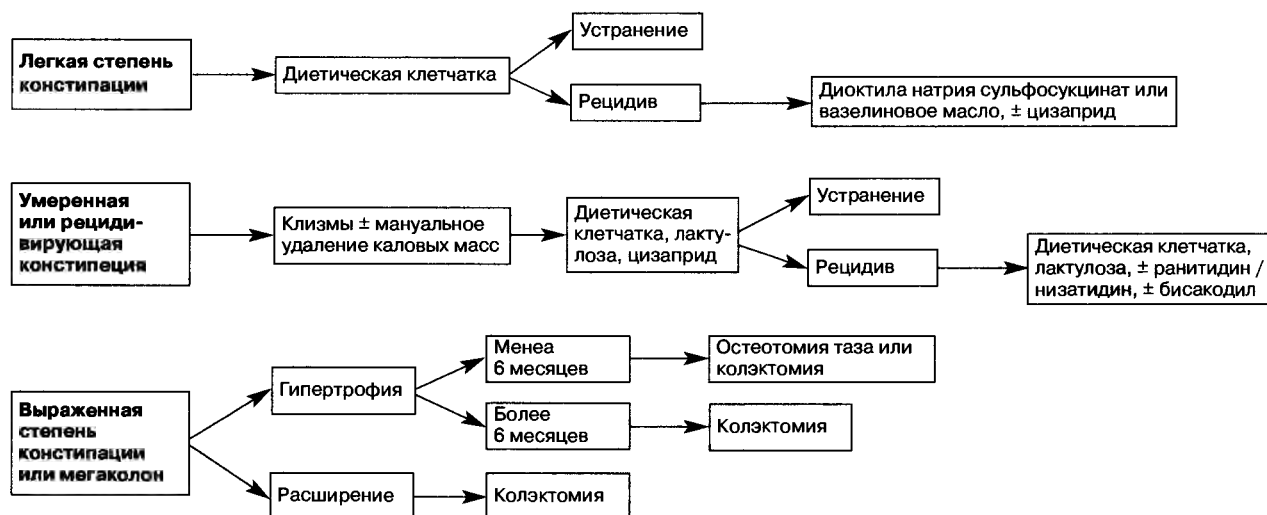


Рис. 1. Лечение констипации слабой, умеренной и сильной степени выраженности. (Приведено с изменениями из книги Washabau RJ, Hasler AH: *Constipation, obstipation, and megacolon*. In: August JR, ed: *Consultations in Feline Internal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 108, с разрешения авторов.)

манипуляции с кишечником не вызвали у нее рвоту. В кишечник вводят водный или солевой раствор, при этом мануально разминая каловые массы в кишечнике. Также можно осторожно ввести ректально пинцет с тампоном для раздробления каловых масс. Желательно удалять каловые массы, скопившиеся за несколько дней, во избежание опасности длительной анестезии и перфорации атоничного прямого отдела кишечника. Если указанный метод не поможет, следует прибегать к колотомии. Сразу же после этого кошке необходимо ввести перорально слабительные средства или средства, способствующие продвижению кала по кишечнику.

Слабительная терапия

Слабительные для увеличения объема каловых масс

Большинство имеющихся слабительных для увеличения объема каловых масс представляют собой пищевые добавки диетической клетчатки, в которую входит большое количество плохо перевариваемых полисахаридов и целлюлозы на основе зерновых злаков, круп, пшеничных отрубей и псилиума. Многим кошкам при констипации помогает добавление в рацион одного из вышеуказанных продуктов. Лучше всего использовать диетическую клетчатку, так как кошки хорошо переносят ее, она более эффективна и лучше воспринимается организмом, чем другие слабительные. В продаже имеется питание для кошек с добавлением клетчатки (например, Prescription Diet w/d and r/d, Science Diet Lite, Hill's Pet Products) или владелец может сам добавить псилиум (1–4 чайные ложки на порцию), пшеничные отруби (1–2 столовые ложки на порцию) или немного тыквы (1–4 столовые ложки на порцию) в консервы для кошек. Для усиления лечебного эффекта и минимизации скапливания клетчатки в затвердевшем кале в толстом отделе кишечника кошек нужно обильно поить водой, прежде чем начинать добавлять клетчатку.

Смягчающие слабительные

Смягчающие слабительные представляют собой анионо-активные вещества, усиливающие смесиваемость воды и жиров в перевариваемой пище, улучшая, таким образом, абсорбцию жиров и нарушая абсорбцию жидкости. Примерами смягчающих слабительных являются диоксила натрия сульфосукцинат и диоксила кальция сульфосукцинат, которые выпускаются в оральной форме и для ректального применения. Как и в случае со слабительными для увеличения объема каловых масс, животных нужно обильно поить, перед тем как давать или вводить им смягчающие слабительные. Следует отметить, что клиническая эффективность смягчающих слабительных точно не установлена. К примеру, диоксила натрия сульфосукцинат подавляет абсорбцию жидкости в отдельных сегментах толстой кишки *in vitro*, но невозможно получить достаточно большую концентрацию ткани для подавления абсорбции жидкости в прямой кишке *in vivo*.

Масляные слабительные

Вазелиновое масло и медицинский вазелин — два основных масляных слабительных, применяемых для лечения констипации. Смазывающие свойства этих веществ препятствуют абсорбции жидкости в толстом кишечнике и облегчают прохождение кала. Такие слабительные обычно оказывают умеренное послабляющее действие, однако они большей частью помогают только при констипации слабой степени. Минеральное масло следует применять ректально из-за опасности аспирационной пневмонии при оральном применении, в особенности у кошек в состоянии угнетения и истощения.

Гиперосмотические слабительные

Гиперосмотические слабительные включают плохо абсорбирующиеся полисахариды (лактоза, лактулоза), соли магния (например, цитрат магния, гидроксид магния, сульфат магния) и полиэтилен гликоль. Наиболее эф-

Таблица 1. Медикаментозное лечение констипации слабой и умеренной степени у кошек

Классификация препарата и их примеры	Дозировка
Ректальные свечи	
Диоктила натрия сульфосукцинат (Колас, <i>Mead Johnson</i>)	1–2 свечи для детей
Глицерин (много фирм-производителей)	1–2 свечи для детей
Бисакодил (Дюклолак, <i>Boehringer Ingelheim</i>)	1–2 свечи для детей
Клизмы	
Теплая водопроводная вода	5–10 мл/кг
Теплый изотонический солевой раствор	5–10 мл/кг
Диоктила натрия сульфосукцинат (Колас, <i>Mead Johnson</i>)	5–10 мл на кошку
Диоктила натрия сульфосукцинат	250 мг (12 мл) в прямую кишку по мере необходимости
Вазелиновое масло (много фирм-изготовителей)	5–10 мл на кошку
Лактулоза (Цефулак, <i>Merrell Dow</i> ; Дюфалак, <i>Reid Rowell</i>)	5–10 мл на кошку
Оральные слабительные	
Слабительные для увеличения объема каловых масс	
Псиллиум (Метамуцил, <i>Searle</i>)	1–4 ч.л. смешать с кормом через каждые 24 или 12 часов
Консервы из тыквы	1–4 стол.л. смешать с кормом через каждые 24 часа
Пшеничные отруби грубого помола	1–2 стол.л. смешать с кормом через каждые 24 часа
Смягчающие слабительные	
Диоктила натрия сульфосукцинат (Колас, <i>Mead Johnson</i>)	50 мг через каждые 24 часа перорально
Диоктила кальция сульфосукцинат	50 мг через каждые 24 часа или 12 часов перорально по мере необходимости
Масляные слабительные	
Вазелиновое масло (много фирм-изготовителей)	10–25 мл через каждые 24 часа перорально
Вазелин (Лаксатон, <i>Evsco</i>)	1–5 мл через каждые 24 часа перорально
Гиперосмотические слабительные	
Лактулоза (Цефулак, <i>Merrell Dow</i> ; Дюфалак, <i>Reid Rowell</i>)	0,5 мл/кг через каждые 8–12 часов перорально по мере необходимости
Стимулирующие слабительные	
Бисакодил (Дюклолак, <i>Boehringer Ingelheim</i>)	5 мг через каждые 24 часа перорально
Прокинетики препараты	
Цизаприд (Пропульсид, <i>Janssen</i>)	0,1–1,0 мг/кг через каждые 8–12 часов перорально
Ранитидин (Зантак, <i>Glaxo</i>)	1,0–2,0 мг/кг через каждые 8–12 часов перорально
Низатидин (Аксид, <i>Eli Lilly</i>)	2,5–5,0 мг/кг через каждые 24 часа перорально

фективной в этой группе является лактулоза (Цефулак, *Hoechst-Marion-Roussel*; Дюфалак, *Solvay*). Органические кислоты, получаемые в результате ферментации лактулозы, стимулируют выделение жидкости в толстом кишечнике, способствующей продвижению кала. Введение лактулозы в дозировке 0,5 мл/кг веса тела через каждые 8–12 часов способствует размягчению кала у кошек. Такой режим лечения лактулозой хорошо помогает многим кошкам с рецидивирующей и хронической констипацией. В конкретных случаях при чрезмерном метеоризме и диарее дозировку можно уменьшить. Соли магния и полиэтиленгликоль в настоящее время не рекомендуются для лечения констипации и идиопатического мегаколона у кошек.

Стимулирующие слабительные

Стимулирующие слабительные представляют собой группу различных препаратов, которые подразделяются в зависимости от их способности стимулировать продвижение кала. Бисакодил по 5 мг через каждые 24 часа перорально является наиболее эффективным стимулирующим слабительным для кошек. При длительном лечении констипации его можно применять отдельно или в сочетании с добавками клетчатки. Однако бисакодил не следует применять ежедневно, поскольку частое его употребление может повредить нейроны мышечной оболочки кишечника.

Прокинетики препараты

Цизаприд (Пропульсид, *Janssen*) ускоряет продвижение кала по толстому кишечнику благодаря активизации 5-гидрокситриптамин_{2а} рецепторов гладкой мускулатуры толстого кишечника у многих видов животного (*Washabau and Hall, 1995*). В исследованиях *in vitro* было

доказано, что цизаприд стимулирует сокращение гладкой мускулатуры толстого кишечника у кошек (*Whashabau and Sammarco, 1996; Hasler and Washabau, 1997*), хотя пока еще точно не установлено, что цизаприд стимулирует сокращение гладкой мускулатуры толстого кишечника у кошек *in vivo*. Некоторые эксперименты в настоящее время говорят о том, что указанная эффективность цизаприда проявляется у кошек, страдающих идиопатической констипацией слабой или умеренной степени; кошкам же с длительной обстипацией и мегаколомом не помогает лечение цизапридом. Рекомендуемая дозировка цизаприда для кошек с идиопатической констипацией слабой или умеренной степени составляет 0,1–0,5 мг/кг через каждые 8–12 часов перорально. Для кошек с констипацией умеренной или сильной степенью понадобятся более высокие дозы цизаприда (0,5–1,0 мг/кг). В настоящее время при лечении кошек цизапридом по 0,1–1,0 мг/кг через каждые 8–12 часов перорально значительные побочные эффекты не наблюдаются, и данные о них отсутствуют.

Имеются данные о том, что ранитидин и низатидин, два члена группы препаратов, ингибиторов H₂-рецепторов, стимулируют продвижение кала по толстому кишечнику благодаря подавлению синоптической ацетилхолинэстеразы (подробнее в работе *Hall and Washabau, 1997*). Ранитидин и низатидин в основном сосредоточены в тканях желудочно-кишечного тракта и стимулируют продвижение кала путем увеличения количества ацетилхолина для связывания мускариновых холинергических рецепторов гладкой мускулатуры. Другие препараты той же группы (циметидин, фамотидин) не обладают подобным действием. Таким образом, ранитидин и низатидин оказывают полезное воздействие на продвижение кала по толстому кишечнику при лечении констипации у кошек, которым не помогает цизаприд (*Hall and Washabau, 1997*).

Хирургическое лечение констипации Идиопатический мегаколон с дилатацией

Кошкам, которым не помогает медикаментозное лечение, приходится делать колэктомии. После срединной лапаротомии ободочная кишка выводится на поверхность, легким нажатием пальцев содержащиеся там фекалии удаляются с операционного участка, и просвет толстой кишки закрывается энтеротрибом. Можно произвести колэктомию с колоанастомозом, илеоколоанастомозом или еюноколоанастомозом, в зависимости от распространения заболевания. При обычной колэктомии производятся поперечный разрез восходящей ободочной кишки в 2–4 см дистально по отношению к слепой кишке и поперечный разрез нисходящей ободочной кишки в 2–4 см проксимально по отношению к лонной кости. Будьте осторожны, чтобы не повредить каудальную мезентериальную артерию и вену для увеличения кровоснабжения толстой кишки дистально по отношению к анастомозу. Сегменты ободочной кишки сшивают при помощи однослойных простых узловых коаптационных (с захватом только кожи) 4–0 полидиоксановых швов. По возможности нужно стараться не повредить синапс тощей и толстой кишки. Прогноз после колэктомии у кошек обычно благоприятный. После операции периодически, в течение нескольких недель или месяцев, продолжается слабая или умеренная диарея, а у некоторых кошек бывают рецидивы констипации.

Гипертрофический мегаколон

Тазовая остеотомия без колэктомии рекомендуется для кошек с неправильным срастанием костей таза после перелома и гипертрофическим мегаколоном продолжительностью менее 6 месяцев (см. рис. 1). В таких случаях при проведении тазовой остеотомии на начальной стадии можно избежать патологической гипертрофии. Некоторые хирурги тем не менее предпочитают в этом случае делать колэктомию из-за технической сложности проведения тазовой остеотомии.

Колэктомия части ободочной кишки рекомендуется для кошек с переломами таза, если гипертрофия и клинические симптомы продолжаются дольше 6 месяцев. Предполагается, что гипертрофия в этих случаях заменяется нейромышечной дегенерацией и патологическим

расширением ободочной кишки. Тазовая остеотомия сама по себе не помогает в таких случаях избавиться от констипации; примечательно, что у многих из этих кошек наблюдалось улучшение только после колэктомии.

Литература

- Gregory CR, Guilford WG, Berry CR, et al: Enteric function in cats after subtotal colectomy for treatment of megacolon. *Vet Surg* 19:216, 1990. *Enteric function is preserved after subtotal colectomy in cats with idiopathic megacolon.*
- Hall JA, Washabau RJ: Gastrointestinal prokinetic therapy: Acetylcholinesterase inhibitors. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:615, 1997. *A review of ranitidine and nizatidine, inhibitors of synoptic acetylcholinesterase activity.*
- Hasler AH, Washabau RJ: Cisapride stimulates contraction of idiopathic megacolon smooth muscle in cats. *J Vet Intern Med* 11:313, 1997. *Megacolon smooth muscle is responsive to cisapride prokinetic therapy.*
- Matthiesen DT, Scavelli TD, Whitney WO: Subtotal colectomy for treatment of obstipation secondary to pelvic fracture malunion in cats. *Vet Surg* 20:113, 1991. *Colectomy without pelvic osteotomy is useful in some cats with pelvic fracture malunion.*
- Rosin E, Walshaw R, Mehlhaff C, et al: Subtotal colectomy for treatment of chronic constipation associated with idiopathic megacolon in cats. *J Am Vet Med Assoc* 193:850, 1988. *Colectomy is safe and effective in the management of feline idiopathic megacolon.*
- Schrader SC: Pelvic osteotomy as a treatment for obstipation in cats with acquired stenosis of the pelvic canal. *J Am Vet Med Assoc* 200:208, 1992. *Pelvic osteotomy without colectomy may be sufficient in cats with pelvic fracture malunion of less than 6 months' duration.*
- Sweet DC, Hardie EM, Stone EA: Preservation versus excision of the ileocolic junction during colectomy for megacolon: A study of 22 cats. *J Small Anim Pract* 35:358, 1994. *Cats have fewer postoperative complications if the ileocolic junction is preserved during colectomy.*
- Washabau RJ, Hall JA: Clinical pharmacology of cisapride. *J Am Vet Med Assoc* 207:1285, 1995. *A review of the clinical use of cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders.*
- Washabau RJ, Hasler AH: Constipation, obstipation, and megacolon. In: August JR, ed: *Consultations in Feline Internal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 104. *A review of the epidemiology, pathogenesis, and therapy of feline idiopathic megacolon.*
- Washabau RJ, Sammarco J: Effect of cisapride on feline colonic smooth muscle function. *Am J Vet Res* 57:541, 1996. *Cisapride stimulates contraction of feline colonic smooth muscle.*
- Washabau RJ, Stalis IH: Alterations in colonic smooth muscle function in cats affected with idiopathic megacolon. *Am J Vet Res* 57:580, 1996. *Feline idiopathic megacolon is a generalized disorder of colonic smooth muscle.*

Диетотерапия при заболеваниях, сопровождающихся диареей

СТЕНЛИ Л. МАРКС
АНДРЕА ДЖ. ФЭСЕТТИ

Вопросы кормления и гастроэнтерологии тесно взаимосвязаны в силу того, что желудочно-кишечный тракт играет главную роль в усвоении пищи. Терапевтический подход ко многим желудочно-кишечным заболеваниям

подразумевает сочетание фармакологических препаратов и диетотерапии. К сожалению, многие клиенты часто игнорируют пользу диетотерапии, в результате чего признаки заболевания проходят не полностью или через

долгое время. Ограничение или варьирование питательных компонентов, в зависимости от конкретных индивидуальных особенностей, является единственным наиболее важным фактором при лечении как острых, так и хронических желудочно-кишечных заболеваний. Несмотря на указанные рекомендации, данные о лечебном питании собак и кошек с желудочно-кишечными заболеваниями немногочисленны.

ОСТРЫЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Обычные рекомендации по диетотерапии собак и кошек с острым гастроэнтеритом включают голодание в течение 24–48 часов, затем кормление щадящей, легко усвояемой пищей с низким содержанием жиров. Рекомендуется «отдых» кишечника для уменьшения количества неабсорбированных питательных веществ, которые могут привести к осмотической диарее, понизить содержание бактериальной флоры и ослабить антигенную стимуляцию слизистой. При возобновлении кормления животного рекомендуется питание с низким содержанием жиров, поскольку нарушение абсорбции жирных и желчных кислот может усилить секреторную диарею в толстом кишечнике. При лечении острого гастроэнтерита у собак обычно используется рубленое вареное мясо (обезжиренное) с рисом, творог с рисом или цыпленок с рисом в соотношении примерно 1:4. Кошкам дают небольшие порции вареной курицы или индейки без риса в течение нескольких дней, если нет побочных явлений. Углеводы обычно исключаются из щадящей диеты для кошек, хотя при желании можно использовать рисовую кашу для грудных детей. При кормлении животных пищу обычно разделяют на 3–4 небольшие порции в день во избежание перегрузки нарушенной пищеварительной абсорбирующей функции. Постепенно в течение 2–3 дней можно расширить питательный рацион животного при отсутствии желудочно-кишечных неблагоприятных явлений. Исследования показали, что возникновение аллергии на содержащиеся в пище белки, поступившие в организм в период острого гастроэнтерита, могут замедлить выздоровление (Lyngkaran et al, 1978). Щадящая диета, содержащая протеины, отличные от тех, которыми обычно кормили больное животное, теоретически уменьшает возможность возникновения данной проблемы.

Новая концепция пищевой оральной регидратации и кормления во время диареи получила благоприятные отзывы в лечении людей и противоречит традиционной догме «отдыха» кишечника при лечении острой диареи (Romatowski, 1985). Большинство оральных регидрационных растворов являются изотоническими и содержат источник углеводов (глюкозу), одну из аминокислот (глицин), подщелачивающее вещество (бикарбонат натрия или цитрат натрия) и электролиты (натрий, калий, хлориды) (Zenger and Willard, 1989). Оральные регидрационные растворы действуют при помощи механизма так называемого ко-транспорта или усиленной под действием глюкозы резорбции натрия, при которой транспорт активной глюкозы и аминокислоты повышает абсорбцию натрия и воды. Пациенты для этого вида лечения выбираются в зависимости от наличия функционального желудочно-кишечного эпителия и отсутствия тяжелой и неукротимой рвоты. Неправильное использо-

вание оральных регидрационных растворов может вызвать серьезное нарушение водно-солевого баланса, в частности гипернатриемию. Это заболевание большей частью возникает при неощутимой большой потере воды, если снижается способность почек выделять натрий или количество предлагаемого орального регидрационного раствора значительно превышает необходимое пациенту количество (Zenger and Willard, 1989). Гипернатриемию можно уменьшить, растворив две части орального регидрационного раствора в одной части воды (Zenger and Willard, 1989). Рекомендации по дозировке и методам введения растворов могут отличаться друг от друга; однако для домашних животных рекомендуется минимальная ежедневная доза 150 мл/кг через каждые 24 часа (Romatowski, 1985). Практическое применение оральной регидрационной терапии упростилось благодаря серийному выпуску оральных водно-солевых растворов для животных, таких как Энтеролит (Pfizer, Inc., Exton, PA). Следует избегать применения у животных оральных электролитных препаратов для людей из-за высокого содержания в них углеводов и связанной с этим гиперосмолярности.

Кормление во время диареи обеспечивает животное твердой или полужидкой пищей, достаточной для удовлетворения его потребностей в калориях. Было доказано, что у людей кормление во время диареи обеспечивает большую целостность защитного слизистого барьера и сводит к минимуму недоедание, не способствуя продолжительности диареи (Brown, 1994). Однако в большинстве исследований, проведенных на людях, речь шла о секреторной диарее, в то время как у собак и кошек с острым гастроэнтеритом обычно возникает осмотическая диарея. Кроме того, исследования, проведенные на людях, показывают увеличение частоты стула при использовании данного метода, а этот побочный эффект может оказаться неприемлемым для владельца домашних питомцев. Поэтому практика кормления животных во время диареи считается не столь успешной, как современные рекомендации по голоданию животных.

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ ТОНКОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА

Изменение в рационе играет существенную роль при лечении хронической диареи. Во многих случаях хронической диареи тонкого кишечника выбранный рацион питания должен быть: (1) легкоусвояемым, (2) иметь низкое содержание жиров и лактозы, (3) быть без глютена, (4) гипоаллергенным и (5) изотоническим. В настоящее время пересматривается теоретическая забота об «абразивном» действии диетической клетчатки на воспаленный кишечник и неусвояемость клетчатки, поскольку гелеобразующие и связывающие свойства жирных кислот и деконъюгированных желчных кислот в растворимой клетчатке оказывают полезное действие при некоторых заболеваниях тонкого кишечника.

Содержание диетических жиров

Питание с низким содержанием жиров имеет важное значение при лечении различных желудочно-кишечных заболеваний у собак, несмотря на то, что жиры являются ценным источником калорий и улучшают вкусовые качества корма. Из-за жиров корм дольше задерживается в желудке, и поэтому питание с низким содержанием жи-

ров лучше усваивается при различных желудочно-кишечных заболеваниях. Кроме того, жирные кислоты стимулируют в рецепторах слизистой выделение холецистокинина, мощного фермента для повышения секреции поджелудочной железы. По этой причине корм, богатый жирами, противопоказан больным панкреатитом. Усвоение диетического жира представляет собой довольно сложный процесс, и недостаточно усвоенные жирные кислоты гидроксилируются бактериями тонкого и толстого кишечника. Эти оксигирные кислоты стимулируют выделение жидкости из толстого кишечника и обостряют диарею и потерю жидкости. Нарушение усвоения жиров также может быть вызвано нарушением абсорбции жирных кислот, что ведет к деконъюгации неабсорбированных желчных кислот и повышению проницаемости слизистой и ее секреции. В отличие от собак, кошки с хроническими желудочно-кишечными заболеваниями лучше переносят питание с высоким содержанием жиров.

Содержание диетической лактозы и глютена

Заболевания кишечника часто нарушают или уменьшают деятельность ферментов в щеточной каемке слизистой, в особенности лактазы — фермента, который расположен в наиболее поверхностной части слизистой. Поэтому больным с заболеваниями тонкого кишечника нужно избегать молока и других продуктов, содержащих лактозу. Неспособность к перевариванию лактозы приводит к расщеплению сахара под действием бактерий на летучие жирные кислоты, способные вызывать осмотическую диарею. Применение йогурта при лечении хронической диареи не рекомендуется из-за содержащейся в нем лактозы. Кроме того, бактерии, содержащиеся в йогурте, при оральном употреблении не образуют колонии в кишечнике и заменяют «неудобные» микроорганизмы как в здоровом, так и в больном кишечнике. Глютен является составной частью пшеницы, овса, ячменя и ржи. Всего этого нужно избегать пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (IBD) в случае, если причиной диареи является глютеновая энтеропатия.

Источники и содержание диетического протеина

Нужно стараться кормить животное легкоусвояемым диетическим протеином, который данное животное раньше не пробовало. Избыточного диетического протеина нужно избегать для уменьшения диетической антигенности и ограничения количества недостаточно усвоенного протеина, что может привести к образованию аммиака и усилению поражения кишечника.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Воспалительные заболевания кишечника у собак и кошек включают различные заболевания, приводящие к накоплению воспалительных клеток в слизистой и подслизистой основе желудка, тонкого и толстого кишечника (см. предыдущую статью). Хотя патогенез данного синдрома неясен, IBD являются воспалительным процессом, возникающим под действием диетических или микробных антигенов в полости желудка и кишечника. Поскольку предполагается, что патогенез IBD включает антигенную стимуляцию и воспалительную реакцию, опосредованную иммунной системой слизистой, лечение направлено на удаление любого антигенного источника воспаления,

после чего следует подавление клеточно-опосредованная реакция на воспаление в желудочно-кишечном тракте.

Целью диетотерапии является уменьшение антигенной стимуляции иммунной системы кишечника. Протеины, пищевые красители консерванты вызывают побочные желудочно-кишечные симптомы, но многие из этих реакций являются непосредственными и не затрагивают иммунную систему. Поскольку антигенные детерминанты на протеины инкриминируются в качестве причинного фактора во многих случаях IBD, рекомендуется, чтобы собак и кошек с IBD кормили гипоаллергенной пищей. Термин «гипоаллергенный» подразумевает корм без пищевых добавок и консервантов, содержащее единственный легко усвояемый новый источник протеинов. Нужно избегать кормов с высоким содержанием протеинов, поскольку избыточный диетический протеин может привести к повышенному образованию комплексов антиген-антитело в стенке кишечника. Протеин должен быть легко усвояемым, поскольку нерасщепленные протеины являются гораздо более антигенными, чем полипептиды и аминокислоты.

Источников протеинов, которые от природы были бы гипоаллергенны, не существует. Собаки и кошки приобретают иммунологическую чувствительность к диетическому протеину, который они довольно часто употребляют. Пшеница, кукуруза, говядина, молоко, яйца, ягненок, курица и рыба могут являться аллергенами, способствующими развитию IBD у собак и кошек. Лечебное питание состоит в том, чтобы выбрать источник протеина, который данное животное раньше не употребляло. Собак лучше кормить домашней пищей с преобладанием риса и картофеля. Можно добавить какой-то новый источник протеина, например прессованный творог, цыпленка, оленину, кролика, ягненка. Кошки неохотно едят творог и предпочитают рисовую кашу для грудных детей вареному белому рису. Такая пища должна быть сбалансирована незаменимыми жирными кислотами, кальцием, минералами, витаминами и таурином (у кошек), если их приходится кормить больше нескольких недель. Если клинические признаки заболевания проходят у животного после домашней пищи, можно затем перейти на имеющиеся в продаже готовые корма с тем же новым источником протеинов (таблица 1). Необходимо произвести тщательную оценку списка компонентов возможных гипоаллергенных видов пищи, поскольку пища с несколькими источниками протеинов (ягненок, говядина, рис и пшеница) чаще всего бывает гипоаллергенной.

Выбор рациона

Лучше всего кормить больных хронической диареей тонкого кишечника пищей с одним легкоусвояемым протеином и углеводами без клейковины, с низким содержанием жиров и лактозы. В настоящее время в продаже имеется ограниченное количество готовых «гипоаллергенных» продуктов, которые удовлетворяют этим требованиям (см. таблицу 1), что вынуждает применять домашние виды питания для животных, которым не подходят промышленные корма (таблица 2). К сожалению, увеличение потребления готовых формул на основе мяса ягненка уменьшило ее применение во многих «гипоаллергенных» диетах, из-за чего приходится выбирать все более «экзотические» источники протеинов.

Таблица 1. Виды готовых кормов с новыми источниками протеинов

Корма	Виды животных	Источник протеина	Формы
Hill's Prescription Diet d/d	Собаки	Белая рыба	Консервированный
Hill's Prescription Diet d/d	Собаки	Ягненок	Консервированный
Hill's Prescription Diet d/d	Собаки	Утка	Сухой
Hill's Prescription Diet d/d	Собаки	Лосось	Сухой
Hill's Prescription Diet d/d	Собаки	Яйцо	Сухой
Hill's Prescription Diet d/d	Кошки	Ягненок	Консервированный
Waltham Selected Protein Diet	Собаки	Сом, зубатка	Сухой
Waltham Selected Protein Diet	Собаки	Ягненок	Консервированный
Waltham Selected Protein Diet	Кошки	Утка	Сухой
Waltham Selected Protein Diet	Кошки	Оленина	Консервированный
Innovative Veterinary Diets	Собаки	Утка	Консервированный /сухой
Innovative Veterinary Diets	Собаки	Ягненок	Консервированный /сухой
Innovative Veterinary Diets	Собаки	Оленина	Консервированный /сухой
Innovative Veterinary Diets	Собаки	Кролик	Консервированный
Innovative Veterinary Diets	Собаки	Белая рыба	Консервированный
Innovative Veterinary Diets	Кошки	Утка	Сухой
Innovative Veterinary Diets	Кошки	Ягненок	Консервированный /сухой
Innovative Veterinary Diets	Кошки	Оленина	Консервированный /сухой
Innovative Veterinary Diets	Кошки	Кролик	Консервированный
Iams Eukanuba Response Formula	Собаки	Рыба	Консервированный /сухой
Iams Eukanuba Response Formula	Кошки	Ягненок	Консервированный
Nature's Recipe	Собаки	Ягненок	Сухой
Nature's Recipe	Собаки	Кролик	Консервированный
Nature's Recipe	Собаки	Оленина	Консервированный
Nature's Recipe	Собаки	Соя	Консервированный /сухой
Nature's Recipe	Кошки	Кролик	Консервированный
Natura California Natural	Собаки	Ягненок	Сухой
Ralsion Purina CNM HA Formula	Собаки	Гидролизованная соя	Сухой
DVM Pharmaceuticals EXclude	Собаки	Гидролизированный казеин и печень	Порошок (необходимо добавить воду)

В настоящее время изучается идея кормления домашних животных «жертвенным» источником протеинов» на начальной стадии лечения, с целью уменьшить возможность появления у больных повышенной чувствительности к новому источнику протеинов, в то время как кишечник продолжает оставаться воспаленным и легко проницаемым для не перевариваемых диетических протеинов (Guilford, 1996). Первый новый протеин, предлагаемый животному, считается «жертвенным» протеином, потому что он поступает в организм при нарушении проницаемости слизистого барьера кишечника, увеличивая возможность возникновения у животного аллергии к этому протеину. Животное кормят «жертвенным» протеином около 6 недель, после чего ему дают второй новый источник протеина. Такое изменение в питании равносильно уменьшению дозы преднизона от иммуносупрессивной до противовоспалительной дозы.

Небольшому числу животных с тяжелым IBD не помогают ни готовое гипоаллергенное питание, ни домашняя пища, несмотря на усиленную фармакологическую терапию. Таким больным животным помогают очищенные составы, применяемые для лечения людей, в которых протеин гидролизован в пептиды или аминокислоты, углеводы присутствуют в виде олигосахаридов, а жиры – в виде незаменимых жирных кислот. В жидких энтеральных препаратах для лечения людей, таких как Vivonex T.E.N. (Novartis Nutrition, Миннеаполис, Миннесота), Ensure (Ross Laboratories, Колумбус, Огайо) и Criticare H.N. (Mead Johnson, Эвансвилль, Индиана), содержится около 14–16% калорий протеина, и сравнительно низкое содержание протеина препятствует использованию их на длительный срок (больше трех недель) для кормления кошек. К кормам с низким содержанием протеина необходимо добавлять протеин (15–30 г казеинового порошка на банку с жидким питанием 230 г) и таурин (250 мг на банку) для кошек. В готовые пище-

вые продукты для людей, такие как Impact (Novartis Nutrition, Миннеаполис, Миннесота) и Immun-Aid (B-Braun/McGaw, Inc., Вифлеем, Пенсильвания) добавляется аргинин, и они содержат 22% и 32% протеинов и калорий соответственно. Для длительного лечения кошек с хронической диареей к обоим продуктам нужно добавлять таурин (250 мг на банку), а к Impact нужно добавлять протеин (15–30 г казеинового порошка на банку с жидким питанием 230 г).

ЭНТЕРОПАТИЯ С ПОТЕРЕЙ ПРОТЕИНА

Поддерживающее питание больных энтеропатией с потерей протеина должно включать дополнительный высококачественный белок для компенсации его потерь с фекалиями. Количество жиров в питании обычно ограничивается из-за возможного увеличения количества лимфы (лимфангиэктазия) или нарушения ассимиляции (при воспалительных заболеваниях кишечника – IBD). Для увеличения калорийности питания без стимуляции лимфотока можно использовать среднецепочечные триглицериды, потому что они в основном абсорбируются через портальную систему. Собакам, страдающим лимфангиэктазией, в качестве дополнительного источника калорий (8 ккал/мл) дают портаген (Mead Johnson, Эвансвилль, Индиана) или кокосовое масло по 1 чайной ложке на 400 г консервированного питания. Для кошек среднецепочечные триглицериды следует применять с осторожностью, поскольку они могут вызвать анорексию, липидоз печени и кетогенез. Животных с сопутствующими IBD нужно кормить пищей с ограниченным количеством жиров, содержащей новый источник протеина. В настоящее время в продаже нет питания для животных, которое бы удовлетворяло указанным критериям, а специальные диеты, разработанные с помощью компьютерных программ, подходят не для всех животных. Кроме того, применение готового пита-

Таблица 2. Домашнее диетическое питание для собак и кошек с хронической диареей

Диета 1 (на основе таурога)		
Ингредиенты	Порция для собак	Порция для кошек
Вареный белый рис	1 чашка	1 1/4 чашки
Прессованный творог	150 г	125 г
Сафлоровое масло	1 чайная ложка	1/4 чайной ложки
Двухосновный фосфат кальция	1/2 чайной ложки	1/2 чайной ложки
Карбонат кальция	1/8 чайной ложки	—
Хлорид калия	1/4 чайной ложки	1/4 чайной ложки
Поливитаминовые и минеральные комплексы, в таблетках	1	1/2
Таурин	—	25 мг

Приготовьте рис или протертый рис, добавляя воду, согласно указаниям на упаковке, но без добавления масла и соли. Смешайте все компоненты за исключением мультивитаминов, и поварите на медленном огне в течение 10 минут. Давайте поливитаминовые комплексы и таурин отдельно друг от друга или смешайте их с пищей непосредственно перед кормлением.

Данное питание обеспечивает 430 килокалорий и 279 килокалорий обменной энергии для собак и кошек соответственно. Состав питания для собак на основе обменной энергии: 18% белков, 19% жиров и 63% углеводов. Для кошек питательный рацион должен содержать 26% белков, 22% жиров и 53% углеводов на основе обменной энергии.

Диета 2 (на основе белой рыбы)		
Ингредиенты	Порция для собак	Порция для кошек
Вареный картофель с кожурой	350 г	180 г
Белая рыба	90 г	85 г
Сафлоровое масло	1 чайная ложка	1/2 чайной ложки
Хлорид калия	1/8 чайной ложки	1/4 чайной ложки
Каменная соль	1/16 чайной ложки	—
Двухосновный фосфат кальция	1/2 чайной ложки	1/2 чайной ложки
Карбонат кальция	1/4 чайной ложки	1/8 чайной ложки
Поливитаминовые и минеральные комплексы, в табл.	1	1/2
Таурин	—	25 мг

Сварите картофель. Для кошек сделайте пюре или размягчите картофель в миксере. Сварите рыбу без добавления жира в собственном соку. Смешайте рыбу, картофель и другие компоненты, за исключением поливитаминов, и варите на медленном огне в течение 10 минут. Давайте поливитаминовые комплексы и таурин отдельно друг от друга или смешайте их с пищей непосредственно перед кормлением.

Это питание обеспечивает 400 килокалорий и 269 килокалорий обменной энергии для собак и кошек соответственно. Состав питания для собак на основе обменной энергии: 20% белков, 23% жиров и 57% углеводов. Для кошек питательный рацион должен содержать 26% белков, 25% жиров и 49% углеводов на основе обменной энергии.

Диета 3 (на основе индейки)		
Ингредиенты	Порция для собак	Порция для кошек
Вареный белый рис	1 чашка	1,2 чашки
Мясо индейки (вес в сыром виде)	65 г	70 г
Сафлоровое масло	2 чайные ложки	3/4 чайной ложки
Хлорид калия	1/8 чайной ложки	1/4 чайной ложки
Каменная соль	1/8 чайной ложки	—
Двухосновный фосфат кальция	1/2 чайной ложки	1/2 чайной ложки
Карбонат кальция	1/4 чайной ложки	—
Поливитаминовые и минеральные комплексы, в табл.	1	1/2
Таурин	—	25 мг

Приготовьте рис или протертый рис, добавляя воду, согласно указаниям на упаковке, но без добавления масла и соли. Приготовьте индейку без добавления жира в собственном соку. Смешайте все компоненты, за исключением мультивитаминов, и поварите на медленном огне в течение 10 минут. Давайте поливитаминовые комплексы и таурин отдельно друг от друга или смешайте их с пищей непосредственно перед кормлением.

Это питание обеспечивает 417 килокалорий и 256 килокалорий обменной энергии для собак и кошек соответственно. Состав питания для собак на основе обменной энергии: 18% белков, 21% жиров и 61% углеводов. Для кошек питательный рацион должен содержать 30% белков, 23% жиров и 48% углеводов на основе обменной энергии.

Информация о корме

1. Корм для собак выпускается с вареным белым рисом, а для кошек — с протертой рисовой кашей.
2. Все виды питания хранятся в холодильнике или в морозильной камере; подогрейте их перед кормлением.
3. Хлорид калия содержится в заменителе соли, который можно купить в бакалее. Убедитесь, чтобы хлорид калия не содержал натрия.
4. Покупайте поливитаминовые и минеральные комплексы, предназначенные для людей, желательно без добавок и консервантов.
5. Двухосновный фосфат кальция можно купить во многих продуктовых магазинах или специально заказать в аптеке или в фирме, поставляющей препараты.
6. Карбонат кальция можно купить в аптеке и в бакалейном отделе в виде молотых раковин устриц.
7. Требуемая поддерживающая энергия (MER) подсчитывается по следующим формулам для кошек и собак:
 Для кошек: $1,3 [\text{вес тела (кг)} \times 30] + 70$; для собак: $1,8 [\text{вес тела (кг)} \times 30] + 70$.

ния для уменьшения веса (с высоким содержанием клетчатки) для лечения лимфангиэктазии противопоказано из-за того, что это питание слишком малокалорийно, чтобы поддержать высокие потребности в протеине и энергии у таких больных животных.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый панкреатит лечат голодной диетой и устранением всех источников воды для уменьшения синтеза и секреции ферментов поджелудочной железы. Водно-солевой баланс поддерживается кристаллоидами (обычно лактатный раствор Рингера), а коллоидные растворы, такие как декстран-70 и гетакрахмал, применяются для поддержания онкотического давления и обеспечения необходимого кровоснабжения воспаленной поджелудочной железы. Пищевые аминокислоты и жирные кислоты являются наиболее мощными стимуляторами секреции ферментов поджелудочной железы, и поэтому их надо избегать в начале восстановительного периода. После того как у животного прекратится рвота, ему нужно давать небольшое количество воды или кубики льда. При отсутствии рецидива клинических признаков нужно постепенно вводить в его рацион пищу, богатую углеводами (рис, макароны, картофель) с ограниченным количеством жиров и белков. При наличии клинического улучшения нужно постепенно приучать животное к пище с низким содержанием жиров. Животным с рецидивирующим или тяжелым некротизирующим панкреатитом требуется длительная госпитализация и проявление особого внимания к их кормлению. Животные с длительной анорексией нуждаются в энтеральном питании с помощью еюностомического зонда или общем парентеральном питании для поддержания баланса и преобразующейся в ходе обмена веществ энергии. Корма для собак после лечения панкреатита должны содержать ограниченное количество жиров и быть легкоусвояемыми, поскольку питание с высоким содержанием жиров может вызвать гиперлипидемию и панкреатит. Ввиду отсутствия в продаже легко усвояемого питания для животных с низким содержанием жиров некоторых животных приходится кормить домашней пищей на основе специально разработанных компьютерных программ.

ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При экзокринной недостаточности поджелудочной железы (ЕРІ) возникает мальабсорбция питательных веществ в результате нарушения пищеварения в просвете кишечника и функции ферментов в слизистой оболочке кишечника. Многих собак и кошек с ЕРІ можно лечить изменением в питании и добавками панкреатических ферментов. Субоптимальная реакция на добавки ферментов обычно показывает на связанное с этим заболевание тонкого кишечника или увеличение количества бактерий. Несмотря на соответствующую заместительную терапию ферментами, у собак и у людей с ЕРІ абсорбция жиров не возвращается к нормальному уровню. Это обычно компенсируется за счет увеличения калорий, число которых необходимо увеличить на 20% по сравнению с расчетными требованиями. Экспериментальные исследования показывают, что потребление диетической клетчатки нарушает активность панкреатических ферментов; поэтому

нужно избегать пищи с высоким содержанием клетчатки. Кроме того, нет данных по поводу того, что пища с пониженным содержанием жиров полезна больным с ЕРІ. Животным, плохо набирающим вес и не переносящим пищу с обычным или высоким содержанием жиров, помогают добавки среднецепочечных триглицеридов. Препараты с панкреатическими ферментами с невысокой жизнедеятельностью липазы грибов и других протеаз непанкреатического происхождения не помогают в достаточной степени при лечении больных с ЕРІ. Препараты в виде таблеток и таблетки с энтеросолюбильным покрытием, выпускаемые для людей, часто оказываются неэффективными для собак и кошек. Собакам нужно давать примерно 1 чайную ложку панкреатического экстракта на 9 кг веса тела на порцию, а кошкам – 1 чайную ложку на порцию. Исследования показали, что предварительная инкубация ферментов и корма для животных, а также добавление солей желчных кислот или антацидов в пищу и смешивание ферментов не дают дополнительного эффекта. Животным с субоптимальной реакцией на заместительную терапию ферментами не помогает увеличение дозы ферментов или введение ингибиторов секреции желудочной кислоты для уменьшения интрагастрального разрушения ферментов. Свежую поджелудочную железу, полученную от здоровых проверенных свиней, домашнего скота и овец можно заменить сухим панкреатическим экстрактом. Собакам нужно добавлять 85–125 г рубленой поджелудочной железы в порцию, а кошкам – 30–85 г.

Содержание кобаламина (витамина В₁₂) и жирорастворимых витаминов в сыворотке крови у кошек с ЕРІ часто бывает значительно ниже нормы (Williams, 1994). Кошкам с пониженным содержанием кобаламина в сыворотке крови нужно вводить кобаламин подкожно от 100 до 250 мкг, а собакам – 300–400 мкг. Инъекции производятся раз в неделю в течение 4–6 недель, а затем доза уменьшается до 1 раза в 6–12 месяцев. При ЕРІ у кошек было отмечено, что мальабсорбция витамина К, приводящая к витамин К-реактивной коагулопатии, была отмечена у кошек с ЕРІ и чаще встречается у больных кошек, чем у собак. При наличии клинических или лабораторных признаков коагулопатии следует вводить животным витамин К₁ парентерально (по 2,5 мг/кг отдельными дозами через каждые 12 часов). У собак и кошек с ЕРІ содержание в сыворотке крови токоферола (витамина Е) также часто бывает значительно ниже нормы, и его количество можно увеличить, добавляя его животным в пищу (от 30 до 400 МЕ orally вместе с пищей один раз в день).

ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ ТОЛСТОГО ОТДЕЛА КИШЕЧНИКА

Диетические рекомендации по лечению диареи толстого отдела кишечника противоречивы. Реакция на диетическое питание у разных животных может меняться в значительной степени, при этом у одних больных улучшение наступает при бесшлаковой, «гипоаллергенной» диете, а у других признаки улучшения появляются при менее перевариваемых диетах, содержащих растворимые и нерастворимые источники клетчатки. Диетическая клетчатка состоит главным образом из некрахмальных полисахаридов и лигнина, взятых из стенок клеток растений. В ней также могут присутствовать олигосахариды, полифенольные смолы, кутин, суберин, воск и неорганические

компоненты. Растворимая клетчатка обладает способностью удерживать большое количество воды и легко переваривается при помощи желудочно-кишечной микрофлоры. Пектин, мякоть растений, смолистые выделения растений и другие виды полисахаридов, а также некоторые виды гемицеллюлозы считаются растворимой клетчаткой. Нерастворимая в воде клетчатка плохо удерживает воду и не полностью разрушается под действием микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Целлюлоза и некоторые виды гемицеллюлозы считаются нерастворимой клетчаткой. Из-за их различных характеристик источники растворимой и нерастворимой клетчатки могут оказывать совершенно разное действие на желудочно-кишечный тракт, многие из них улучшают консистенцию кала. Растворимая клетчатка замедляет прохождение пищи по кишечнику, обеспечивая таким образом большую абсорбцию жидкости. Количество бактериальной флоры и побочных продуктов увеличивается после ферментации микрофлоры растворимой клетчаткой, что ведет к увеличению массы кала. Нерастворимая клетчатка также способствует увеличению массы кала, поскольку она плохо переваривается. Это в конечном итоге приводит к растяжению кишечника, что способствует нормализации миоэлектрической активности и сегментации кишечника. В результате кал медленнее продвигается по кишечнику, что способствует лучшей абсорбции жидкости. Оба типа клетчатки связывают желчные кислоты и препятствуют тому, чтобы деконъюгированные желчные кислоты вызывали диарею толстого кишечника. Обычно нерастворимая клетчатка мало подвержена брожению, а растворимая клетчатка сильно сбраживается, хотя растворимость не всегда связана с брожением. Дополнительный полезный эффект от брожения клетчатки основан на входящих в ее состав расщепляющих веществ, таких как бутират, главный источник энергии для колоноцитов, и другие жирные кислоты с короткой цепью (Simpson et al., 1994). Кроме того, короткоцепочечные жирные кислоты понижают pH просвета толстого кишечника, препятствуя росту патогенных микроорганизмов.

Применение диетической клетчатки может иметь опасные последствия. По мере увеличения ее количества уменьшается усвояемость основных питательных веществ, что приводит к нарушению пищевого баланса, в особенности при кормлении неполноценной пищей. При

недостатке жидкости в питании масса кала увеличивается, что может привести к консипации, особенно при кормлении животного растворимой клетчаткой. Диетическую клетчатку не нужно использовать для кормления, если животное нуждается в легкоусвояемых питательных веществах (Bartges and Anderson, 1996). Примерами могут служить обычные физиологические состояния, например период беременности и кормления, или такие заболевания, как энтеропатия с потерей протеина и лимфангиэктазия. В таблице 3 приведены источники и рекомендуемое количество диетической клетчатки для лечения диареи толстого кишечника. Пищу, содержащую клетчатку, нужно давать животному в течение нескольких недель, прежде чем можно будет сделать окончательный вывод о ее эффективности.

Согласно имеющимся данным, можно предположить, что некоторые формы колита связаны с чувствительностью животного к отдельным питательным веществам, аналогично тому, что наблюдается при заболевании тонкого кишечника. Протеины, липопротеины, гликопротеины, липополисахариды и углеводы способны вызывать иммунологическую или воспалительную реакцию, аналогично тому, что происходит в тонком кишечнике. Теоретически польза от применения хорошо усвояемого гипоаллергенного питания для больных колитом заключается в уменьшении раздражения пищей толстого кишечника и уменьшении возможности попадания диетических антигенов в толстый кишечник, что снижает вероятность возникновения иммунологической реакции (Simpson et al., 1994). В одном исследовании клинические признаки колита прошли у всех собак после кормления их бесшлаковой, легкоусвояемой и сравнительно гипоаллергенной пищей (Nelson et al., 1988). Только две из 13 собак в проводимом исследовании переносили повторное кормление той же пищей, какой их кормили до возникновения клинических признаков.

Авторы рекомендуют кормить животных готовым питанием с полноценной и сбалансированной пищей, содержащей умеренное количество легкоусвояемого протеина, которым раньше не кормили данное животное (см. таблицу 1). Животным, у которых частично сохранились клинические признаки заболевания, нужно добавлять в пищу ферментируемую клетчатку, например псилиум или овсяные отруби (см. таблицу 3). В случае невыполнения этих рекомендаций животному придется давать гипоаллергенную пищу, содержащую другой, новый источник протеина, добавлять в пищу нерастворимую клетчатку или кормить пищей с умеренным количеством жиров. Кормление полноценной сбалансированной домашней пищей в соответствии со специальной диетой, разработанной с помощью компьютерных программ и приготовленной ветеринарными диетологами, является хорошим альтернативным методом для собак и кошек, состояние которых не улучшилось после выполнения обычных рекомендаций по питанию.

Литература

- Bartges J, Anderson WH: Dietary Fiber. Purina Nutrition Forum. Scientific Program Notes, 1996, p 1. *A review of the physiologic effects of fiber and its uses in small animals.*
Brown KH: Dietary management of acute diarrheal disease: Contemporary scientific issues. J Nutr 124:4558, 1994. *A review of contemporary issues in the dietary management of children with acute diarrhea.*

Таблица 3. Источники диетической клетчатки

Источники клетчатки	Вид клетчатки	Количество
Грубоизмельченные отруби	Нерастворимая	1–3 стол. ложки в день
Консервированная тыква	Нерастворимая	1–4 стол. ложки в день
Крупы с добавлением отрубей*	Нерастворимая	2–4 стол. ложки в день
Овсяные отруби	Растворимая	1–2 стол. ложки в день
Псилиум гидроколлоид**	Растворимый и нерастворимый	1–3 стол. ложки в день

*Включает готовые виды питания, выпускаемые для людей, например Kellogg's All-Bran cereal.

**Включает готовые медицинские добавки клетчатки для людей и животных, например Metamucil, Searle Consumer Products, Chicago, IL; Vetsyl, VRX Products, Harbor City, CA.

(Приведено с изменениями из Dimski DS: Dietary fiber in the management of gastrointestinal disease. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current Veterinary Therapy XL Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 594, с разрешения автора.)

- Guilford WG: Idiopathic inflammatory bowel diseases. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al, eds: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 451. *A textbook review of the classification, etiopathogenesis, diagnosis, and therapy of inflammatory bowel diseases in dogs and cats.*
- lyngkaran N, Robinson MJ, Sumithran E, et al: Cow's milk protein sensitive enteropathy: An important factor prolonging diarrhea of acute infectious enteritis in early infancy. *Arch Dis Child* 53:150, 1978. *A study evaluating the role of cow's milk protein in prolonging diarrhea in 14 young infants with acute infective enteritis.*
- Leib MS, Monroe WE, Codner EC: Management of chronic large bowel diarrhea in dogs. *Vet Med* 922, 1991. *A review of the clinical signs, differential diagnoses, and therapeutic approaches to managing chronic large bowel diarrhea in dogs.*
- Nelson RW, Stookey L, Kazacos E: Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *J Vet Intern Med* 2:133, 1988. *A study of the effects of diet in the pathogenesis of chronic colitis in the dog.*
- Romatowski J: Use of oral fluids in acute gastroenteritis in small animals. *Mod Vet Pract* 66:26, 1985. *A review of the use of oral fluids in the management of acute gastroenteritis.*
- Simpson JW, Maskell IE, Markwell PJ: Use of a restricted antigen diet in the management of idiopathic canine colitis. *J Small Anim Pract* 35:233, 1994. *A study evaluating the effectiveness of using a restricted antigen diet in the management of canine colitis.*
- Williams DA: Feline exocrine pancreatic insufficiency. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 732. *A textbook review of the etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment of feline exocrine pancreatic insufficiency.*
- Zenger E, Willard MD: Oral rehydration therapy in companion animals. *Comp Anim Pract* 19:6, 1989. *A review of the use of oral rehydration therapy in small animal practice.*

Диагностика гепатобилиарных заболеваний

Пол Р. ХЕСС
Сьюзан И. БАНЧ

Исследование домашних животных с предполагаемым первичным гепатобилиарным заболеванием обычно бывает достаточно сложным, поскольку ни один из существующих в настоящее время диагностических тестов не обладает должной чувствительностью и специфичностью. Задача осложняется тем, что печень играет многоплановую роль в процессе пищеварения, промежуточном метаболизме, биосинтезе и выделении продуктов распада, в результате чего симптомы заболеваний печени являются неспецифическими, и она становится уязвимой и поражается при системных нарушениях организма. Еще больше осложняет процесс диагностики то, что причины первичных гепатобилиарных заболеваний бывают различными, и многие из них неясны или неизвестны. В соответствии с этим многие врачи используют скрытые алгоритмические методы при лечении гепатобилиарных заболеваний, в зависимости от конкретного пациента и руководствуясь клинической интуицией. Целью данной статьи является исследование методов диагностики и объяснение лежащих в ее основе процессов. По мнению авторов, перед врачом-исследователем стоят три основных вопроса: (1) Можно ли судить о степени гепатобилиарного заболевания по предварительным данным? (2) Если можно, то эти данные свидетельствуют о первичном или вторичном гепатобилиарном заболевании? (3) Какова причина данного заболевания? Последовательное проведение исследования согласно этому плану и понимание патофизиологии распространенных заболеваний печени и характерных клинических и лабораторных нарушений, которые они вызывают, позволяет наиболее рационально подходить к выбору и толкованию анализов и подобрать наиболее эффективный метод для постановки правильного диагноза.

МОЖНО ЛИ СУДИТЬ О СТЕПЕНИ ГЕПАТОБИЛИАРНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПО ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ ДАННЫМ?

У врача обычно появляются подозрения на наличие гепатобилиарного заболевания у собак и кошек после изучения истории болезни и данных физического обследования. Иногда данные лабораторного исследования, проводимого как составная часть регулярной проверки старых животных, или в виде «скрининга» перед анестезией выявляют у больного гепатобилиарное заболевание при отсутствии каких-либо симптомов.

За исключением ахолического кала, признаки гепатобилиарных заболеваний являются неспецифическими. Клинические признаки могут включать желтуху, сепсис, энцефалопатию, сопровождающуюся асцитом и кишечным кровотечением (меленой), а могут вообще отсутствовать. Поскольку печень обладает огромными функциональными резервами, длительные прогрессирующие заболевания печени принимают острую форму только при истощении этого резерва. Клинические признаки обычно являются результатом воспаления печени и желчных путей, анатомических нарушений (например, пальпацией опухоли), холестаза, хронической портальной (венозной) гипертензии или гепатоцеллюлярной недостаточности. Особые данные, чаще всего наблюдаемые у собак и кошек, страдающих гепатобилиарными заболеваниями, и их патогенез приведены в таблице 1.

Подозрение на наличие первичного гепатобилиарного заболевания усиливается после привлечения дополнительных данных из истории болезни. Следует иметь в виду возможное предшествующее лечение токсичным для печени лекарственным препаратом (например, фенобар-

Таблица 1. Клинические признаки при гепатобилиарных заболеваниях и их объяснение

Признаки	Объяснения
Патология, выявляемая при пальпации печени	Опухоль; диффузная гипертрофия; неровные контуры или консистенция
Выпот в брюшную полость	Портальная гипертензия (асцит); неоплазия (геморрагический или несептический экссудат); разрыв желчных протоков или желчного пузыря (перитонит); вторичный васкулит после инфекционного перитонита кошек (несептический экссудат)
Анорексия, рвота и диарея	Отек и изъязвление слизистой; воспаление печени и желчных путей; мальабсорбция; накопление веществ в крови, вызывающих рвоту.
Кровотечение	Понижение синтеза фактора коагуляции; повышенная фибринолитическая и антикоагулянтная активность; нарушение функции тромбоцитов
Язва желудка и двенадцатиперстной кишки	Гипергастринемия (под вопросом); нарушение перфузии слизистой
Желтуха	Недостаточное выделение билирубина
Метаболическая энцефалопатия	Накопление «энцефалотоксинов»: аммиака, меркаптана, короткоцепочечных жирных кислот, соединений, подобных γ -аминомасляной кислоте
Полиурия и полидипсия	Нарушение стероидного метаболизма в надпочечниках, разрушение градиента почечной медуллярной концентрации, изменение осморцепторной функции портальной вены (полиурия); энцефалопатия (первичная полидипсия)
Непереносимость седативных средств или анестезии	Нарушение лекарственного метаболизма
Язвенный, чешуйчатый дерматоз	Неизвестны (предположительно нарушение питания)
Потеря массы тела	Недостаточное употребление или ассимиляция питательных веществ; увеличение катаболизма тканей (неопластический или хронический воспалительный процесс)

биталом, итраконазолом) или, гораздо реже, употребление токсичных для печени видов пищи (например, некоторых грибов). Зная об известной или предполагаемой предрасположенности данной породы (например, хронический гепатит у американского и английского кокер спаниелей), необходимо проверить правильность полученных результатов для этих заболеваний, если клинические данные подтверждают опасения врача. Иногда такое определение характерных признаков также приводит к уменьшению подозрения: при острой стадии заболевания у суки цвергшнауцера в сочетании с желтухой, рвотой и краниальной болью в животе наиболее вероятно наличие панкреатита, а не первичного заболевания печени.

Некоторые лабораторные данные подкрепляют клинические подозрения врача о наличии заболевания, поэтому необходимо иметь небольшую лабораторную базу данных (клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи и кала), что является важным следующим шагом во всех случаях, когда есть подозрение на наличие гепатобилиарного заболевания. Микроцитоз (уменьшение среднего корпускулярного объема) при отсутствии анемии наблюдается обычно у собак и кошек при врожденном портосистемном анастомозе (PSS) (и реже при первичных заболеваниях печени), вероятно, в результате нарушения транспорта железа. Мазки крови, взятые у кошек с PSS и другими заболеваниями печени, часто показывают нали-

чие пойкилоцитоза (изменение морфологических характеристик эритроцитов); наиболее распространены акантоциты, свидетельствующие о нарушении липопротеинового метаболизма. У собак также появляются такие варианты клеток, как клетки-мишени. У лейкоцитов и тромбоцитов не наблюдается особых изменений, свидетельствующих о гепатобилиарном заболевании.

При гепатобилиарных заболеваниях часто присутствует высокая активность ферментов печени в сыворотке крови (LEA); из этих ферментов наиболее часто измеряют количество аланинаминотрансферазы (ALT), щелочной фосфотазы (ALP), γ -глутамилтрансферазы (GGT). Увеличение активности ALT свидетельствует о повреждении мембран гепатоцитов и утрате этого растворимого цитозольного фермента (в редких случаях тяжелый некроз скелетной мышцы может вызвать повышение ALT). Степень повышения ALT приблизительно соответствует количеству пораженных гепатоцитов. В обычно сообщаемых данных о других «теряемых» ферментах (лактат дегидрогеназе и аспартат аминотрансферазе (ACT) отсутствует специфичность тканей, и большие величины требуют внимательного рассмотрения. Увеличение активности ALP и GGT, которые являются мембраносвязанными ферментами и содержатся в гепатоцитах и эпителии желчных путей, является результатом увеличения синтеза, вызванного некоторыми препаратами или интрагепатическим или экстрагепатическим холестазом. Несоответствие этой холестатической деятельности ферментов иногда наблюдается у кошек (например, заметное повышение ALP при нормальном или слегка повышенном GGT) и сочетается с липидозом печени или реже экстрагепатической обструкцией желчных протоков. Сравнение относительной величины увеличения ALT, ALP и GGT позволяет охарактеризовать основное заболевание как первичное гепатоцеллюлярное, первичное холестатическое или смешанного характера. Такой образец имеет важное значение для диагностики, например у собаки с признаками желтухи уровень ALT возрос в 20 раз, а нормальные уровни ALP не вызвали обструктивной желчнокаменной болезни. Важным пояснением во время этих сравнений, однако, является то, что указанные образцы редко существуют в «чистом» виде; например, сохраненные желчные кислоты при первичных холестатических заболеваниях вызывают поражение клеток печени и утечку ALT, в то время как набухание клеток при первичных гепатоцеллюлярных заболеваниях вызывает обструкцию мелких желчных канальцев и аферментативную индукцию ALP. Сравнительно небольшое повышение ALP у кошек говорит о выраженном холестазе, поскольку период полувыведения и плотность ALP у кошек в печени намного меньше, чем у собак. Следует заметить, что не существует взаимосвязи между функцией печени и LEA, и нормальная LEA перед лицом других неопровержимых признаков гепатобилиарного заболевания не должна удерживать от дальнейшей проверки. Больные циррозом, врожденным PSS и метастатической неоплазией печени, к примеру, часто имеют нормальную LEA. Такая малая активность, выходящая за пределы допустимого диапазона, не имеет известной клинической значимости.

Некоторые компоненты обычного биохимического анализа крови являются нечувствительными индикаторами различных функций печени. Гипоальбуминемия,

связанная с заболеваниями печени, говорит о хронической, выраженной ($\leq 20\%$ функциональной массы) дисфункции печени; подавление выделения альбумина, вследствие гипераммониемии и разведения асцитической жидкостью, будет и дальше понижать концентрацию альбумина в сыворотке крови. Аналогичным образом может возникнуть гипогликемия из-за диффузного нарушения хранения гликогена, глюконеогенеза и разрушения инсулина или, в редких случаях, паранеопластического заболевания печени. Нарушение цикла образования мочевины из-за уменьшения массы печени или портосистемный анастомоз вызывают понижение содержания азота в моче в крови. Содержание холестерина в сыворотке крови частично зависит от его синтеза в печени и превращения в желчные кислоты; соответственно при уменьшении функциональной массы может возникать гипохолестеринемия, а тяжелый холестаз может привести к гиперхолестеринемии. Гипербилирубинемия при обычном разрушении гемов говорит о нарушении поглощения или конъюгации (гепатоцеллюлярное заболевание), или нарушении экскреции (заболевание желчных путей), или и о том и другом вместе взятом. Ни определение соотношения фракций связанного (прямого) и свободного (непрямого) билирубина, ни измерение уробилиногена не помогают отличить интра- и экстрагепатические причины гипербилирубинемии. Данные анализа мочи, свидетельствующие о наличии гепатобилиарного заболевания, включают уратную кристаллургию или уролитиаз, наличие мочи с низкой плотностью, а у кошек – билирубинургию. Билирубинургия и билирубиновая кристаллургия часто бывают у собак, однако повышенное содержание билирубина ($>2+$) в моче с низкой плотностью говорит о наличии патологии и при отсутствии у собаки анемии предполагает наличие гепатобилиарного заболевания.

Несмотря на неспецифичность клинических и лабораторных признаков гепатобилиарных заболеваний, одновременное наличие многочисленных симптомов, особенно при отсутствии данных о заболевании других органов и систем организма, укрепляет первоначальные подозрения и оправдывает проведение дальнейшего диагностического исследования. Бывает и так, что возможные причины нарушений, выясненные к этому моменту, не связаны с заболеваниями печени, что может подтвердиться данными микроцитоза у японских собак породы акита.

ЕСЛИ ЭТО ГЕПАТОБИЛИАРНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, ТО ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ОНО ПЕРВИЧНЫМ ИЛИ ВТОРИЧНЫМ?

Некоторые заболевания, которые берут свое начало вне системы печени и желчных путей, воздействуют на печень вторичным путем, вызывая нарушение функций и изменения LEA. Несмотря на то, что различия между первичными и вторичными гепатобилиарными заболеваниями в некоторых случаях можно выяснить только после всестороннего исследования или биопсии печени, перед проведением более точного исследования системы печени и желчных путей прилагаются согласованные усилия для исключения этих заболеваний.

КАКОВА ПРИЧИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ?

Для выяснения причины и степени тяжести заболевания, разработки рационального плана лечения и определения

прогноза развития заболевания или его устранения обычно проводится дальнейшее исследование больного животного с предполагаемым первичным гепатобилиарным заболеванием. В некоторых случаях, когда известно, что, по всей вероятности, наблюдается обратимое поражение печени в острой стадии (например, побочная реакция на препараты), при наличии постепенного улучшения может потребоваться лишь проведение серии лабораторных анализов. В этих случаях до получения положительных результатов анализов часто наблюдается клиническое улучшение. Например, потеря ферментов не уменьшается в строгом смысле слова согласно периоду полувыведения, поскольку их выработка и выделение происходят во время регенерации гепатоцитов. Аналогичным образом гипербилирубинемия и желтуха могут продолжаться после устранения холестаза из-за наличия билирубина, ковалентно связанного с альбумином (билипротеином); но билирубинургия пройдет, так как билипротеин обычно не выделяется с мочой.

Измерение содержания желчных кислот в сыворотке крови (SBA) является важным показателем гепатоцеллюлярной и билиарной и портальной функций кровеносной системы. Определение SBA особенно помогает для подтверждения гепатобилиарного происхождения подозрительных нарушений в лабораторных данных и для обнаружения «скрытого» гепатобилиарного заболевания при наличии соответствующих клинических признаков и отсутствии других биохимических данных. Для определения условий нарушения печеночного кровотока особенно важно производить исследование SBA как натощак, так и после еды. Значительные колебания SBA у разных животных мешают связать величины изменений между данными натощак и после кормления с конкретным заболеванием. Более того, SBA не отличаются при первичных и вторичных гепатобилиарных заболеваниях; например, небольшое или умеренное увеличение SBA (обычно менее 60 ммоль/л) может иметь место при стероидной гепатопатии у собак. Величина SBA сама по себе лишь в слабой степени соответствует тяжести поражения печени; но обычно возможно обнаружить гистологические причины по биопсии печени, если величина SBA натощак и после еды превышает 25 ммоль/л. Ложноотрицательные данные (которые редко имеют место) являются результатом тяжелой мальабсорбции в кишечнике или неправильного воздействия на пищу желчи, выделяемой из желчного пузыря. Хотя при наличии желтухи с отсутствием анемии не требуется измерения SBA для подтверждения гепатобилиарного заболевания, огромные функциональные возможности печени к выделению билирубина (примерно в 30 раз превышающие обычное количество гемов) делают гипербилирубинемия чрезвычайно невосприимчивой для определения изменений в функции печени. Для некоторых животных, больных желтухой, определение SBA является полезным неинвазивным способом наблюдения за развитием заболевания и реакцией на лечение.

Помимо лабораторной базы данных, SBA и анализа причин вторичных заболеваний печени (гиперадреналокортицизм, содержание тироксина в сыворотке крови у старых кошек), некоторые другие анализы крови в настоящее время играют важную роль при диагностике гепатобилиарного заболевания. Хотя содержание аммиака в плазме крови, взятой натощак, является чувствительным анализом

функции печени и функции портального кровообращения, по опыту авторов, нередко бывают ложноположительные результаты из-за необходимости строгого проведения экспериментов. По содержанию аммиака в плазме быстрее всего можно оценить критическое состояние больного с признаками энцефалопатии неизвестного происхождения. Заметно повышенное содержание α -фетопротеина в сыворотке крови было установлено у собак с карциномой и лимфомой печени (с использованием энзиметрического комплекта для обнаружения α -фетопротеина, который применяется для людей). Но в отличие от этого не было доказано, что наличие в крови антиядерных и антимитохондриальных аутоантител, которые являются важными дискриминаторными маркерами при хронической воспалительной гепатопатии у больных людей, аналогичным образом применимо для диагностики у собак.

Диагностическая визуализация печени и связанных с нею органов является составной частью исследования животного с предполагаемым гепатобилиарным заболеванием. При таких исследованиях с успехом применяется ультразвуковое исследование мягких тканей вместо обычной рентгенографии. Ультразвуковое исследование обычно обнаруживает такие нарушения, как диффузное или очаговое паренхиматозное заболевание, изменения размеров печени и ее контуров, кистозные поражения, сосудистые нарушения, растяжения или патологии желчного пузыря и желчных протоков, перигепатические заболевания и выпот в брюшную полость. Важным недостатком этого метода является требование полного систематического обследования опытным специалистом. Нормальные результаты обследования не исключают наличия гепатобилиарного заболевания; в одном исследовании чувствительность ультразвука при обнаружении лимфомы печени у собак составляла 20%. Хотя в некоторых примерах эхогенные и гистологические данные указывают на наличие тесной взаимосвязи между патологическими изменениями (особенно при гепатоцеллюлярной карциноме у собак и липидозе печени у кошек), ультразвуковое исследование не позволяет поставить точный диагноз. Главная польза ультразвукового исследования состоит в содействии биопсии, в определении сосудистых нарушений, корректируемых хирургическим путем, и в дифференциации интра- и экстрагепатических причин холестаза. Возможность ультразвуковой диагностики обструкции экстрагепатических желчных протоков затруднена из-за растяжения желчного пузыря и его «обволакивания» желчью, что часто встречается у собак и кошек с анорексией и стойким расширением желчных протоков, которые наблюдаются после устранения хронической обструкции. В некоторых случаях помогают скинтиграфические исследования, но они должны проводиться в специализированных центрах или в больницах для людей. Были разработаны скинтиграфические методы, оказывающие клиническую помощь для определения проходимости желчных путей и наличия макроскопического портосистемного анастомоза у собак и кошек.

У животных с выпотом в брюшную полость собирают жидкость для измерения общего содержания протеина (или его удельного веса), количества клеток с ядрами и проводят цитологическое исследование. Внешний вид и состав выпота, возникшего в результате портальной гипертензии, несколько меняется — от янтарного и сероз-

но-геморрагического измененного транссудата (<7000 клеток/мкмл; $\geq 2,5$ г/дл; 1,010–1,031) до прозрачного, бесцветного, чистого транссудата (<2500 клеток/мкмл; $\leq 2,5$ г/дл; $<1,016$) при осложнении выраженной гипопальбуемией. В отличие от собак, у кошек с тяжелыми заболеваниями печени редко бывает асцит; наличие выпота в брюшную полость у кошки с выраженным гепатобилиарным заболеванием должно подсказывать необходимость дальнейшей проверки на панкреатит, инфекционный перитонит кошек и неоплазию. У животных с врожденным PSS бывает нормальное портальное давление, и поэтому асцит не наблюдается. Мутная зеленовато-коричневая жидкость с высоким содержанием билирубина и нейтрофильными воспалительными патологическими изменениями, взятая у животного с желтухой свидетельствует о разрыве внепеченочного желчного пути.

Сразу после того как первоначальное подозрение на первичное гепатобилиарное заболевание будет подтверждено лабораторными данными и ультразвуковой визуализацией, для постановки точного диагноза обычно необходимо исследование на патологию тканей печени. Благодаря технической легкости данной процедуры, незначительному риску для пациента, низкой стоимости и редкой необходимости в седативных средствах первым разумным шагом бывает сбор проб для цитологического исследования тонкой аспирационной иглой (FNA). При диффузных гепатобилиарных заболеваниях ультразвуковое исследование повышает возможность взять пробы из изолированных друг от друга поражений, избегая случайного прокола основных желчных и сосудистых структур. Цитологические данные о воспалении, холестазе, некрозе и гепатоцитарной гиперплазии или дегенерации не помогают поставить диагноз, но предоставляют объективные данные о заболевании печени и служат доказательством предварительно накопленных клинико-патологических данных.

Даже в случае постановки морфологического диагноза, к примеру вакуолярной гепатопатии (например, липидоза) у кошки, следует помнить, что *клинический* диагноз идиопатического гепатического липидоза ставится только при наличии большого количества данных истории болезни, физического обследования, лабораторных и ультразвуковых данных. Ценность FNA заключается в том, что изредка оно позволяет поставить точный диагноз неоплазии (в особенности опухоли круглых клеток или карцином) или инфекционного заболевания, что позволяет избежать применения более инвазивных и дорогих методов биопсии. Несмотря на безопасность FNA, в некоторых ситуациях данная процедура противопоказана. Поскольку опухоль может распространиться в брюшную полость вдоль движения иглы, при планировании хирургического иссечения не следует проводить FNA одиночного новообразования в печени. Аналогичным образом автор не рекомендует производить регулярное FNA содержимого желчного пузыря. Во многих случаях, когда требуется провести культивирование желчи, также наряду с этим нужно провести биопсию печени, и таким образом опасность послеоперационного выхода желчи при использовании данного метода, хотя и небольшая, является неоправданной. Ну и наконец, хотя геморрагический диатез не является строгим противопоказанием FNA, он создает дополнительный риск

для пациента, и его нужно вылечить по возможности до указанной процедуры.

Биопсия печени часто бывает последним шагом в исследовании животного с предполагаемым первичным гепатобилиарным заболеванием. Важной частью процесса диагностики является решение вопроса о необходимости биопсии, и если она требуется, каким образом нужно брать пробу ткани. Клинические данные, биохимическая характеристика заболевания и результаты ультразвуковой визуализации составляют основу для таких решений. Показания для биопсии печени те же самые, что и для FNA: персистентно высокая LEA, нарушение функции печени или патологические изменения печени, определяемые с помощью УЗИ. Распространенными видами биопсии печени являются пункционная биопсия (чрескожная слепым методом или под контролем УЗИ или лапароскопическая) и хирургическая биопсия (лапаротомия). Обычно пункционная биопсия помогает при первичных паренхиматозных заболеваниях. Методика пункционной биопсии не так давно нашла свое отражение в литературе (Kerwin, 1995). Особым преимуществом чрескожного метода, который осуществляется быстро и легко без общей анестезии, является возможность взятия целой серии биопсийных проб. Возможность доступа к последовательным пробам ткани позволяет лечащему врачу оценить успех лечения, что бывает важным при многих хронических гепатобилиарных заболеваниях, точные причины которых неизвестны. Главным недостатком пункционной биопсии является сравнительно малый размер проб – вполне нормально, чтобы проба, взятая иглой № 16, содержала, например, всего 4 или 5 портальных триад, без наличия целой доли или доли печени, что затрудняет гистопатологическую интерпретацию. Осложнения после пункционной биопсии включают кровотечения и желчный перитонит, хотя под контролем УЗИ это случается редко. Противопоказаниями для пункционной биопсии являются микрогепатия, тяжелые неустраняемые нарушения свертывания крови, обширный асцит (который нарушает гемостаз), киста или абсцесс печени, васкулярная опухоль или наличие поражения рядом с главными желчными протоками или воротами печени. В таких случаях рекомендуется хирургическая биопсия. Другими показаниями для операции являются наличие одиночного операбельного новообразования печени, механической обструкции экстрагепатических желчных протоков, предположительное врожденное сосудистое нарушение или септический холангиогепатит и невозможность провести диагностику при помощи ранее проведенной пункционной биопсии. Лапаротомия, хотя и является инвазивным методом, обладает многими преимуществами по сравнению с методами чрескожной биопсии, включая возможность исследовать всю брюшную полость, предотвращать и купировать кровоизлияния, взять желчь на бактериологический посев, проводить манометрию и портовенографию, а также устранить некоторые заболевания (например, произвести иссечение опухоли или наложение лигатуры на врожденный PSS). Но у этого метода также есть свои недостатки: многие животные с хронической и тяжелой дисфункцией печени находятся в критическом состоянии компенсации, которое легко можно нарушить такими прямыми инвазивными процедурами. Как при подготовке к любой операции, так и здесь перед операцией необходима

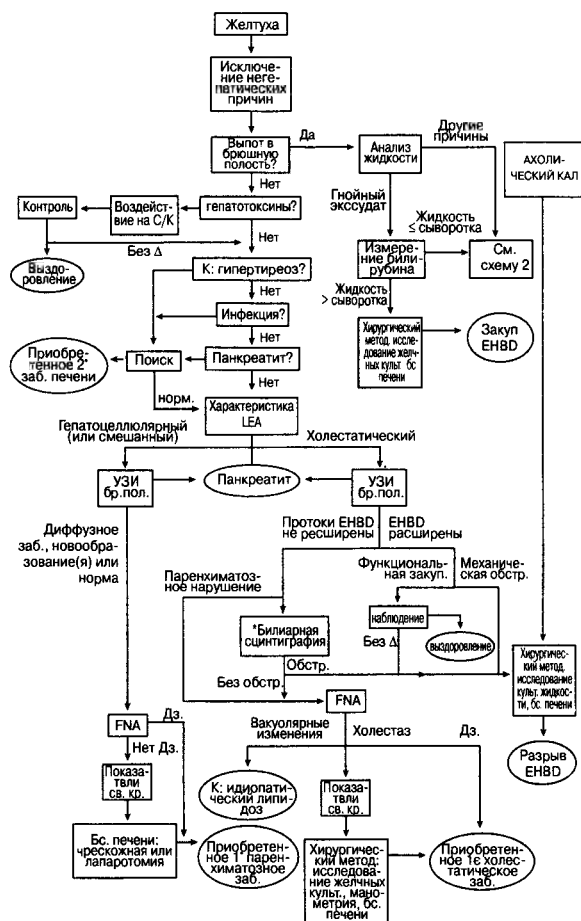


Схема 1. Диагностический алгоритм (логическая схема) гепатобилиарного заболевания у собак и кошек, начиная с основных жалоб на желтуху или ахолический кал (другие главные жалобы приведены в схеме 2). Дальнейшие подразделения первоначального заболевания взаимно не исключают друг друга; при их одновременном возникновении вначале рассматриваются более легкие проблемы (предлагаемый порядок рассмотрения всех жалоб: ахолический кал → новообразование → желтуха → выпот → повышение LEA → неспецифические признаки). В квадратах показаны диагностические процедуры; те, что отмечены звездочкой, считаются вспомогательными. Заболевания в квадратах, после которых стоит знак вопроса, указывают на подозрение. В овалах показаны результаты диагностики. К – кошка; С – собака; П – подозрение; норм. – нормальный; аном. – аномальный, пр. – прекращение, Δ – без изменений, Дз – диагност, Бс – биопсия, заб. – заболевание, 1° – первичное, 2° – вторичное, LEA – активность ферментов печени, FNA – цитологическое исследование путем аспирации тонкой иглой; УЗИ бр.пол. – ультразвуковое исследование брюшной полости; св.кр. – свертывание крови, культ. – культивирование, EHBD – экстрагепатический желчный проток, обстр. – обструкция.

оценки возможности проводить данному больному анестезию, с учетом возможности осложнения раны и коагуляции. Авторы считают полезным стандартный подход к животным, подвергшимся лапаротомии из-за предполагаемого гепатобилиарного заболевания. Полное обследование брюшной полости проводится в соответствии с установленным порядком. При подозрении на портальную гипертензию надо немедленно провести манометрию, поскольку при анестезии происходит значительное падение

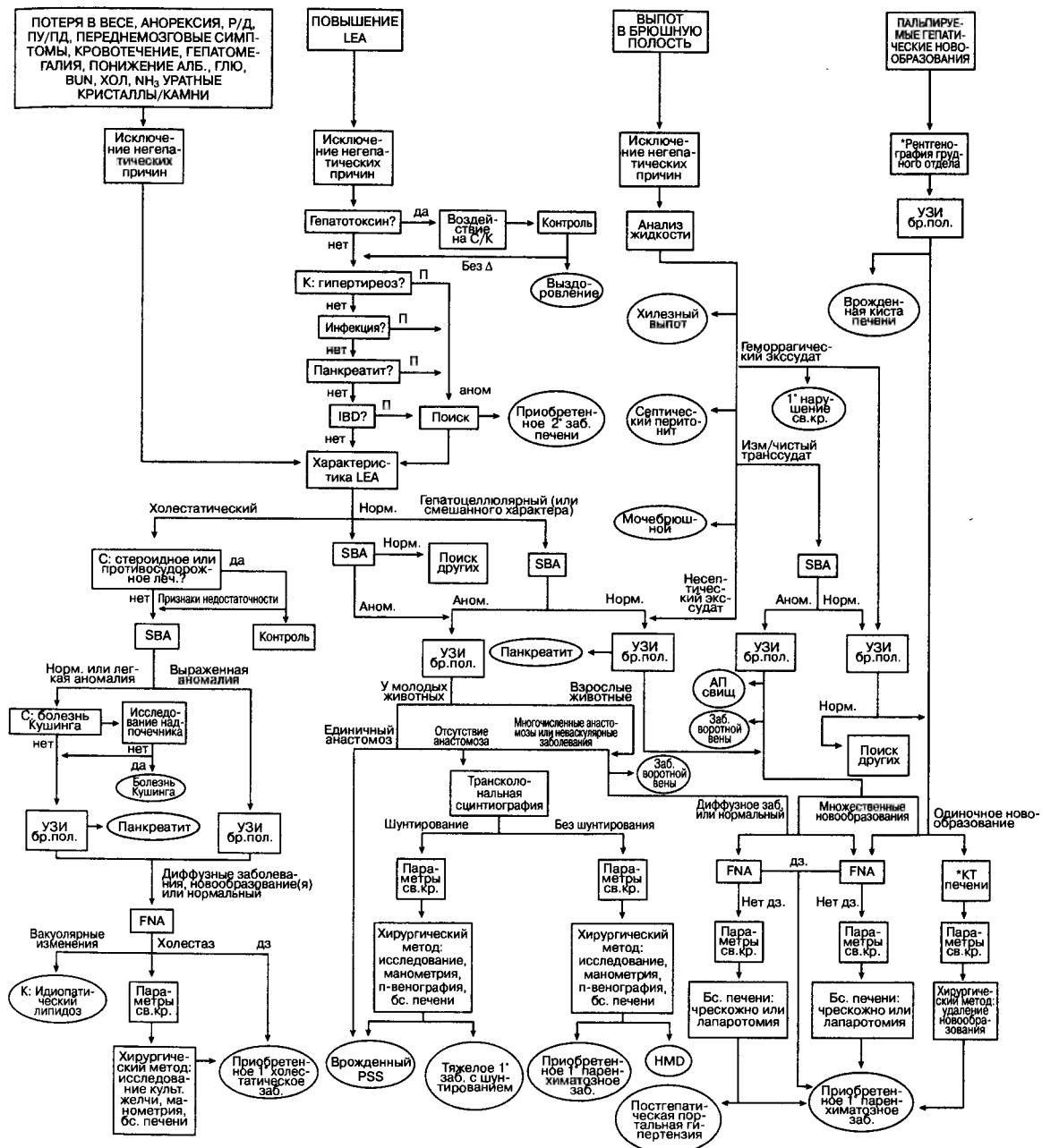


Схема 2. Диагностический алгоритм (логическая схема) гепатобилиарного заболевания у собак и кошек, начиная с четырех отдельных категорий заболеваний, состоящих из типичных основных жалоб (другие главные жалобы приведены в схеме 1). Дальнейшие подразделения первоначального заболевания взаимно не исключают друг друга; при их одновременном возникновении вначале рассматриваются более легкие проблемы (предлагаемый порядок рассмотрения всех жалоб: ахолический кал → новообразование → желтуха → выпот → повышение LEA → неспецифические признаки). В квадратах показаны диагностические процедуры; те, что отмечены звездочкой, считаются вспомогательными. Заболевания в квадратах, после которых стоит знак вопроса, указывают на подозрение. В овалах показаны результаты диагностики. Сокращения: К – кошка; С – собака; П – подозрение; норм. – нормальный; аном. – аномальный, пр. – прекращение, без Δ – без изменений, дз. – диагноз, леч. – лечение; бс. – биопсия, заб. – заболевание, 1° – первичное, 2° – вторичное, LEA – активность ферментов печени, SBA – содержание желчных кислот в сыворотке крови натощак и после еды; изм. в измененном режиме, FNA – цитологическое исследование путем аспирации тонкой иглой; КТ – компьютерная томография, УЗИ бр.пол. – ультразвуковое исследование брюшной полости; св.кр. – свертывание крови, культ. – культура, PSS – портосистемный анастомоз; HMD – гепатическая микроваскулярная дисплазия; П – порталный, АП – артериопортальный, закуп. – закупорка, р/д – рвота/диарея, пу/пд – полиурия/полидиспия, альб. – альбумин, глю. – глюкоза, BUN – содержание азота в моче крови; хол. – холестерин.

портального давления. Биопсия печени проводится всегда, даже при нормальной макроскопической картине или если заболевание кажется первичным билиарным или сосудистым. Хирургические методы биопсии включают наложение лигатуры, клиновидную резекцию и трепанобиопсию. Исследуется проходимость главных желчных протоков, проводится надавливание и пальпация желчного пузыря на наличие желчных камней или новообразований. Желчь на культивирование аэробной и анаэробной микрофлоры берут у всех кошек и собак с гематологическими, биохимическими и ультразвуковыми данными, свидетельствующими о наличии первичного заболевания желчных путей.

Гистопатологическое исследование пробы биопсии печени может показать точную причину заболевания, например наличие инфекции или неоплазии, но чаще указывает на неспецифические причины, такие как воспаление клеточной дегенерации, холестаза, гиперплазия желчных канальцев, регенерация, атрофия и фиброз. Дополнительные данные пробы касаются тяжести и хронического характера поражения, характеристики патологических изменений в функциональных единицах данного больного и включают предположительное происхождение поражения (первичное или вторичное заболевание). Специальные красители, такие как роданин (на наличие меди), трихром (на наличие фиброзной соединительной ткани) и конго красный (на наличие крахмалов), помогают в постановке морфологического диагноза.

Суммарное изложение диагностических методов, применяемых авторами у собак и кошек с предполагае-

мыми первичными гепатобилиарными заболеваниями, приведено на схемах 1 и 2.

Литература

- Billar DS, Kantrowitz B, Miyabayashi T: Ultrasonography of diffuse liver disease. *J Vet Intern Med* 6:71, 1992. *A review of ultrasonographic findings in diffuse, parenchymal liver disease.*
- Center SA, Erb HN, Joseph SA: Measurement of serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 207:1048, 1995. *An examination of pre- and postprandial bile acids, in conjunction with routine biochemical profiling, in the diagnosis of hepatobiliary disease in 108 cats.*
- Center SA, ManWarren T, Slater MR, et al: Evaluation of 12-hour pre-prandial and 2-hour postprandial serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199:217, 1991. *An evaluation of the utility of pre- and postprandial bile acids, in conjunction with routine biochemical profiling, in the diagnosis of hepatobiliary disease in 170 dogs.*
- Kerwin SC: Hepatic aspiration and biopsy techniques. *Vet Clin North Am* 25:275, 1995. *A thorough review of hepatic FNA and biopsy methods.*
- Kristensen AT, Weiss DJ, Klausner JS, et al: Liver cytology in cases of canine and feline hepatic disease. *Compend Contin Ed Pract Vet* 12:797, 1990. *A well-illustrated but biased review and retrospective study of the diagnostic utility of hepatic cytologic studies.*
- Meyer DJ, Williams DA: Diagnosis of hepatic and exocrine pancreatic disorders. *Semin Vet Med Surg* 7:275, 1992. *An excellent, interpretive discussion of liver enzyme activity and functional parameters in the diagnosis of hepatobiliary disease.*
- Roth L, Meyer DJ: Interpretation of liver biopsies. *Vet Clin North Am* 25:293, 1995. *A discussion of histopathologic categories of liver disease and their significance.*

Рентгенографическая диагностика портосистемных нарушений

Филип Ф. СТЕЙН

Патологические изменения, возникающие вследствие аностомоза и выявляемые посредством рентгенографического и ультразвукового исследования, наводят на мысль о наличии портосистемных нарушений, подтверждающихся визуализацией выброса портальной крови, минуя печень. Невинвазивное подтверждение портосистемного анастомоза проводится при помощи портоенографии, чрескишечной ядерной портографии (сцинтиграфии) или ультразвукового исследования портальной вены.

У взрослого животного портальная вена отвечает за 75% кровотока печени, и может наблюдаться выброс крови в каудальную полую вену или в непарную вену на различных уровнях как внутри печени, так и вне ее. У многих собак и кошек с интрагепатическим анастомозом длительное время сохраняется венозный проток. У зародыша венозный проток отвечает за отведение крови, минуя пе-

чень, в каудальную полую вену. Если венозный проток не закрывается после рождения, то такое отведение крови продолжается и в постнатальный период развития. Экстрагепатическое отведение крови может произойти, если вследствие патологических изменений вен кровь идет прямо из портальной вены в каудальную полую вену или в непарную вену, не омывая паренхиму печени.

Приобретенный портосистемный шунт развивается вне печени вследствие остаточных портосистемных связей. Печень обычно имеет небольшие размеры, а большое животное чаще всего (но не всегда) выглядит старше своего истинного возраста. Данные о хроническом заболевании печени имеются в истории болезни, а также часто присутствует та или иная стадия асцита из-за хронической портальной гипертензии вследствие основного заболевания печени.

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

В ходе обычного рентгенологического исследования брюшной полости обычно становится очевидно, что печень имеет небольшой размер со значительным краниальным смещением преимущественно пилорического отдела оси желудка. На вентрально-дорсальном рентгеновском снимке весь желудок может быть смещен краниально вследствие атрофии печени. Оральный прием небольшого количества суспензии сульфата бария (5–10 мл) часто помогает при рентгенографическом исследовании печени, отмечая местоположение желудка. В некоторых случаях печень может иметь обычные размеры. Содержание серозной жидкости в брюшной полости очень незначительно вследствие истощения животного. При врожденном поргосистемном анастомозе изредка встречается перитонеальный выпот по причине отсутствия портальной гипертензии. Почки могут иметь небольшие размеры, обычные или больше обычных. При наличии уролитов биурата аммиака они обычно нерентгеноконтрастны.

ПОРТОГРАФИЯ

В литературе рассматривается несколько различных рентгенографических методов оценки кровотока через портальную вену. Все они требуют общей анестезии и некоторого хирургического вмешательства при условии катетеризации сосудов. Конечной целью этих рентгенографических методов является получение рентгеновского снимка с положительной контрастностью в портальной вене, что говорит либо о ее нормальном древоподобном разветвлении в печени, либо о ее переходе вследствие патологических изменений в каудальную полую вену, непарную вену или другие вены. Йодированное положительное рентгеноконтрастное вещество вводится в (1) артериальную кровь, снабжающую кишечник, и в портальной фазе выполняется рентгеновский снимок (краниальная мезентериальная ангиопортография), (2) в мезентериальную вену с дренированием тощей кишки, и в портальной фазе выполняется рентгеновский снимок (интраоперационная мезентериальная портография) или (3) в пуллу селезенки, и в портальной фазе выполняется рентгеновский снимок (спленопортография). На рис. 1 показан рентгеновский снимок интраоперационной мезентериальной портограммы с нормальной перфузией печени портальной кровью. Катетер ставили в мезентериальную вену, а положительный контраст наблюдался в печени.

Краниальная мезентериальная ангиопортография (СМАР) проводится путем избирательной катетеризации краниальной мезентериальной артерии сквозь бедренную артерию под рентгенографическим контролем. Наконечник катетера через аорту помещается в начало краниальной мезентериальной артерии, и под давлением вытесняется болюс (контрастное вещество, например диатризоат [ренографин] 1,5–3 мл/кг). Болюс положительного контрастного вещества (органический йод) проходит по висцеральным сосудам, а затем, продолжая свой путь к печени, скапливается в портальной вене. Рентгеновские снимки делаются со скоростью 1–2 в секунду во время прохождения контрастного вещества по портальной вене. На протяжении артериальной фазы, которая длится около 4–10 секунд, делают 6 рентгеновских снимков, и 10 снимков делают во время пор-

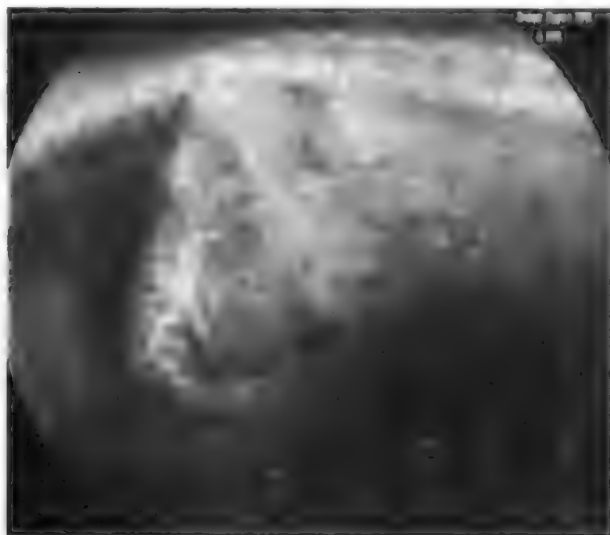


Рис. 1. Интраоперационная мезентериальная портограмма с нормальной перфузией печени портальной кровью. Катетер установлен в мезентериальной вене, а в печени можно увидеть положительное контрастное вещество

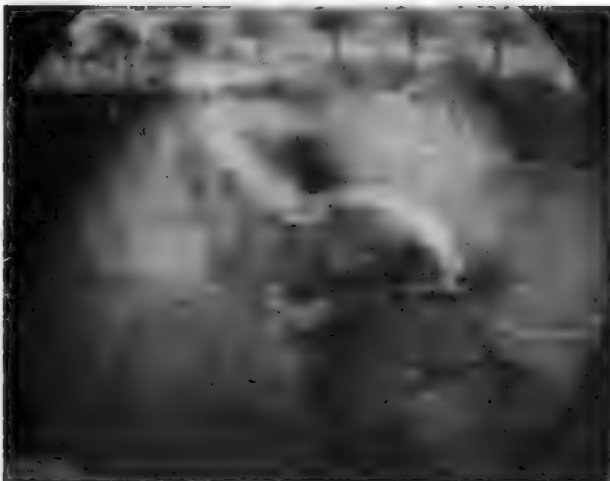


Рис. 2. Интраоперационная мезентериальная портограмма с большим портоанастомозом непарной вены. В мезентериальной вене установлен катетер. Видно, как положительное контрастное вещество переходит дорсально в непарную вену. Можно наблюдать ренальное выделение положительного контрастного вещества вследствие более ранней инъекции

товоенозной фазы продолжительностью 6–14 секунд. Четкую визуализацию гепатопортальных сосудов, а также каудальной полую вены можно сравнить с обычным исследованием. Портальный сброс крови в полую вену наиболее часто наблюдается как непосредственная связь портальной вены с каудальной полую веной (при этом наблюдается небольшое гепатопортальное кровообращение или оно вообще отсутствует). В точном месте расположения шунтирующего сосуда встречаются различные анатомические варианты; наиболее распространены интрагепатический и экстрагепатический портокавальный анастомоз, но также встречается портоаэрозный анастомоз. Шунтированные сосуды, расположенные каудально по отношению к 13-му грудно-



Рис. 3. Чрескишечная портальная ангиограмма здоровой собаки. Серия из 90 снимков (через каждые 2 секунды) обеспечивает четкую визуализацию портальной вены, печени и сердца. Большой участок радиоактивности в толстом кишечнике представляет собой неабсорбированный техний-99м

му позвонку, по всей вероятности будут экстрагепатическими портокавальными анастомозами. Самым большим недостатком СМАР является растворение контрастного болюса к тому времени, когда он достигает портальной вены. Применение рентгенографической субтракции и цифровой флюороскопии сделали данный метод более чувствительным.

Интраоперационная мезентериальная портография проводится путем катетеризации во время операции висцерального сосуда (например, еюнальной вены). Сразу же после установки катетера брюшную полость зашивают. Затем животное перевозят в рентгенологическое отделение, где ему вводят положительное контрастное вещество (например, диатризоат в дозе 1–2 мл/кг) и выполняют серию рентгеновских снимков, приблизительно по одному в секунду в течение 6–10 секунд. Преимуществом этого метода является то, что концентрированный болюс позволяет получить четкий рентгеновский снимок портальной вены. Интерпретация данного исследования в основном такая же, как и при СМАР. На рис. 2 показан рентгеновский снимок интраоперационной мезентери-

альной портограммы с большим портоанастомозом непарной вены.

Спленопортография проводится путем впрыскивания положительного контрастного вещества в пульпу селезенки. Затем контрастное вещество быстро элиминируется венозными синусоидами в портальную систему. Контрастное вещество вводят в селезенку либо чрескожно с помощью катетера №26, который устанавливается поверх иглы, либо доступ к селезенке открывают путем лапаротомии и затем вводят в нее контраст непосредственно. При обоих способах вручную в паренхиму селезенки вводят 1 мл/кг положительного контрастного вещества и примерно через 5–10 секунд выполняют серию рентгеновских снимков. Интерпретация в этом случае такая же, как и при СМАР. Преимуществами спленопортографии является то, что в этом случае не требуется флюороскопии, быстрого введения вещества и быстрой замены пленки, и поэтому ее можно проводить во многих ветеринарных клиниках. Недостатком данного метода является то, что экстрагепатические анастомозы, расположенные каудально по отношению к селезеночной вене, не определяются, что ведет к возможной постановке неправильного диагноза.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При полном исследовании выполняется продольное и поперечное исследование. Размеры печени часто кажутся меньше обычных, при этом портальная вена и вена печени уменьшаются в размерах. Иногда наблюдаются интрагепатические портосистемные шунты в виде сосудов, соединяющих портальную вену и каудальную полую вену. Такое нарушение в сосудах лучше всего просматривается, пока собака находится под общей анестезией, но часто может наблюдаться и у животных без анестезии. Цветной поток Допплера также улучшает диагностику портосистемных шунтов, показывая колебание в каудальной поллой вене в том месте, где в нее попадает кровь из шунта. Экстрагепатические шунты имеют больше недостатков, но иногда также могут наблюдаться в виде патологически измененных сосудов в области между почками и печенью.



Рис. 4. Кривая временной активности у здорового животного для выделенных участков вокруг печени и сердца. Радиоактивное вещество вначале попадает в печень, а затем через 8 секунд — в сердце

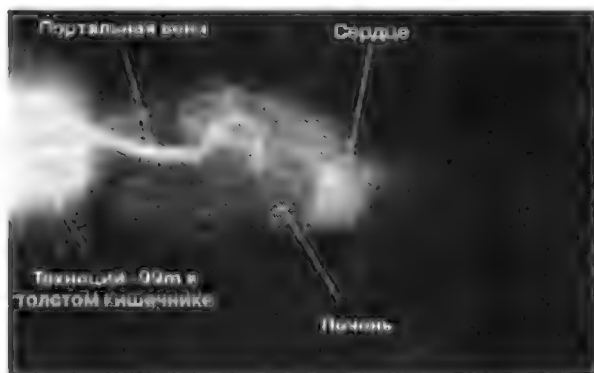


Рис. 5. Чрескишечная портальная ангиограмма собаки с умеренным/тяжелым портосистемным анастомозом. Серия из 90 снимков (через каждые 2 секунды) обеспечивает четкую визуализацию портальной вены и сердца. Печень нечетко просматривается из-за слабой гепатопортальной перфузии. Большой участок радиоактивности в толстом кишечнике представляет собой неабсорбированный технеций-99m

ЧРЕСКИШЕЧНАЯ ЯДЕРНАЯ ПОРТОГРАФИЯ

В США томография с использованием ядерных лучей (сцинтиграфия) проводится во многих академических учреждениях и некоторых частных клиниках. Этот метод основан на отображении распространения радиоактивного индикатора в теле пациента. Различные фармакологические средства, клетки и даже антитела способны присоединяться к радионуклидному индикатору, таким образом определяя его направление в теле. Изображение создается фотоаппаратом с гамма-лучами, пациенты госпитализируются до тех пор, пока уровень радиации у них не понизится до такой степени, чтобы их можно было выписать. Физиологическую визуализацию печени и портальной системы лучше всего проводить при помощи методов ядерной медицины. Это особенно справедливо для диагностики и исследования портальных системных шунтов и обструктивных нарушений билиарной системы.

5–15 мКи технеция-99m – пертехнетат – вводится внутрикшечно, и делается серия быстрых снимков (90 снимков за 2 сек) в течение трех минут, при этом животное укладывают на правый бок. Необходимо использовать седативные препараты, если животное не может лежать спокойно на протяжении исследования. Данное исследование является динамическим, поэтому повторное исследование можно проводить только через два дня. Выполняют серию из 90 снимков (рис. 3), обводят интересующие области вокруг печени и сердца. На рис. 4 представлена кривая временной активности, когда действие разворачивается по нормальному плану и портальная кровь сначала омывает печень, а затем идет к сердцу. У животных с портосистемным шунтом (приобретенным или врожденным) активность индикатора проявляется сначала в сердце, а потом в печени (рис. 5 и 6). Процентное количество шунтированной фракции можно подсчитать, используя выделенный участок под областями кривых печени и сердца. Это количество может быть слабым, умеренным или сильным, позволяя врачу следить за степенью образования шунта или реакцией на лечение. У здоровых собак были отмечены шунтированные фракции до 20%. Слабое шунтирование бывает в пределах 20–40%, умеренное – 40–60% и сильное – более 60%.

Данное исследование не позволяет установить экстра- или интрагепатическое положение шунта. Многочисленные или крупные экстрагепатические шунты иногда наблюдаются крапивообразно по отношению к почкам, но в нашей практике эти данные достаточно противоречивы, чтобы их использовать для надежной диагностики. Исследование, производимое с применением пертехнетата, обычно не вызывает осложнений, но они могут возникнуть из-за необходимости в некоторых случаях седативной терапии. Плохое восприятие пертехнетата толстым кишечником ведет к субоптимальному исследованию и вынуждает повторить его. Повторное исследование обычно



Рис. 6. Кривая временной активности для выделенных областей, образованных вокруг печени и сердца у собаки с умеренно выраженным портосистемным анастомозом. Радиоактивное вещество попадает в сердце и печень одновременно, показывая, что какая-то фракция портальной крови обошла печень

назначают на следующий день. Ложноположительные результаты не наблюдаются. Ложноотрицательные результаты связывают с образованием микроваскулярных шунтов.

Литература

- Birchard SJ, Sherding RG: Feline portosystemic shunts. Compendium 14:1295, 1992. *Review article on portosystemic shunts in cats includes surgical approaches to therapy.*
- Birchard SJ, Biller DS, Johnson SE: Differentiation of intrahepatic versus extrahepatic portosystemic shunts in dogs using positive contrast portography. J Am Anim Hosp Assoc 25:13, 1989. *Discusses the value of portography in the diagnostic work-up of canine patients with portosystemic shunts.*

- Blaxter AC, Holt PE, Gibbs C, et al: Congenital portosystemic shunts in the cat: A report of nine cases. J Small Anim Pract 29:631, 1988. *Good retrospective review of clinical features, diagnosis, management and outcome of nine cats with portosystemic shunts.*
- Daniel GB, Bright R, Ollis P, Shull R: Per rectal portal scintigraphy using 99mTc pertechnetate to diagnose portosystemic shunts in dogs and cats. J Vet Intern Med 5:23, 1991. *Description of scintigraphic transcolonic portal angiography.*
- Moon ML: Diagnostic imaging of portosystemic shunts. Semin Vet Med Surg 5:120, 1990. *Review of various techniques, including radiographic, portographic, and sonographic methods.*
- Wrigley RH, Park RD, Konde LJ, et al: Subtraction portal venography. Vet Radiol 28:208, 1987. *Description of photographic subtraction technique.*

Влияние экстрагепатических заболеваний на функцию печени

Денни Дж. Мейер
Дэвид К. Тведт

Для исследования заболеваний печени важное значение имеет то, чтобы врач-патологоанатом был в курсе клинических данных и результатов лабораторных анализов и рентгенографических исследований. Постановка правильного диагноза во многом зависит от совместной работы патологоанатома и клинического врача.

КЭМЕЛ АЙШЕК, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ, ПАТОЛОГОАНАТОМ

Врачам все чаще приходится оценивать печень на экстрагепатические заболевания. Как патологические, так и гистопатологические изменения имеют место в результатах анализов серологических проб печени. Вторичные заболевания печени выдвигают две диагностические проблемы: (1) они похожи на первичные заболевания печени; (2) они отвлекают внимание от основного экстрагепатического заболевания. В данной статье затрагиваются три области, имеющие отношение к нарушениям результатов серологических проб печени, и связанные с этим гистопатологические данные: (1) неспецифическая реакция печени, вызванная экстрагепатическим воспалением и неоплазией, (2) реакция печени на избранные экстрагепатические заболевания; (3) гистопатологические изменения, которые развиваются во время биопсии. Хотя приведенные данные несколько произвольны и налицо явное пересечение составляющих компонентов, использование данного метода предлагает определенную систему взглядов для дискуссии.

ФИЗИОАНАТОМИЯ

Существует множество причин, по которым экстрагепатические заболевания вторично воздействуют на печень. Эти причины могут быть анатомического или функционального характера. Печень имеет два источника кровоснабжения: печеночная артерия и портальная вена. Пер-

вая приносит кислород и питательные вещества. Вторая, через которую проходит около 80% общего гепатического кровотока, доставляет вещества, абсорбированные из желудочно-кишечного тракта, и панкреатические гормоны. Печеночная вена собирает кровь, которая проникла через синусоиды вен, перед тем как войти в нижнюю полую вену по пути в правое предсердие. Следовательно, печень может быть поражена вторично вследствие кардиоваскулярной дисфункции, анемии, портосистемных шунтов, энтерита, панкреатита и воздействия веществ, которые попали в систему кровообращения в результате экстрагепатического воспаления, неоплазии и инфекции.

Гепатоциты содержатся в дольках, расположенных в трех различных метаболических зонах. Кровь, поступающая в печень, представляет собой смесь артериальной и портальной венозной крови. Эта кровь вытекает из портальной триады, проходя по зонам 1, 2 и 3, перед тем как пройти по печеночной вене. Следовательно, гепатоциты зоны 3 (центрилобулярная область) наиболее подвержены гипоксическим состояниям, например анемии, правосторонней сердечной недостаточности и шоку. Метаболическое разнообразие зон печени позволяет справиться с многочисленными видами гомеостатической активности. Многие из этих функций играют промежуточную роль в гепатоцитном метаболизме между пищей как источником питательных веществ и энергетическими требованиями экстрагепатических тканей. Поэтому метаболические заболевания часто затрагивают печень. Примером служат гиперпаратиреоидизм, сахарный диабет и липидоз.

Гепатоциты играют важнейшую роль в многоступенчатом энергозависимом процессе образования желчи. Гипертиреоз и экстрагепатические инфекции могут влиять на один или несколько из этих сложных процессов, приводя к желтухе.

Другой вид клеток, которые имеют значение при проявлениях экстрагепатических заболеваний, – это клетки Купфера, которые входят в систему моноцитов и макрофагов. Эти клетки принимают участие в гепатической иммунной реакции и «фильтруют» токсины и бактерии, чтобы они не попали в системное и портальное кровообращение. При возникновении реакции на экстрагепатическое заболевание эта их роль усиливается, что может привести к очаговому гнойному и интерстициальному гепатиту.

РЕАКТИВНЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

В печени обычно наблюдаются разнообразные неспецифические вторичные патологические изменения в ответ на заболевания других органов. Многочисленные системные инфекционные и воспалительные заболевания вторично поражают печень. При исследовании 150 биопсий печени в Колорадском Государственном Университете около 25% случаев были отнесены к «реактивной вторичной» или «дегенеративной» гепатопатии. В 95% случаев было установлено наличие основного экстрагепатического заболевания (см. таблицу 1). Обычно активность аланин аминотрансферазы (ALT) в сыворотке крови примерно в два раза превышала верхнюю границу допустимого диапазона, а содержание щелочной фосфатазы (ALP) в сыворотке крови было выше в 3–4 раза. У больных, у которых измерялась концентрация желчных кислот в сыворотке крови (20% исследованных больных), она оставалась в допустимом диапазоне.

Название *неспецифический реактивный гепатит* часто применяется для группировки гистопатологических данных, но другие авторы рекомендуют заменять название *гепатит* словами *патологические изменения*. Гистопатологические признаки представляют собой непостоянное сочетание незначительных, а иногда и умеренных портальных и паренхиматозных патологических изменений, которые распределяются в организме неравномерно. Имеющиеся данные показывают наличие портальной инфильтрации моноядерными клетками – главным образом лимфоцитами, жировых изменений, очагового гепатоцеллюлярного некроза и дольчатого воспаления. Последние включают крупные или гиперпластические клетки Купфера (иногда образующие небольшие гранулематозные или липогранулематозные скопления) и небольшие очаги других макрофагов, нейтрофилов или лимфоцитов. Такие термины, как *перипортальный гепатит*, *многоочаговый гепатит* или *гепатит – хронический, активный или в легкой форме*, используются для подведения итога микроскопических данных. Отличить острый гепатит в стадии компенсации от слабой формы хронического гепатита и реактивных патологических изме-

нений бывает трудно, и результаты могут быть неточными без дополнительных клинических данных.

Некоторые гепатические гистопатологические и биохимические патологические изменения, вызываемые экстрагепатическими воспалительными заболеваниями, то есть инфекциями и неоплазией, провоцируются цитокинами. Их гормоноподобные молекулы, состоящие из интерферонов, интерлейкинов и факторов гемопоэтического роста, образуют сложную систему интерактивных сигналов. Было доказано, что фактор опухолевого некроза (также известный как *кахектин*), интерлейкин-1 и интерлейкин-6 вызывают гепатические гистопатологические или биохимические изменения. Интерлейкин-6 играет заметную роль в регуляции гепатоспецифических генов, что приводит к увеличению образования протеинов, известных как *реактанты острой фазы*. Одним из примеров протеина гепатического происхождения, реактанта острой фазы, является фибриноген, который используется как индикатор системного воспаления. По малоизвестным причинам одним из последствий увеличения количества протеинов – реактантов острой фазы – является уменьшение синтеза альбумина. Данные об уменьшении содержания альбумина в сыворотке крови как функциональное последствие хронического экстрагепатического воспаления могут быть ошибочно приняты за небольшое гепатоцеллюлярное новообразование.

Чрезмерная концентрация окиси азота также может привести к снижению синтеза альбумина и изменению других компонентов функции печени. Под воздействием эндотоксина азотнокислая синтетазы в кровеносных сосудах способствует увеличению образования окиси азота эндотелиального происхождения, а также увеличивает образование закиси азота в клетках Купфера и гепатоцитах. Такая стимуляция оказывает непосредственное воздействие на клетки Купфера, в то время как гепатоцитам требуется одновременное присутствие избыточного интерлейкина-1 и фактора опухолевого некроза. Длительное чрезмерное выделение окиси азота может явиться непосредственной причиной разрушения тканей или связывания гемосодержащих протеинов, в том числе ферментов цитохрома P₄₅₀, изменяя их активность и predisposing к медикаментозной гепатотоксичности.

ХОЛЕСТАЗ ПРИ СЕПСИСЕ

Нарушение выделения желчи (холестаз) также может возникать в результате экстрагепатических бактериальных инфекций (например, при пневмонии, простатите, перитоните, ранах от укусов животных). У пациентов возникает клиническая желтуха, если содержание билирубина в сыворотке крови выше 3 мг/дл, а результаты гепатической ферментной пробы в сыворотке крови значительно увеличиваются, несмотря на слабое или заметное увеличение содержания билирубина в сыворотке крови. Содержание билирубина может меняться в диапазоне 20–30 мг/дл и в сочетании с количеством ферментов печени в сыворотке крови (20–500 МЕ/л) свидетельствует о наличии экстрагепатического обструктивного заболевания. В печени происходят незначительные гистопатологические изменения, за исключением умеренного или заметного накопления желчи, что вызывает каналькулярные пробки. Гистопатологические признаки включают перипортальные лимфоцитарные инфильтраты

Таблица 1. Экстрагепатические причины патологических тестов и гистологических патологических изменений печени

Энтерит, тяжелый или хронический	Длительная диета с ограничением белков
Экстрагепатические инфекции (бактериальная, риккетсиальная; септицемия)	Врожденный портосистемный шунт
Острый панкреатит	Шок
Сахарный диабет	Правосторонняя сердечная недостаточность
Гипертиреоз	Гиперадренкортицизм
Гипотиреоз	Гипоадренкортицизм

и рассеянные паренхиматозные очаги макрофагов и нейтрофилов, иногда окружающие отдельные некротические гепатоциты. Успешное лечение экстрагепатической инфекции связано с произвольным рассасыванием функционального холестаза. Не совсем понятны патофизиологические механизмы, ответственные за это заболевание. Бактериальные токсины и антитела к компонентам бактериальных клеток, которые перекрестно реагируют на каналикулярную мембрану, способны «парализовать» энергозависимые системы для переноса желчных кислот. Поскольку выделение желчных кислот является главной движущей силой для выделения желчи, застой желчи приводит к холестазу. Также было доказано, что избранные протеины, реагенты острой фазы, способны мешать гепатоцеллюлярному поглощению желчных кислот, продолжая нарушать их важнейшую роль в улучшении выделения желчи.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Известно, что примерно у 25% собак и кошек с лимфоцитно-плазматичным энтеритом слегка повышена активность ALT и ALP в сыворотке крови. Результаты анализов функции печени обычно бывают в пределах допустимого диапазона. Однако, при хронической энтеропатии может наблюдаться чрезмерный рост бактерий и увеличиваться деконъюгация желчных кислот. Кинетика неконъюгированных желчных кислот отличается от кинетики конъюгированных желчных кислот тем, что неконъюгированные соли могут пассивно абсорбироваться вдоль всей длины кишечника, и гепатическая экстракция из синусоидальной крови менее эффективна. Такой неэффективный клиренс может иногда слабо увеличить концентрацию желчных кислот в плазме, хотя авторами были получены данные в диапазоне 70–100 ммоль/л. При микроскопическом исследовании обнаруживается наличие перипортального воспалительного инфильтрата, что свидетельствует о причинной взаимосвязи между транслокацией бактерий из большого кишечного тракта в портальную кровь и патологически измененных пробах печени. Вторым вариантом заключается в том, что эндотоксин липополисахарид, составная часть оболочек клеток грамотрицательных бактерий, форсирует стенку большого кишечника и непосредственно разрушает гепатоциты или стимулирует выделение цитотоксичных веществ из активированных клеток Купфера. Пероксиды, токсичные кислородные радикалы, фактор опухолевого некроза и фактор активации тромбоцитов вызывают повреждения гепатоцитов и эндотелиальных клеток в непосредственной близости от активированных клеток Купфера. Более распространенные микроскопические данные включают множественные очаги воспаления и перипортальные инфильтраты воспалительных клеток, состоящие в основном из лимфоцитов и плазматических клеток с уменьшенным числом макрофагов и нейтрофилов. Подобные данные снова могут подсказать такой диагноз, как гепатит – хронический, в активной форме, в слабой форме. Даже можно использовать термин *холангиогепатит*, который подразумевает портальное распространение целлюлярного инфильтрата. Дуктулярная желчная пролиферация обычно бывает слабой, но может быть и значительной вследствие тяжелого хронического энтерита.

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Острый панкреатит вторично затрагивает печень двумя путями: (1) нарушая выделение желчи по обычным желчным протокам и (2) непосредственно разрушая гепатоциты. Величина панкреатического воспаления, вызванного острым панкреатитом, бывает различной. При тяжелом воспалении поражаются обычные желчные протоки, и клинические, биохимические и гистопатологические данные свидетельствуют о наличии экстрагепатического холестаза. После устранения воспалительного процесса концентрация билирубина в сыворотке уменьшается часто в течение 7–10 дней. Однако образование избыточного количества фиброзной ткани может вызвать перманентную обструкцию выделения желчи, в результате чего даже может потребоваться хирургическое вмешательство. При остром панкреатите также имеются биохимические и микроскопические данные, характерные для слабого и умеренного гепатоцеллюлярного поражения и интрагепатического холестаза. В одном исследовании примерно у 60% кошек с острым панкреатитом наблюдалось повышение количества ферментов печени в сыворотке и гипербилирубинемия. Появление патологически измененных результатов проб печени в сыворотке может быть непомерно высоким из-за контингента больных, принимающих участие в исследовании, но напоминает о взаимосвязи больной печени и поджелудочной железы. В одном экспериментальном исследовании, проводимом на собаках, было доказано, что тяжесть гистопатологических изменений прямо пропорциональна интенсивности панкреатического воспаления поджелудочной железы. Микроскопические данные показывают наличие очагового некроза, гиперплазии клеток Купфера, перипортальных инфильтратов воспалительных клеток и гепатоцеллюлярного накопления желчного пигмента; на субклеточном уровне наблюдается митохондриальная дегенерация. Патофизиологические механизмы, ответственные за эти патологические изменения, неясны. Одни авторы считают, что активная панкреатическая протеаза выделяется непосредственно в портальную кровь, вызывая гепатоцеллюлярную цитотоксичность. В других случаях продукты воспалительного процесса могут выделяться в портальную кровь, будучи «отфильтрованными» клетками Купфера, что приводит к стимуляции выделения цитотоксичных веществ, о чем упоминалось ранее.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Различные метаболические и эндокринные заболевания способны вызывать нарушения результатов проб печени и гистопатологические изменения. Одним из наиболее широко известных гормональных заболеваний является гиперкортицизм. Печень у собак однозначно «отвечает» за чрезмерное образование глюкокортикоидов. Часто в сыворотке наблюдаются умеренное или заметное увеличение активности ALP без гипербилирубинемии и заметные изменения гепатоцитарной цитоплазмы, вызванные накоплением гликогена. Накопление гликогена может оказаться значительным, что ведет к гепатомегалии. В тяжелых случаях встречаются очаговые скопления нейтрофилов вокруг отдельных дегенерирующих гепатоцитов. У больных сахарным диабетом может развиваться липидоз печени и в связи с этим изменяются результаты проб печени. До 80% кошек с гипертиреозом имеют патологичес-

кие результаты ферментных проб печени в сыворотке, включая гипербилирубинемии. При микроскопическом исследовании наблюдается незначительное поражение печени или оно вообще отсутствует, и после лечения самопроизвольно устраняются биохимические патологические изменения, свидетельствующие о функциональной гепатопатии. У собак с гипотиреозом авторы изредка наблюдали вызванный им слабый или умеренный подъем активности ALP в сыворотке при незначительных гистопатологических изменениях в печени или их отсутствии.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРТОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Врожденные портосистемные шунты часто связаны со слабым или умеренным увеличением данных ферментных проб печени в сыворотке, с уменьшением биохимических показателей функции печени (альбумин, азот мочевины крови, глюкоза) и умеренным или заметным повышением общей концентрации желчных кислот в сыворотке. Может показаться, что печень имеет нормальную гистологию, или могут наблюдаться слабые/умеренные вакуолярные изменения, отсутствие портальной вены в портальных трактах и увеличение артериоларноподобных структур на портальном участке. Очаги заполненных пигментом макрофагов (иногда называемые *липогранулами*) часто встречаются у молодых собак с врожденными портосистемными шунтами. Распространенным является отложение железа в печени (особенно в клетках Купфера). Оно может быть связано с незначительным уменьшением гематокритного числа и среднечелочного объема эритроцитов. Данные об увеличении количества железа в биопсийной пробе у сравнительно молодой собаки наводят на мысль о врожденном портосистемном анастомозе, особенно при наличии очагов, насыщенных пигментом макрофагов. Увеличение концентрации кортизола в плазме, концентрации свободного кортизола и фракции свободного кортизола имеется у собак с портосистемными шунтами, возникшими в результате изменения системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, и может вызывать вакуолярные изменения и увеличение активности ALP в сыворотке крови.

НОДУЛЯРНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ

Несмотря на то, что нодулярная гиперплазия является интрагепатическим заболеванием, она включена в данное исследование, поскольку ее относительно доброкачественный характер вызывает нарушение результатов ферментных проб печени в сыворотке крови и гистопатологические изменения, которые могут свидетельствовать о хроническом гепатите или экстрагепатическом метаболическом заболевании, например гиперадренокортицизме. Нодулярная гиперплазия часто наблюдается у старых собак и, возможно, связана с возрастом. Узелки встречаются у некоторых собак шестилетнего возраста, а в одном исследовании они наблюдались у всех собак старше 14 лет (Bergman, 1985). В процессе распространения заболевания сдавливается существующая паренхима, что приводит к гепатоцеллюлярной атрофии и сближению ретикулярных волокон. Интерстициальные воспалительные инфильтраты и гранулецитарный экстрамедулярный гемопоэз, изредка возникающий в сдавленных портальных трактах, могут имитировать хронический активный

гепатит. В большинстве случаев своим внешним видом их можно ошибочно принять за макронодулярный цирроз и неоплазию. В гепатоцитах, из которых состоят эти узелки, часто развиваются различные цитоплазматические изменения, которые в морфологическом отношении включают липидоз, гидропическую дегенерацию и накопление гликогена. Обнаружение этих данных в пробе пункционной биопсии вызывает затруднения, так как настоящее исследование узелка осложнено его малыми размерами, а его морфологический вид может говорить о наличии экстрагепатического метаболического заболевания. Увеличение активности ALP и реже ALT в сыворотке крови обычно бывает слабым или умеренным.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ПРОЦЕДУРОЙ БИОПСИИ ИЛИ ОБЛАСТЬЮ ВЗЯТИЯ БИОПСИИ

Биопсийная проба печени часто берется для определения причины патологических результатов проб печени. В соответствии с этим ожидается, что биопсия поможет установить патологию и интерпретировать патологические результаты проб печени. Некоторые гистологические данные, связанные с участком биопсии или возрастом животного, интерпретируются как патологические. В других случаях гистопатологические данные, объясняющие причину патологических результатов проб печени, не принимаются во внимание из-за типа биопсии.

Пункционная биопсия

Очаговое заболевание можно не заметить при пункционной биопсии, при которой берется центральная часть ткани, представляющей около 1/50 000 целого органа. Многочисленные пробы увеличивают вероятность обнаружения поражения, равно как и увеличение длины пробы. Интактная длина 1,5 см считается достаточной для распознавания хронического гепатита у людей. Интактная пункционная биопсия при длине пробы по крайней мере 2 см считается минимально достаточной для распознавания гепатического фиброза и предоставляет важные данные для прогноза заболевания. Данные биопсии



Рис. 1. Схема последовательности операций, на которой показана дифференциальная диагностика больного с увеличенными результатами ферментных проб печени в сыворотке. (Переведено с изменениями из книги Мейер Дж., Харвей Дж.У.: *Ветеринарно-лабораторная медицина: Интерпретация и диагностика*, 2-е изд. Филадельфия, У.Б. Сандерс, 1998, с. 180, с разрешения авторов.)

также желательно иметь в качестве дополнительных сведений для нодулярной регенерации. Биопсийная игла может «отскочить» от фиброзных перегородок цирротической печени, и в пробе окажется ткань регенеративного узелка, имеющего сравнительно нормальный вид. Острые иглы, приводимые в действие пружиной, уменьшают эту возможность.

Клиновидная биопсия

Клиновидная биопсия предоставляет достаточное количество ткани и позволяет исследовать многочисленные портальные тракты. Из-за поверхностного расположения по отношению к системе кровоснабжения край печени оказывается предрасположенным к фиброзу, который можно ошибочно принять за цирроз. При таком расположении фиброзные перегородки присоединяют портальные тракты к субкапсулярной соединительной ткани или друг к другу. Поверхностная проба этой ткани, полученная, например, при лапароскопии при помощи биопсийных щипцов, даст неточные данные, указывающие на фиброз печени. В субкапсулярной зоне печени будет наблюдаться некроз большей протяженности, чем дала бы более глубокая паренхима при хроническом гепатите, что приводит к излишне пессимистичной интерпретации. Различная степень краш-артефактов в удаленных от центра частях биопсийной пробы еще больше сокращает участок исследования.

Исследования, проведенные на людях, доказали, что микроскопические патологические изменения имеют место при биопсийных пробах, взятых через какое-то время после начала хирургической операции, вследствие кислородного голодания тканей. Имеют ли место подобные патологические изменения, имеющие отношение к *хирургическому гепатиту* в ветеринарии, не изучено в достаточной степени. Нейтрофилы могут накапливаться под капсулой, локально в клеточных пластинках печени и в плотных скоплениях вокруг центральных вен. Наряду с изолированным некрозом клеток печени такие послебиопсийные патологические изменения могут свидетельствовать о гнойном гепатите, что приводит к постановке неправильного диагноза. Реже слабое увеличение числа воспалительных клеток также может наблюдаться в портальных трактах, создавая впечатление холангита.

В заключение можно сказать, что патологические изменения проб печени и гистопатологические изменения могут быть вызваны первичным заболеванием печени и

экстрагепатическим заболеванием. При последнем его лечение приводит к устранению гепатопатии. На рис. 1 показан один из методов диагностики нарушения у больного с повышением ферментной пробы печени в сыворотке крови.

Литература

- Andrzejewska A, Dlugosz J, Kurasz S: The ultrastructure of the liver in acute experimental pancreatitis. *Exp Pathol* 28:167, 1985. *The histopathologic changes in the liver of dogs are described after the induction of pancreatitis.*
- Bergman JR: Nodular hyperplasia in the liver of the dog: An association with changes in the Ito cell population. *Vet Pathol* 22:427, 1985. *The clinical and histopathologic features of nodular hyperplasia in the dog are characterized.*
- Hill R, van Winkle T: Acute necrotizing pancreatitis and suppurative pancreatitis in the cat. *J Vet Intern Med* 7:25, 1993. *Pancreatic histopathologic findings and clinical biochemistry changes in cats with acute pancreatitis are described.*
- Isbak K: Hepatic histopathology. In: Schiff L, Schiff ER, eds: *Diseases of the Liver*, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, p 145. *The chapter presents a general approach to the examination of the liver biopsy and illustrates the findings for hepatic diseases.*
- Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, et al: Hepatic inflammation in rats with experimental small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 98:414, 1990. *The histopathologic changes in the liver associated with bacterial overgrowth are described.*
- Meyer DJ, Harvey JW: Hematologic changes associated with serum and hepatic iron alterations in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *J Vet Intern Med* 8:55, 1994. *The association between hematologic changes and hepatic iron accumulation in dogs with congenital portosystemic shunts is characterized.*
- Mochida S, Ohta Y, Ogata I, et al: Gut-derived substances in activation of hepatic macrophages after partial hepatectomy in rats. *J Hepatol* 16:266, 1992. *This article demonstrates that bacterial products of gut origin activate hepatic macrophages and contribute to hepatic injury.*
- Rothuizen J, Biewenga WJ, Mol JA: Chronic glucocorticoid excess and impaired osmoregulation of vasopressin release in dogs with hepatic encephalopathy. *Domestic Anim Endocrinol* 12:13, 1995. *This article documents an abnormal pituitary-adrenocortical axis resulting in hypercortisolemia in dogs with congenital and acquired portosystemic shunts.*
- Stark ME, Szurszewski JH: Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology* 103:1928, 1992. *This review article discusses the potentially deleterious hepatic effects of excessive nitric oxide production.*
- Taboada J, Meyer DJ: Cholestasis associated with extrahepatic bacterial infection in five dogs. *J Vet Intern Med* 3:216, 1989. *This article characterizes the clinicopathologic and histopathologic findings in dogs with a variety of extrahepatic infections.*

Холангиогепатит у кошек

Дуглас Дж. Уэйс

П. Дж. АРМСТРОНГ

ДЖОСАН М. ГАН

Воспалительные заболевания печени являются второй наиболее распространенной причиной заболеваний печени у кошек (26%). Другие распространенные причины заболеваний печени – это липидоз печени (49%) и лимфосаркома (7%). Терминология, используемая при описании гистопатологических признаков заболеваний печени у кошек, способна поставить в тупик. Эти термины включают: *гнойный холангиогепатит, хронический холангиогепатит, интерстициальный холангиогепатит, перихолангиогепатит, хронический лимфоцитарный холангит, прогрессирующий лимфоцитарный холангит, склерозирующий холангит, лимфоцитарно-плазматический холангит-холангиогепатит, лимфоцитарный холангит-холангиогепатит, лимфоцитарный портальный гепатит и билиарный цирроз*. В ряде ретроспективных исследований произведена классификация воспалительных заболеваний печени (Jones, 1989; Center and Rowland, 1994; Gagne et al., 1996). Авторы исследовали 175 биопсийных проб печени у кошек, взятых в медицинской клинике при Университете Миннесоты (Gagne et al., 1996). Результаты данного исследования показывают, что воспалительные заболевания печени можно разделить на две группы: холангиогепатит и лимфоцитарный портальный гепатит. Холангиогепатит подразделяется на острую (гнойную) и хроническую формы.

ОСТРЫЙ (ГНОЙНЫЙ) ХОЛАНГИОГЕПАТИТ

Гистопатологические признаки острого холангиогепатита включают наличие инфильтрации большого количества нейтрофилов в портальные участки печени и холангита (то есть воспаления желчных протоков). Разрушение перипортальной ограничительной пластинки приводит к нарушению границы на портальных участках, перипортальному некрозу и инфильтрации нейтрофилов в печеночные доли. Гипертрофия желчных протоков и фиброз обычно незначительны или отсутствуют.

Острый холангиогепатит начинается как восхождение бактериальной инфекции по желчному пути. У некоторых больных кошек можно выделить такие микроорганизмы, как *Escherichia coli*, *Clostridia*, *Bacteroides*, *Actinomyces* и альфа-гемолитический *Streptococcus*. Заболевания билиарной системы, в том числе образование желчных камней, и анатомические аномалии желчного пузыря могут предрасполагать кошек к холангиогепатиту. В одном ретроспективном исследовании у 83% кошек, больных холангиогепатитом, имелись сопутствующие воспалительные инфильтраты в двенадцатиперстной или тощей кишке, или в обоих, а у 50% имелись панкреатические поражения. Таким образом, воспалительные заболевания кишечника, панкреатит, нарушение стриктуры или функции желчного пузыря и желчекаменная болезнь могут предрасполагать животное к возникновению временного холестаза и обеспечивают рефлюкс панкреа-

тического секрета или ретроградную бактериальную инвазию или и то и другое.

Клинические признаки острого холангиогепатита не являются специфическими. Они включают анорексию, потерю в весе, слабость, сонливость, рвоту и лихорадку (таблица 1). Примерно в половине случаев можно обнаружить гепатомегалию. У 90% кошек с острым холангиогепатитом имелась нейтрофилия или сдвиг влево формулы крови в связи с воспалительной реакцией. Серозные биохимические нарушения включали нормальную или слегка повышенную активность щелочной фосфатазы (ALP), умеренное или выраженное увеличение активности аланин аминотрансферазы (ALT) и умеренное или выраженное увеличение концентрации общего билирубина. Содержание желчных кислот в сыворотке, взятой натощак или после кормления или в обоих случаях, также было патологическим у больных кошек.

ХРОНИЧЕСКИЙ ХОЛАНГИОГЕПАТИТ

Хронический холангиогепатит гистопатологически характеризуется наличием смешанного воспалительного инфильтрата на портальных участках и в желчных протоках, состоящего из нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических. Также наблюдаются перипортальный некроз и умеренная или тяжелая гипертрофия желчных протоков и портальный фиброз. В конечной стадии хронический холангиогепатит может перейти в билиарный цирроз.

Хронический холангиогепатит может быть вызван многочисленными причинами. Некоторые исследователи считают, что хронический холангиогепатит является хронической формой острого холангиогепатита, а другие предполагают, что это отдельное иммуноопосредованное заболевание, напоминающее первичный билиарный цирроз у людей. Некоторые авторы предполагают, что первоначальная бактериальная инфекция вызывает иммуноопосредованное гепатоцеллюлярное поражение или разрушение желчных протоков или и то и другое, которые усиливают первоначальное поражение. Роль вирусов, лекарственных препаратов и химических веществ в качестве причин хронического холангиогепатита не изучалась в достаточной степени. Среди патогенных вирусов были такие, как вирус инфекционного перитонита кошек, вирус лейкемии кошек, а также паразитарные агенты – токсоплазмы и гельминты трематоды, паразитирующие в печени (*Amphimerus pseudofelineus*).

Клинические признаки заболевания аналогичны тем, которые встречаются при остром холангиогепатите; однако лишь у 11% больных кошек наблюдалось повышение температуры (см. таблицу 1). Частые гематологические нарушения включают нейтрофилию со сдвигом влево. Биохимические нарушения в сыворотке крови включают умеренное или выраженное увеличение концентрации общего билирубина. Концентрация желчных кислот

Таблица 1. Краткий обзор клинических данных у кошек с острым и хроническим холангиогепатитом, лимфоцитарным портальным гепатитом и липидозом печени

	Острый холангиогепатит	Хронический холангиогепатит	Лимфоцитарный портальный гепатит	Липидоз печени
Возраст (лет)	5,7	9,7	8,2	6,2
Лихорадка (%)	71	11	28	6
Анорексия (%)	86	78	64	100
Потеря массы тела (%)	86	33	56	88
Диарея (%)	0	11	28	19
Асцит (%)	14	0	4	6

в пробах, взятых натощак, после кормления или в обоих случаях, также была изменена у больных кошек.

ЛИМФОЦИТАРНЫЙ ПОРТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

Лимфоцитарный портальный гепатит отличается от острого и хронического холангиогепатита инфильтрацией лимфоцитов и плазматиков, но не нейтрофилов, в портальные участки, отсутствием холангита и наличием интактной перипортальной ограничительной пластинки. Количество лимфоцитов и плазматиков на портальных участках колеблется от небольшого количества (10–20) до большого (более 100). В некоторых случаях имеются большие лимфоидные скопления. Часто наблюдаются гипертрофия желчных протоков и портальный фиброз, но они не переходят в псевдолобулярные образования или в билиарный цирроз. Поскольку воспалительный инфильтрат состоит главным образом из лимфоцитов и плазматиков, некоторые авторы предполагают, что лимфоцитарный портальный гепатит является иммуноопосредованным заболеванием (Jones, 1989; Center and Rowland, 1994; Gagne et al., 1996).

Частыми клиническими признаками лимфоцитарного портального гепатита являются анорексия и потеря веса (см. таблицу 1). Реже наблюдаются рвота, слабость, сонливость, лихорадка и диарея. У больных кошек размеры печени увеличиваются примерно наполовину. У большинства кошек с лимфоцитарным портальным гепатитом результаты клинического анализа крови не отличаются от обычных, за исключением лейкоцитоза, который наблюдается у $\frac{2}{3}$ больных кошек. Характерные биохимические нарушения включают слабое увеличение активности ALP, умеренное увеличение активности

ALT и нормальное или слегка повышенное содержание общего билирубина (таблицы 2 и 3). Концентрация желчных кислот, взятых натощак, после кормления или в обоих случаях, часто бывает патологической у больных кошек.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ХОЛАНГИОГЕПАТИТА

Лечение кошек с острым холангиогепатитом включает противомикробную терапию и восстановление и поддержание нормального водно-солевого баланса. При наличии экстрагепатической обструкции желчных протоков рекомендуются хирургическая декомпрессия и билиарное или кишечное отведение (холестоеюностомия).

Противомикробная терапия является главным видом лечения при остром холангиогепатите. По возможности необходимо использовать бактериальный посев и пробы чувствительности желчи, биопсийную или аспирационную пробу печени, желчные камни или желчный пузырь для выбора соответствующих противомикробных средств. Используемые антибиотики должны выделяться в желчи в активной форме, эффективно действовать на аэробные и анаэробные кишечные колиподобные бактерии и не должны быть гепатотоксичными. Пенициллин, триметоприм-сульфамидные препараты, аминогликозиды и цефалоспорины первого поколения могут оказаться неэффективными, так как они не выделяются в желчи в активной форме. Тетрациклин, эритромицин, ампициллин, хлорамфеникол и метронидазол выделяются в желчи в активной форме и, следовательно, более эффективны. Однако тетрациклин является гепатотоксичным, эритромицин не эффективен в отношении грамотрицательных бактерий, а хлорамфеникол

Таблица 2. Краткий обзор результатов клинических лабораторных проб у кошек с острым (n = 7) и хроническим (n = 9) холангиогепатитом, лимфоцитарным портальным гепатитом (n = 25), липидозом печени (n = 25) и лимфосаркомой печени (n = 11)

Проба	Допустимый диапазон	Острый холангиогепатит	Хронический холангиогепатит	Лимфоцитарный портальный гепатит	Липидоз печени	Лимфосаркома печени
Гематокрит (%)	25,8–41,8	33,1 ± 7,7	29,8 ± 9,9	32,7 ± 7,6	30,2 ± 5,9	29,3 ± 12,2
Количество лейкоцитов ($\times 10^3$ /мкл)	3,80–19,00	14,51 ± 7,85	13,46 ± 7,61	11,02 ± 7,6	10,53 ± 3,55	20,33 ± 9,7
Сегменты ($\times 10^3$ /мкл)	1,29–16,00	11,93 ± 7,0	11,37 ± 6,72	8,42 ± 7,19	8,62 ± 3,51	12,21 ± 8,39
Диски ($\times 10^3$ /мкл)	0–0,19	0,47 ± 0,71	0,07 ± 0,12	0,08 ± 0,18	0,05 ± 3,14	0,06 ± 0,16
Щелочная фосфатаза в сыворотке крови (ЕД/л)	12–105	48 ± 41	200 ± 196	84 ± 82	426 ± 247	201 ± 176
Аланинаминотрансфераза (ЕД/л)	17–95	408 ± 540	359 ± 348	325 ± 592	349 ± 207	541 ± 311
Общий билирубин (мг/дл)	0,1–0,8	3,9 ± 4,5	5,4 ± 5,9	2,0 ± 4,4	6,8 ± 4,0	2,4 ± 3,0
Общий белок (г/дл)	4,8–8,7	8,6 ± 1,3	7,0 ± 1,3	7,5 ± 1,1	6,7 ± 0,6	7,59 ± 1,2

Данные представляют средние величины ± SD

Таблица 3. Результаты клинического исследования лабораторных проб, помогающие дифференцировать острый (n=7) и хронический (n=9) холангиогепатит, лимфоцитарный портальный гепатит (n=25), липидоз печени (n=25) и лимфосаркому печени (n=11)

Проба	Острый холангиогепатит	Хронический холангиогепатит	Лимфоцитарный портальный гепатит	Липидоз печени	Лимфосаркома печени
Количество лейкоцитов >19,000/мкл (%)	28	11	12	9	70
Сегменты > 16,000/мкл (%)	28	22	12	15	45
Диски > 200/мкл (%)	43	22	20	2	8
Щелочная фосфатаза сыворотки крови > 200 ЕД/л (%)	0	31	12	78	50
Аланинаминотрансфераза > 200 ЕД/л (%)	60	46	20	71	90
Общий билирубин > 3,0 мг/дл (%)	50	58	16	71	20

вызывает анорексию. Анорексии, вызванной лечением хлорамфениколом, можно избежать, давая кошкам сравнительно небольшую дозу препарата (50 мг перорально через каждые 12 часов). Ампициллин является антибиотиком широкого спектра действия и хорошо переносится кошками. Метронидазол эффективен против анаэробов и колиподобных бактерий. Рекомендуется комбинированная терапия антибиотиками с использованием ампициллина (20–40 мг/кг п/о через каждые 8 часов), хлорамфеникола (50 мг п/о через каждые 12 часов) и метронидазола (10–25 мг/кг, максимальная доза 50 мг, п/о через каждые 24 часа) (*Zawie and Garvey, 1984*). Лечение антибиотиками рекомендуется в течение 3 месяцев.

Уродеоксихолевая кислота представляет собой желчную дигидроксикислоту, применяемую для растворения желчных камней и лечения хронических холестатических заболеваний печени у людей. Лечение уродеоксихолевой кислотой приводит к заметному клиническому и биохимическому улучшению, возможно, благодаря уменьшению разрушения клеточных мембран, вызванного задержкой желчных кислот. Было также доказано, что уродеоксихолевая кислота уменьшает экспрессию антигенов тканевой совместимости класса 2 на гепатоциты и эпителий желчных протоков, что может иметь важное значение для уменьшения иммунного поражения гепатоцитов. Уродеоксихолевую кислоту давали кошкам по 10–15 мг/кг перорально через каждые 24 часа.

При возникновении конкретных осложнений некоторым кошкам может потребоваться дополнительное лечение. У кошек с острым холангиогепатитом заболевание часто протекает в острой форме и бывает нарушение водно-солевого баланса, который нужно привести в норму. При возникновении геморрагического диатеза можно делать инъекции витамина K₁ (5 мг на кошку в/м через каждые 1–2 дня). Гепатическую энцефалопатию можно лечить, давая животным лактулозу orally (2,5–5 мл на кошку п/о через каждые 8 часов) с добавлением энтерических антибиотиков (неомицин 20 мг/кг п/о через каждые 8–12 часов).

Для контроля за ходом лечения необходимо часто повторять клинический анализ и биохимию крови. Стойкое увеличение ALT активности и концентрации общего билирубина в сыворотке или увеличение ALP активности, или и то и другое говорят о неэффективности лечения.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛАНГИОГЕПАТИТА

Лечение хронического холангиогепатита аналогично лечению острого холангиогепатита. Однако в добавление к антибиотикам и уродеоксихолевой кислоте можно назначить глюкокортикоидную терапию. Вначале нужно дать животному иммуносупрессивную дозу преднизолона (2,2–6,6 мг/кг через каждые 24 часа). Затем дозировку постепенно уменьшают и дают лекарство через день (2–4 мг/кг через каждые 48 часов) в качестве длительной поддерживающей терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ЛИМФОЦИТАРНОГО ПОРТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА

Лечение лимфоцитарного портального гепатита основывается на гипотезе, что поражение печени является иммуноопосредованным. Лечение лимфоцитарного портального гепатита проводилось иммуносупрессивными дозами кортикостероидов, как было описано раньше при хроническом холангиогепатите. После лечения преднизолоном эпизодически встречаются случаи длительной ремиссии (*Jones, 1989*); но другие данные говорят о слабом действии такого лечения при данном заболевании (*Center and Rowland, 1994*). Пробовали давать животным азатиоприн (0,3 мг/кг п/о через каждые 24 часа), но побочные реакции, например отсутствие аппетита и лейкопения, ограничивают его применение. Небольшому числу больных кошек раз в неделю давали малые дозы препарата.

Реакцию на лечение лимфоцитарного портального гепатита трудно оценить из-за медленного прогрессирования данного заболевания. Стойкое увеличение ALT активности или увеличение концентрации общего билирубина в сыворотке во время кортикостероидного лечения или и то и другое свидетельствуют о неэффективном лечении заболевания. Вероятно, в данном случае имеет смысл перейти на нестероидные иммуносупрессивные препараты.

ПРОГНОЗ ПРИ ХОЛАНГИОГЕПАТИТЕ

Из 16 случаев острого и хронического холангиогепатита, включенных в ретроспективное исследование, проведенное авторами, в 14 случаях проводилось лечение антибиотиками, а в 10 случаях – иммуносупрессивными дозами кортикостероидов. Из этих кошек 47% прожили год и меньше, 40% жили 1–5 лет и 13% жили более 5 лет. Результаты данного исследования показывают, что возможно увеличение продолжительности жизни, если животное проживет первые 3 месяца после диагностики.

ПРОГНОЗ ПРИ ЛИМФОЦИТАРНОМ ПОРТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Из 25 случаев лимфоцитарного портального гепатита, включенных в ретроспективное исследование авторов, в 13 случаях животных лечили антибиотиками, в 4 давали противовоспалительные дозы кортикостероидов и в 3 лечили иммуносупрессивными дозами кортикостероидов. Половина кошек не получала лечения противомикробными препаратами и кортикостероидами. Из 23 кошек, которых приводили на повторную проверку, 30% прожили менее 1 года, 44% жили 1–5 лет и 26% – более 5 лет. Средний срок жизни для кошек, проживших более года, составлял 51,8 месяца, причем 22% кошек были все еще живы на момент обследования.

Литература

- Center SA, Rowland PH: The cholangitis/cholangiohepatitis complex in the cat. Proceedings of the 12th annual Veterinary Medical Forum. Orlando, FL, American College of Veterinary Internal Medicine, 1994, pp 771-776. *A review of diagnosis and treatment of feline cholangiohepatitis.*
- Gagne J, Weiss DJ, Armstrong PJ: Histopathologic evaluation of feline inflammatory liver diseases. *Vet Pathol* 33:521, 1996. *A retrospective study of the histopathologic features of cholangiohepatitis and lymphocytic portal hepatitis.*
- Jones BR: Feline liver disease. *Aust Vet Pract* 19:28, 1989. *A review of diagnosis and treatment of feline cholangiohepatitis.*
- Zawie DA, Garvey MS: Feline hepatic disease. *Vet Clin North Am* 2:1201, 1984. *A review of diagnosis and treatment of feline cholangiohepatitis.*

Нодулярная гиперплазия печени

ЛОРЕН К. ПРОЗ

ДЭВИД К. ТВЕДТ

Нодулярная гиперплазия печени (ННН) представляет собой распространенное доброкачественное заболевание печени, которое наблюдается у старых собак. Для него характерно дискретное скопление гиперпластических гепатоцитов, возникающих в виде макроскопических либо микроскопических узелков в печени. ННН не вызывает клинических признаков заболевания. Диагностика ННН обычно проводится при ее случайном обнаружении во время вскрытия или в ходе диагностического исследования по поводу других сопутствующих заболеваний. Такие поражения вызывают лабораторные, ультразвуковые, а также макроскопические и микроскопические гепатические патологические изменения, которые могут привести к диагностическим ошибкам при исследовании больных с заболеваниями, не имеющими отношения к печени (см. таблицу 1). Целью данной статьи является рассмотрение клинических аспектов данного заболевания на основании данных современных литературных источников и ретроспективного исследования 57 собак с ННН, проведенного в Государственном университете штата Колорадо.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Согласно имеющимся данным, нодулярная гиперплазия печени встречается у нескольких видов животных, в том числе у мышей, крыс, собак, кошек, а также у людей. ННН у собак отличается от аналогичных заболеваний, наблюдаемых у других видов животных, и сравнения здесь будут необоснованными. Предполагают, что у некоторых видов животных ННН является предраковым заболеванием, но этого нельзя сказать о собаках. У мышей ННН развивалась экспериментальным путем после того, как их кормили пищей с высоким содержанием жиров и низким содержанием протеина. Авторы данной статьи считают, что питание может оказывать влияние на

появление ННН у собак; это предположение подкрепляется тем, что у одной собаки возникла обширная ННН с липидозом после того, как ее около года кормили пищей со значительным ограничением протеина.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

ННН является распространенным заболеванием у старых собак с фатальным исходом, и частота его увеличивается по мере старения животного. В одном исследовании у 70% собак к 14 годам имела ННН (Fabry et al., 1982). А в другом исследовании данные 50 результатов вскрытия показали 100%-ную заболеваемость собак в возрасте 14 лет и старше (Bergman, 1985). В исследовании, проведенном авторами на 57 случаях, средний возраст во время диагностики равнялся 11 годам. У этого вида животных не было выявлено особой предрасположенности к данному заболеванию в зависимости от пола или породы.

Авторы выделили подгруппу из 27 собак с ННН, у которых в истории болезни отсутствовали данные о лекарственной терапии или сопутствующем заболевании, способном повлиять на лабораторные данные, связанные с печенью. У этих собак с ННН содержание щелочной фос-

Таблица 1. Основные характеристики нодулярной гиперплазии печени у собак

Заболевание распространено у старых собак
У больных собак отсутствуют симптомы
У многих больных собак наблюдается патологическая активность ALP в сыворотке крови
По макроскопическим данным напоминает цирроз и неоплазию
Пункционная биопсия часто не показывает наличие нодулярной гиперплазии печени
Данные пункционной биопсии могут показать наличие основного метаболического заболевания

ALP – щелочная фосфатаза

фатазы в сыворотке крови было выше допустимого уровня, при этом содержание среднего общего билирубина, аланин-аминотрансферазы, холестерина, общего белка и альбумина не изменялось. Активность ALP в сыворотке у этих собак была в 2,5 раза выше верхней границы допустимого диапазона. У некоторых собак с HNH концентрация ALP превышала нормальный уровень в 10–14 раз. Содержание желчных кислот, определяемое в нескольких случаях, было нормальным. Наиболее правдоподобным объяснением для увеличения активности ALP в сыворотке является увеличение ее количества вследствие очагового интрагепатического холестаза внутри гиперпластических узелков или в результате непосредственной механической компрессии узелками или окружающей паренхимой печени. Иногда наблюдалось увеличение ALT активности, что, возможно, являлось результатом гепатоцеллюлярного выпадения вследствие изменения микроциркуляции. Кроме того, не так давно было доказано, что гепатоцеллюлярная пролиферация может приводить к увеличению активности аминотрансферазы в плазме крови; поэтому возможно, что нодулярная пролиферация является непосредственной причиной этого подъема.

Обычные рентгеновские снимки брюшной полости обычно непримечательны, а результаты УЗИ противоречивы из-за различных гепатоцеллюлярных морфологических характеристик и размеров узелков. Эхогенность бывает сниженной, повышенной или смешанного характера (Johnson, 1995). Узелки также могут иметь эхогенность, идентичную незатронутой области паренхимы, и поэтому их можно не заметить. Поскольку некоторые случаи HNH представляют собой многоочаговые макроскопические поражения больших размеров, их можно по ошибке принять за первичную или вторичную гепатическую неоплазию (Voros et al., 1991). Реже ультразвуковая диагностика показывает наличие цирроза с регенеративными узелками.

Макроскопический вид HNH при лапароскопии, хирургическом исследовании или вскрытии бывает различным. У некоторых животных с микроскопической гиперплазией печень может иметь нормальный вид. Макроскопические поражения представляют собой одиночные или множественные узелки. Авторы установили, что в большинстве случаев HNH были макроскопическими поражениями (84%) диаметром от одного до нескольких сантиметров, в отличие от микроскопических поражений (16%) размером в несколько миллиметров. В большинстве случаев бывают множественные узелки (86%), по сравнению с 14% отдельных поражений, и эти узелки нерегулярно распределены по долям печени, находясь на поверхности паренхимы или внутри нее. В одном сообщении говорится об увеличении частоты появления узелков на левой латеральной, правой латеральной и правой медиальной долях (Bergman, 1985). Фактура макроскопических узелков часто бывает мягче, чем окружающая их паренхима, и цвет их меняется от желтого к розовому и желтовато-коричневому, что с наибольшей вероятностью указывает на цитоплазмическое содержание узелков. В редких случаях HNH узелки могут иметь в диаметре 5 см и даже больше.

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

HNH является гистологическим диагнозом, для постановки которого требуется ткань печени в целях демон-

страции характерных микроскопических или макроскопических узелков. Эти узелки состоят из неинкапсулированных гепатоцитов, которые могут давать различную морфологическую картину, в том числе относительно нормальных гепатоцитов или с различными вакуолярными изменениями (жировая или гидропическая дегенерация). Предполагается, что вакуолярные изменения возникают вследствие жировой инфильтрации, гликогена и накопления воды (Meyer, 1996). Последнее свидетельствует о накоплении гликогена аналогично метаболическому действию глюкокортикоидов на гепатоциты у собак. Для узелков характерно большее количество гепатоцитов на единицу площади, чем в нормальной паренхиме печени, с более высоким содержанием митотических клеток и меньшим числом двухъядерных клеток (Fabry et al., 1982). В тяжелых случаях компрессия стромальной структуры может дать макроскопическую и микроскопическую картину цирроза, если только обследование печени не проводилось при помощи специальной окраски. Фиброз и воспаление не являются компонентами нодулярной гиперплазии, но присутствуют при циррозе. Окружающая паренхима часто бывает сдавлена узелками, что меняет положение синусоидального портального тракта и является причиной атрофии. В соседних тканях также могут присутствовать дегенеративные патологические изменения, такие как очаговая гиперемия, вакуолизация, отложения гемосидерина и липофусциноз (Johnson, 1995). Также часто в связи с этим встречается липогранулема (макрофаги, насыщенные пигментом), которая в присутствии железа дает яркую окраску.

Для постановки диагноза HNH патологоанатому обычно нужна клиновидная биопсийная проба, взятая во время операции. Пункционная биопсия часто не обеспечивает необходимого количества ткани печени для демонстрации нодулярной гиперплазии и нарушений в соседних тканях. В данных с пункционной биопсией присутствуют только гепатоцитные вакуолярные изменения, в результате чего врачу предлагается исследовать реактивное или метаболическое заболевание, например гиперкортицизм или липидоз. Биопсийная пункционная проба также не помогает отличить HNH от гепатической неоплазии, в частности от гепатоцеллюлярной карциномы и аденомы.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В настоящее время авторы считают, что HNH сама по себе вызывает незначительную боль у больных собак, но имеет большое значение для диагностической оценки животных с HNH и других сопутствующих заболеваний. Макроскопические узелки также можно по ошибке принять за неопластические поражения, и авторам известны некоторые случаи, в которых было рекомендовано эвтаназировать животных на основании макроскопической инфекции по подозрению в метастатической неоплазии.

У собак с HNH обычно бывает повышена концентрация ALP, что часто удлиняет период лабораторных проб и других диагностических методов для определения причины стойкого увеличения ALP в сыворотке крови. Таким образом, HNH может отвлечь врача от постановки правильного диагноза у собаки с симптомами

HNH и другим заболеванием. Гиперадренокортицизм наиболее часто встречается у исследуемых собак с HNH и необъяснимым увеличением ALP. Путаница в дальнейшем осложняется увеличением частоты производства пункционной биопсии под контролем УЗИ, которая не способна показать характерную узелковую природу поражений, отправляя лечащего врача на поиски причин гепатических вакуолярных патологических изменений. Таким образом, главной целью данной статьи является повышение осведомленности читателей о HNH у старых собак.

Литература

Bergman JR: Nodular hyperplasia of the liver in the dog: An association with changes in the Ito cell population. *Vet Pathol* 22:427,

1985. *This article describes specific histologic changes associated with hepatic nodular hyperplasia.*

Fabry A, Benjamin SA, Angleton GM: Nodular hyperplasia of the liver in the beagle dog. *Vet Pathol* 19:109, 1982. *Reports on macroscopic and microscopic findings on more than 400 dogs with hepatic nodular hyperplasia.*

Johnson SE: Diseases of the liver. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1313. *A general review of liver disease, including hepatic nodular hyperplasia.*

Meyer DJ: Hepatic pathology. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al, eds: *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 649. *Histologic characteristics are discussed, including comparisons to other hepatic changes.*

Voros K, Vrabely L, Papp L, et al: Correlation of ultrasonographic and pathomorphologic findings in canine hepatic diseases. *A review of ultrasonographic changes occurring in liver disease.*

Фиброз печени у собак

Х. КАРОЛИН РУТГЕРС

Фиброз печени является распространенным компонентом при некоторых хронических заболеваниях печени у людей и животных. Обычно он возникает вследствие поражения и воспаления паренхимы печени и часто сопутствует циррозу. Поэтому лечение таких больных направлено в первую очередь на воспалительное заболевание печени, а не на фиброз. Фиброз печени невоспалительного характера встречается у людей с врожденным фиброзом печени, цистозом печени и гепатопортальным склерозом, но до последнего времени не сообщалось об аналогичных синдромах у собак. Однако, в особенности у молодых собак, идиопатический фиброз печени, не сопровождаемый заметным ее воспалением, в настоящее время считается причиной хронического заболевания печени и портальной гипертензии.

ПАТОГЕНЕЗ

Фиброз печени характеризуется увеличением накопления коллагена и других компонентов (протеогликанов, эластина и гликопротеинов) в экстрацеллюлярном матриксе печени (ЕСМ). Он возникает в результате нарушения равновесия между синтезом, деградацией и отложением молекул матрикса; но, возможно, главным фактором является увеличение фиброгенеза. Коллаген является основной составной частью ЕСМ, и поэтому лечение фиброза печени направлено на изменение метаболизма коллагена (Leveille and Arias, 1993). Коллагены представляют собой тройные спиралеобразные протеины, состоящие из полипептидных цепей с большим содержанием пролина, гидроксипролина и лизина. Биосинтез начинается с интрацеллюлярного образования проколлагена, который затем гидроксيليруется и гликосилируется. Гидроксилирование необходимо для образования стабильной тройной спирали, и нарушение этой стадии вызовет уменьшение образования проколлагена. Молекулы про-

коллагена затем выделяются экстрацеллюлярно, при этом лизил оксидаза катализирует перекрестное сшивание коллагена и образование устойчивой фибриллы. Поддавление этого фермента ведет к нарушению стабильности коллагена, который после этого становится уязвимым к повышенной деградации экстрацеллюлярными протеазами. Поперечно связанный коллаген в обычном состоянии поддается разрушению только особыми коллагеназами.

Механизмы фиброгенеза на начальной и запущенной стадии заболевания печени, вероятно, похожи друг на друга и состоят в активации и трансформации перисинусоидальных липоцитов в миофибробласты, которые вырабатывают большое количество ЕСМ. Когда при повреждении тканей возникает воспалительная реакция, это оказывает косвенное влияние на фиброгенез через посредство цитокинов, выделяемых клетками Купфера, тромбоцитами и нейтрофилами. При первичном фиброгенезе сам агент или его первичные метаболиты вызывают интрацеллюлярное образование высокореактивных компонентов (таких как ацетальдегид и продукты перекисного окисления липидов), которые непосредственно стимулируют выработку коллагена.

ЕСМ обеспечивает образование структурной цепи для печени, а также оказывает влияние на фенотипическую экспрессию клеток. Сравнительно незаметные изменения в матриксах могут иметь значительные последствия. Увеличение отложения ЕСМ в печени нарушает анатомические взаимодействия и влияет на гепатоцеллюлярную функцию. Портальная гипертензия является следствием склероза центральных вен, отложения матрикса в пространстве Дриссе (так называемая капилляризация синусоид) и компрессии вен фиброзными связками. Последующий перигепатический сброс портальной крови ведет к нарушению кли-

ренса токсичных компонентов, гепатической энцефалопатии (НЕ) и недостаточному питанию гепатоцитов. Дальнейшее ухудшение гепатоцеллюлярной дисфункции происходит за счет перисинусоидального фиброза, который препятствует диффузии и уменьшает транспорт гепатоцеллюлярных веществ. Портальная гипертензия также возникает при ренальной задержке натрия, воды и асците.

Продолжительность развития фиброза печени меняется в широких пределах, в зависимости от причины основного заболевания. Фиброзные нарушения на ранней стадии заболевания могут быть обратимыми, но в запущенных стадиях при наличии патологических нарушений коллагена, характеризующихся его перекрестными связями и циррозом, фиброз необратим. Поэтому важное значение имеют раннее обнаружение и модуляция фиброза печени, позволяющие предотвратить конечную стадию заболевания печени.

ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕПАТОБИЛИАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Фиброз печени играет важную роль в развитии последней стадии печеночной недостаточности при многих гепатобилиарных заболеваниях (см. таблицу 1). В большинстве из них такая недостаточность связана с наличием явного воспаления. Фиброз обычно развивается вследствие поражения и воспаления печени при хроническом гепатите независимо от его причины. Фиброз печени в результате воздействия токсинов и химических веществ также обычно связан с некрозом или воспалением, или и тем и другим. Некоторые компоненты могут оказывать непосредственное фибриногенное действие на печень у собак. Постнекротический фиброз может возникнуть после тяжелого поражения паренхимы, когда разрушаются все ацинозные гепатоциты и рушится поддерживающая их структура. Некоторые токсины первоначально вызывают некроз в пространстве вокруг центральных вен, что ведет к образованию периферического фиброза, если вслед за этим не происходит регенерация. Периферический фиброз также возникает после венозной (пассивной) гиперемии, как при хронической застойной сердечной недостаточности.

Таблица 1. Причины фиброза печени у собак

Хронический гепатит
Отложение меди в печени
Первичное (бедлингтон терьеры, вест хайленд уайт терьеры)
Вторичное (доберманы, скай терьеры)
Инфекционный
Медикаментозный
Примидон
Метаболический
Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность
Другие причины
Лобулярный расслаивающий гепатит
Хронический идиопатический гепатит
Токсины, химические вещества
Пирролизидиновые алкалоиды, CCl ₄
Постнекротический фиброз
Хроническая застойная сердечная недостаточность
Хронический холангиогепатит
Хроническая билиарная обструкция
Идиопатический фиброз печени
Перивенозный
Диффузный перичеселлюлярный
Перипортальный

Хронический холангиогепатит и обструкция желчных протоков могут вызвать фиброз с длительным воспалением внутри и вокруг желчных протоков и портальных вен и в конечном итоге приводят к билиарному циррозу. Продукты деятельности бактерий, абсорбированные из кишечника, могут вызвать незначительный портальный фиброз при отсутствии воспаления. Воспалительные заболевания кишечника у людей вызывают некоторые гепатобилиарные заболевания, в том числе гепатопортальный фиброз, а у кошек — холангиогепатит, но у собак пока данные по этому поводу отсутствуют.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ФИБРОЗ ПЕЧЕНИ

Виды и заболеваемость

Идиопатический фиброз печени включает в себя целый ряд фиброзных заболеваний печени невоспалительного характера, причина которых обычно неизвестна. Эти заболевания подразделяются, в зависимости от основного расположения фиброза, на центральный перивенозный, диффузный перичеселлюлярный и перипортальный фиброз.

Центральный перивенозный фиброз характеризуется разрастанием перивеноулярной фиброзной соединительной ткани, которая сжимает просвет вены и вызывает окклюзию вен. У некоторых собак интрамуральный фиброз незначителен и представляет собой лишь узкий коллагеновый воротник вокруг центрилобулярных вен. Печень обычно сохраняет свою форму, и портальные участки имеют нормальное анатомическое строение. В отличие от этого *диффузный перичеселлюлярный фиброз* характеризуется интенсивным интралобулярным ретикулиновым фиброзом, который захватывает отдельные паренхимальные клетки и нарушает нормальное анатомическое строение печени. В паренхимальных клетках присутствуют атрофия, дегенерация и попытка нодулярной регенерации. При *перипортальном фиброзе* имеется выраженный фиброз на портальных участках, часто связанный с артериолярной и билиарной пролиферацией. У некоторых собак портальные вены имеют небольшие размеры или вообще отсутствуют, и у таких животных данный вид фиброза относят к первичной гипоплазии портальных вен (*Van den Ingh et al., 1995*).

Идиопатический фиброз печени встречается довольно редко, но, возможно, он неправильно диагностируется из-за отсутствия сходных признаков с его проявлениями. Это заболевание более распространено у молодых собак, первые его признаки часто появляются до 2-летнего возраста, но подобный диагноз ставят собакам в возрасте от четырех месяцев до семи лет (таблица 2). Центральный перивенозный фиброз чаще встречается у немецких овчарок, и у этой породы овчарок также очень часто бывают случаи диффузного перичеселлюлярного фиброза. Ни у одной из пород собак, равно как и ни у одного из полов, не наблюдается предрасположенности к перипортальному фиброзу.

Этиология

Причина центрального перивенозного и диффузного перичеселлюлярного фиброза до сих пор неизвестна. Центральный перивенозный фиброз напоминает веноокклюдивное заболевание, которое возникает вследствие частичного или полного окклюдивного фиброза центральных или сублобулярных вен. Предполагается, что причи-

Таблица 2. Характеристики и прогнозы для 19 собак с идиопатическим фиброзом печени

Порода	Возраст	Пол	Лечение		Выживание
			Поддерживающее	Антифиброзное	
<i>Центральный перивенозный фиброз</i>					
Немецкая овчарка	2 года	С	Симптоматическое	Преднизолон	> 4 лет
Немецкая овчарка	10 мес.	К	Симптоматическое	Колхицин	2 мес.
Немецкая овчарка	15 мес.	К	Симптоматическое	Колхицин	2 мес.
Немецкая овчарка	14 мес.	К	Симптоматическое	Не проводилось	> 4 лет
Немецкая овчарка	2 года	К	Симптоматическое	Не проводилось	6 мес.
Ротвейлер	18 мес.	С	Симптоматическое	Не проводилось	Неизвестно
Ротвейлер	4 мес.	С	Не проводилось	Не проводилось	Эвтаназия
<i>Диффузный перицеллюлярный фиброз</i>					
Немецкая овчарка	7 мес.	К	Симптоматическое	Стероиды	1 мес.
Помесь колли	18 мес.	К, к	Симптоматическое	Не проводилось	1 нед.
Лхасский апсо	4 года	К	Симптоматическое	Не проводилось	3 мес.
Немецкая овчарка	5 мес.	К	Не проводилось	Не проводилось	Эвтаназия
Помесь немецкой овчарки	11 мес.	К	Не проводилось	Не проводилось	4 нед.
Бордер колли	2 года	С, к	Не проводилось	Не проводилось	1 день
<i>Перипортальный фиброз</i>					
Немецкая овчарка	6 лет	С	Симптоматическое	Стероиды	> 3 мес.
Золотистый ретривер	7 лет	С	Симптоматическое	Стероиды	> 4 лет
Английский сеттер	2 года	С	Симптоматическое	Колхицин	2,5 года
Немецкая овчарка	9 мес.	К	Не проводилось	Не проводилось	Эвтаназия
Помесь немецкой овчарки и ротвейлера	9 мес.	К	Симптоматическое	Не проводилось	1 нед.
Той-пудель	7 мес.	К	Симптоматическое	Не проводилось	1 нед.

С – сука, К – кобель, к – кастрированные

ной его является токсическое поражение синусоидально-го эндотелия. Поражения у собак с центральным перивенозным фиброзом отличаются от классических веноокклюзивных заболеваний тем, что это заболевание связано с разрастанием интрамуральной соединительной ткани при отсутствии признаков внутреннего поражения. Заболевания животных в молодом возрасте и предрасположенность к нему немецких овчарок предполагают наличие врожденных или генетических факторов. У людей нет врожденного аналога диффузному перицеллюлярному фиброзу, который встречается у самых различных пород и поражает животных более обширного возрастного диапазона. У некоторых собак это заболевание гистологически напоминает так называемый лобулярный расслаивающий гепатит, который считается причиной возникновения портальной гипертензии и желтухи у молодых собак (*Van den Ingh and Rothuizen, 1994*). Эта разновидность гепатита характеризуется лобулярной инфильтрацией воспалительных клеток наряду с фиброзом, в то время как перицеллюлярный фиброз не связан с воспалением. Однако возможно, что у молодых животных обе эти формы представляют собой специфическую реакцию печени на поражение. Перипортальный фиброз сравнивают с врожденным фиброзом печени у людей, но для последнего заболевания также характерны расширение и нарушения желчных протоков, что не характерно для данного заболевания у собак. В одном из исследований гипоплазия портальной вены также была предложена в качестве причины портальной гипертензии у 42 собак, у 17 из которых также

имелся портальный фиброз. Однако это не объясняет всех случаев перипортального фиброза, поскольку у некоторых собак васкулярные структуры хорошо защищены.

Клинические признаки

Клинические признаки у всех собак в основном бывают аналогичными, независимо от гистологического подразделения. Эти признаки во многом определяются наличием портальной гипертензии и приобретенного портосистемного шунта, что приводит к асциту или печеночной энцефалопатии. Многие собаки предрасположены к увеличению брюшной полости вследствие асцита, наряду с которым наблюдаются нечетко невыраженные желудочно-кишечные симптомы (рвота, диарея и анорексия) и потеря в весе. Продолжительность признаков бывает различной, от 1–2 недель до нескольких месяцев. Некоторых собак приводят на обследование только при появлении неврологических признаков вследствие печеночной энцефалопатии. Желтуха, наиболее очевидный показатель гепатоцеллюлярного заболевания, встречается редко и в основном у собак с диффузным перицеллюлярным фиброзом.

Диагностика

Клинико-патологические данные говорят о печеночной недостаточности и образовании портосистемного шунта. Несмотря на отсутствие воспаления, деятельность ферментов печени часто бывает повышенной. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышена у большинства собак. Реже повышается уровень аланинаминотрансферазы и в меньшей степени, чем щелочной фосфатазы, что связано с гистологическими данными, что данное заболевание не является первичным гепато-

целлюлярным нарушением. Гепатоцеллюлярные патологические изменения у таких собак сравнительно незначительны и имеют место в результате нарушения кровотока, затрудняющего питание и функции гепатоцитов, в результате их дегенеративного разбухания, что ведет к дальнейшему нарушению синусоидальной циркуляции. У собак с диффузным перицеллюлярным фиброзом может наблюдаться умеренная гипербилирубинемия. Гипопротеинемия встречается у одной трети собак и, вероятно, связана с растворением оставшейся в почках жидкости в результате асцита и почечной гипоперфузии. При хроническом гепатите наблюдается тенденция к снижению концентрации глобулина; при этом заболевании сброс крови и увеличение антигенной стимуляции часто приводят к гиперглобулинемии. Нередко встречается эритроцитарный микроцитоз, аналогично тому, который наблюдается у собак с врожденным портосистемным шунтом.

Результаты анализов функции печени являются патологическими у большинства исследованных собак, но следует отметить, что у некоторых животных концентрации аммиака и желчных кислот в состоянии покоя могут быть в пределах нормы. Однако в данных анализов на концентрацию желчных кислот и проб на переносимость аммиака после кормления наблюдаются заметные аномалии, связанные с образованием портосистемных шунтов. Рентгенографическое исследование брюшной полости обычно показывает небольшие размеры печени. Ультразвуковое исследование печени обычно не показывает специфических патологических изменений в паренхиме печени, но могут наблюдаться многочисленные портосистемные шунты в виде расширенных извилистых сосудов каудально по отношению к печени. Цветной поток Допплера показывает ослабление портального кровотока, что свидетельствует о портальной гипертензии. Наличие многочисленных шунтов подтверждается контрастной портографией или диагностической лапаротомией. Измерение портального давления во время операции в дальнейшем подтверждает наличие портальной гипертензии.

Для постановки точного диагноза существенное значение имеет биопсия печени. Небольшие размеры печени затрудняют проведение чрескожной биопсии слепым методом, вынуждая делать это под контролем ультразвука, лапароскопии или лапаротомии. Для тщательного исследования центральных вен и портальных участков необходимо получить пробу нужного размера. Для определения протяженности фиброза помогают красители на основе ретикулина, и это позволяет сделать прогноз по биопсийным пробам, в которых степень фиброза находится под вопросом. Степень фиброза не всегда сочетается с тяжестью портальной гипертензии. У собак с перицеллюлярным фиброзом имеются тенденции к развитию более тяжелых и прогрессирующих заболеваний, которые заканчиваются смертью или эвтаназией.

Дифференциальная диагностика

Портальная гипертензия и множественные приобретенные портосистемные шунты обычно связаны с хроническими заболеваниями печени на последней стадии, что чаще встречается у животных среднего и старого возраста. Клинические и клинико-патологические признаки могут

напоминать данные при идиопатическом фиброзе печени. Для постановки окончательного диагноза необходимо провести биопсию печени.

Артериовенозные фистулы в печени являются редкой, но важной причиной тяжелой портальной гипертензии и приобретенных портосистемных шунтов у молодых собак. При ультразвуковом исследовании фистулы наблюдаются в виде анаэrogenных извилистых тубулярных образований в печени, и дальнейшую их диагностику можно провести при помощи брюшной артериографии или диагностической лапаротомии.

Другими редкими причинами портальной гипертензии и многочисленных портосистемных шунтов являются частичная окклюзия портальной вены (в результате тромбоза, неоплазии или экстралюминальной компрессии) или окклюзия вен печени (синдром Бадда-Киари — первичный тромбоз печеночных вен). Веноокклюзивный тип заболевания, вызванный васкулярным спазмом сфинктеров вен печени, наблюдался у родственных молодых американских кокер спаниелей, но это заболевание также считается разновидностью сосудистых нарушений, описанных у данной породы.

Иногда приобретенные портосистемные шунты встречаются у молодых собак с признаками дисфункции печени, но при биопсии печени выявляются лишь небольшие патологические изменения. Механизм портальной гипертензии в этих случаях неясен. Фиброз печени может быть незаметным и тем не менее иметь серьезные гемодинамические последствия; для его распознавания помогает окрашивание биопсийных проб ретикулином. Не так давно было сделано предположение, что гипоплазия интрагепатической портальной системы вызывает портальную гипертензию у молодых собак, сопровождающуюся лишь незначительными патологическими нарушениями (например, уменьшением размера портальной вены и артериолярной пролиферации на портальных участках), которые в некоторых случаях определяются по результатам биопсии печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Противофиброзная терапия

Целью противофиброзной терапии является уменьшение количества коллагена, запасаемого в печени. Это может достигаться изменением условий синтеза или деградации коллагена (см. таблицу 3). Если фиброз печени сопровождается воспалением, назначается лечение противовоспалительными препаратами, которые оказывают действие на выработку цитокинов или последующую реакцию клеток-мишеней, поскольку у таких пациентов воспаление имеет особо важное значение в патогенезе фиброза. Больным можно давать кортикостероиды, поскольку они обладают противовоспалительным иммуномодулирующим и противофиброзным действием. Одним из их главных качеств является подавление активности фосфолипазы A2, в результате чего происходит уменьшение конверсии арахидоновой кислоты в мембранах в простагландины и лейкотриены. Эти метаболиты арахидоновой кислоты являются мощными воспалительными медиаторами, и благодаря их подавлению удается контролировать главный стимулятор растущего фиброгенеза. Кортикостероиды также оказывают непосредственное, но более слабое противофиброзное действие путем

подавления транскрипции мРНК, таким образом уменьшая синтез мРНК проколлагена, и путем подавления активности пролилгидроксилазы, что приводит к подавлению образования коллагена. Кортикостероиды увеличивают продолжительность жизни собак с хроническим гепатитом, но нет данных об их терапевтической пользе для уменьшения развития гепатического фиброза. Однако, животным с хроническим гепатитом необходимо на ранней стадии заболевания проводить противифиброзную терапию, поскольку прогноз заболевания ухудшается после обнаружения перемычек фиброза в биопсийных пробах печени. Кортикостероидная терапия, возможно, не показана собакам с идиопатическим фиброзом печени, поскольку при нем нет явного воспаления. Кортикостероиды применялись при лечении некоторых собак с идиопатическим фиброзом, в том числе у одной собаки с центральным перивенозным фиброзом, которая потом прожила более 4 лет, но такие препараты, возможно, не способствуют изменению клинического течения заболевания (Rutgers *et al.*, 1993). Кортикостероидная терапия может сопровождаться нежелательными побочными эффектами, такими как стероидная гепатопатия, усиление подверженности инфекции, язвы желудка и кишечника, задержка жидкости, увеличение катаболизма протеинов, предрасполагающее к печеночной энцефалопатии, и ятрогенный гиперандрокортицизм.

Азатиоприн является антиметаболитом иммуномодулирующего действия, который используется в качестве вспомогательного средства при кортикостероидной терапии, когда последняя дает слишком много побочных эффектов. Этот препарат позволяет сократить дозу стероидов, но не обладает прямым противифиброзным действием.

Колхицин – противифиброзный препарат, подавляющий полимеризацию микроканальцев, препятствует синтезу и секреции проколлагена при помощи фибробластов и способствует выработке коллагеназы. Он также подавляет миграцию лейкоцитов, таким образом обладая противовоспалительными свойствами, и в то же время оказывает непосредственное гепатозащитное действие путем стабилизации мембран гепатоцитов в плазме крови. Эффективность этого препарата при лечении первично-

го и вторичного фиброза печени у людей бывает различной. Он мало помогает, если вообще оказывает какое-либо действие больным людям с первичным билиарным циррозом, но помогает уменьшить фиброгенез, вызванный другими видами цирроза. При лечении собак и соблюдении рекомендованных доз (0,03 мг/кг в день) он обычно дает мало побочных эффектов, что использовалось при лечении людей, но имеются данные о таких побочных эффектах, как анорексия, рвота и диарея. Контрольные исследования применения данного препарата при лечении фиброза печени у собак не проводились. Колхицин использовался при лечении собаки с фиброзом печени и хроническим гепатитом, что дало временное улучшение клинических признаков и некоторое уменьшение фиброза печени, хотя в конце концов собака умерла от прогрессирующей печеночной недостаточности. Лечение колхицином в качестве вспомогательного средства при поддерживающем лечении привело к развитию фиброза печени у собаки с гепатопортальным фиброзом, но, очевидно, не оказало существенного действия на двух других собак с центральным перивенозным фиброзом (см. таблицу 2). Данный препарат заслуживает дальнейшего изучения при лечении как первичной, так и вторичной фиброзной гепатопатии, но он должен использоваться в качестве вспомогательного средства при усиленном симптоматическом лечении.

D-Пеницилламин – препарат, наиболее известный своим купруретическим действием на пациентов с медным гепатотоксикозом, но он также используется в качестве ингибитора образования коллагена у больных с фиброзом печени. Его эффективность у людей вызывает сомнение, а применение у собак осложнено частыми желудочно-кишечными побочными эффектами.

Цинк в настоящее время широко применяется при лечении различных хронических заболеваний печени у людей, у которых содержание цинка в сыворотке крови и в печени часто бывает ниже нормы. У собак цинк приобрел популярность при лечении гепатотоксикоза, вызванного медью, поскольку он подавляет абсорбцию меди в кишечнике. Однако цинк также обладает противифиброзными свойствами, вытекающими из подавления активности пролилгидроксилазы, и прямыми гепа-

Таблица 3. Противифиброзные препараты для лечения фиброза печени у собак

Препарат	Дозировка	Противифиброзные механизмы действия	Основные побочные эффекты
Преднизон	1–2 мг/кг в день п/о, с постепенным сокращением дозы до 0,5 мг/кг в день или через день	Противовоспалительный Подавляет мРНК-транскрипцию Подавляет пролилгидроксилазу	Полиурия, полидипсия Язвы желудка и кишечника Усиление подверженности инфекциям Ятрогенный синдром Кушинга
Колхицин	0,03 мг/кг в день п/о	Подавляет микротубулярный комплекс, необходимый для экстрацеллюлярной секреции проколлагена Повышает активность коллагеназы	Рвота, диарея
Цинка ацетат, глюконат	200 мг элементарного цинка через каждые 24 часа п/о для собак с весом 10–25 кг	Подавляет пролилгидроксилазу, конкурируя с Fe^{2+} кофактором Кофактор для активности коллагеназы	Гемолиз, если содержание цинка в плазме > 1000 мкг/дл Рвота (глюконатная)
D-Пеницилламин	10–15 мг/кг два раза в день п/о	Подавляет лизилоксидазу путем хелирования меди Разрушает перекрестные связи, влияя на продукты лизилоксидазной реакции	Рвота, диарея Анорексия

Переведено с изменениями из статьи Левейль К.Р., Ариас И.М.: Патофизиология и фармакологическая модуляция фиброза печени. Журнал ветер. вн. медицины, № 7, с. 73, 1993 год, с разрешения авторов.

тозаститными свойствами благодаря стабилизации лизосомальных мембран и подавлению перекисидации липидов. Терапия цинком дает малое число побочных эффектов, хотя при избыточном приеме цинк подавляет абсорбцию железа, и токсичный уровень цинка может вызвать гемолиз. Содержание цинка в плазме крови во время лечения должно поддерживаться на уровне 200–300 мкг/дл. Цинк помогает в качестве вспомогательного средства при лечении фиброзной гепатопатии, особенно связанной с воспалением, но его противофиброзное действие еще предстоит доказать в ходе клинических испытаний.

Предполагается, что оксидантное поражение печени играет важную роль в развитии ее хронических воспалительных или холестатических заболеваний. Липидная перекисидация, вызываемая свободными радикалами, также участвует в гепатическом фиброгенезе. Было доказано, что пищевые добавки с витамином Е, являющимся природным антиоксидантом, уменьшают фиброз печени, вызванный четыреххлористым углеродом. Для собак предлагается доза витамина Е, равная 100–400 МЕ, перорально через каждые 12 часов. Антиоксидантная терапия помогает при вторичной фиброзной гепатопатии, но ее значение для модуляции фиброгенеза требует дальнейших исследований.

Симптоматическая терапия

Неспецифическое медикаментозное лечение направлено на поддержание функции печени, уменьшение признаков печеночной энцефалопатии, контролирование асцита и других осложнений, связанных с дисфункцией печени (например, желудочно-кишечного кровотечения). Симптоматическое лечение является особенно важным для собак с идиопатическим фиброзом печени, поскольку у таких собак заболевание почти не прогрессирует и клинические признаки наблюдаются главным образом за счет портальной гипертензии. Основным принципом лечения всех собак является питание с умеренным или сильным ограничением количества протеинов, с добавлением лактулозы и антибиотиков, необходимых для контроля печеночной энцефалопатии. Асцит обычно носит менее стойкий характер и лечится ограничением количества натрия и диуретиками. Коагулопатия встречается редко, но иногда возникают язвы желудка и кишечника и желудочно-кишечные кровотечения, вызванные портальной гипертензией, которые лечатся гастропротектантами и H₂-рецепторными антагонистами. Было

предложено хирургическое лечение множественных экстрагепатических портосистемных шунтов путем разжигания абдоминального отдела полой вены для создания градиента давления с воротной веной и усиления перфузии печени. Однако у собак с природной портальной гипертензией, вследствие тяжелого интрагепатического заболевания, оно не помогало устранить клинические признаки, увеличить продолжительность жизни, и поэтому не рекомендуется (Boothe et al., 1996).

Прогноз для собак с идиопатическим фиброзом осторожный. У некоторых таких собак может развиться тяжелая декомпенсированная портальная гипертензия и печеночная энцефалопатия, но, несмотря на это, они могут продолжать жить в течение долгого времени на симптоматическом лечении. Важно, чтобы лечащий врач знал об этом и назначал больному животному интенсивное поддерживающее лечение. Роль лечения антибиотиками необходимо выяснить в ходе проведения контролируемого исследования.

Литература

- Boothe HW, Howe LM, Edwards JF, et al: Multiple extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 30 cases (1981–1993). *J Am Vet Med Assoc* 208:1849, 1996. *Vena cava banding in dogs with multiple portosystemic shunts is not superior to medical and nutritional treatment.*
- Britton RS, Bacon BR: Role of free radicals in liver diseases and hepatic fibrosis. *Hepatogastroenterology* 41:343, 1994. *Free radicals may play a role in initiating or perpetuating cellular damage and fibrosis in liver disease.*
- Leveille CR, Arias IM: Pathophysiology and pharmacologic modulation of hepatic fibrosis. *J Vet Intern Med* 7:73, 1993. *A thorough review of the mechanisms of hepatic fibrosis and antifibrotic drugs.*
- Leveille-Webster CR, Center SA: Chronic hepatitis: Therapeutic considerations. In: Kirk RW, Bonagura J, eds: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1994, p 749. *Review of specific and symptomatic treatment modalities for chronic hepatitis in the dog.*
- Rutgers HC, Haywood S, Kelly DF: Idiopathic hepatic fibrosis in 15 dogs. *Vet Rec* 133:115, 1993. *Retrospective study describing clinical signs and follow-up in 15 young dogs with idiopathic hepatic fibrosis.*
- Van den Ingh TSGAM, Rothuizen J: Lobular dissecting hepatitis in juvenile and young adult dogs. *J Vet Intern Med* 8:217, 1994. *Lobular dissecting hepatitis can cause portal hypertension in young dogs of many breeds.*
- Van den Ingh TSGAM, Rothuizen J, Meyer HP: Portal hypertension associated with primary hypoplasia of the hepatic portal vein in dogs. *Vet Rec* 137:424, 1995. *Gross or microscopic portal vein hypoplasia as a cause of portal hypertension in young dogs with or without hepatoportal fibrosis.*

Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия

ШАРОН А. СЕНТЕР
ТОМАС ШЕРМЕРХОРН
РОНАЛД ЛИМЕН
ЛЕСЛИ ФИЛИПС

Начиная с 1974 года многие авторы подробно рассматривали в своих работах исторические, клинические, клинко-патологические и гистологические признаки врожденных макроскопических портосистемных васкулярных нарушений (PSVA) у животных-компаньонов (см. таблицу 1). Диагностика па эти нарушения проводится, если у врача есть подозрение на их наличие, после пробы на функцию печени или обнаружения аммиачной уратной кристаллурии. Однако у некоторых собак с нарушением общего содержания желчных кислот в сыворотке крови, что соответствовало диагнозу PSVA, при направлении на операцию было обнаружено отсутствие выраженного макроскопического васкулярного шунта, несмотря на то, что гистопатологии печени соответствовала PSVA. Такое заболевание называется *гепатопортальной микроваскулярной дисплазией (MVD)*.

Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия является врожденным и, по всей видимости, наследственным гепатобилиарным заболеванием, которое хорошо описано у керн-терьеров, но чаще всего встречается у йоркширских терьеров (Schermerhorn et al., 1996; Phillips et al., 1996). Авторы данной статьи также определяли MVD у собак других мелких пород (например, у двергшнауцера, лхасского апсо, ши тцу, таксы, мальтеза, бишон-фриза, пекинеса, карликового и той-пуделя и др.). Гистологические признаки этого заболевания были впервые описаны в 1985 году (Zawie and Gilbertson, 1985; Baer et al., 1991). После клинического описания характерных признаков, диагностических критериев и гистологических характеристик было проведено исследование большого количества собак с нарушениями функции печени, у которых регулярно оценивалось содержание желчных кислот. Тщательно изучались керн-терьеры, после того как их хозяева и консультирующие ветеринарные врачи предположили у нескольких родов увеличение заболеваемости PSVA. После исследования функции и перфузии печени с использованием методов измерения желчных кислот в сыворотке крови натощак и после кормления было установлено, что примерно 70% собак в больших семьях имеют чрезмерно высокие показатели этих кислот. Последующее исследование функции печени с применением индоцианина зеленого для клиренса плазмы (ICG) подтвердило наличие нарушения функции печени и/или перфузии (рис. 1). Контрастная рентгенография, ультразвуковое исследование и сцинтиграфия исключили наличие макроскопических PSVA. Гистологическое исследование печени показало наличие признаков, почти идентичных тем, которые были обнаружены у собак с PSVA.

Исследования нескольких семейств керн-терьера по всей территории Северной Америки показало распространенность данного нарушения у этой породы собак. Почти в каждом семействе, которое исследовали авторы

($n > 25$), имелись больные животные. Однако, принимая во внимание обширный клинический опыт, можно считать, что это заболевание в большей степени распространено у йоркширских терьеров.

Клинические признаки. Главным клиническим признаком MVD является увеличение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови. Собак с MVD можно разделить на две группы в зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов (см. таблицу 1).

У собак *группы 1* наблюдалось мало клинических признаков. В редких случаях у них наблюдалась непереносимость лекарственных препаратов, метаболизированных или элиминированных печенью. У них отсутствовали стойкие нарушения, которые обычно обнаруживаются при регулярной оценке клинко-патологических параметров. В отличие от собак с PSVA у таких животных не было микроцитоза или гипохолестеринемии, содержание креатинина и азота мочевины крови не было низким, и у них редко была повышена активность ферментов печени или отмечалась аммиачная биуратная кристаллурия. Однако у этих собак наблюдалось повышение общего содержания желчных кислот в сыворотке крови и понижение ICG клиренса плазмы (см. рис. 1). Показатель содержания желчных кислот в сыворотке крови свидетельствует о наличии портосистемного шунта, при котором указанные данные натошак могут быть в пределах нормального допустимого диапазона, а после кормления умеренно или заметно повышенными. Несмотря на то, что проба на реакцию желчных кислот дает аналогичные результаты, абсолютное содержание желчных кислот обычно бывает меньше, чем при PSVA. Было доказано, что у некоторых собак с MVD уменьшается толерантность к аммиаку, однако строгая проверка подобных проб у этой группы животных не проводилась.

Клинические признаки у собак с наличием патологических симптомов (*группа 2*) включают проявления печеночной энцефалопатии, желудочно-кишечные нарушения и дизурию вследствие аммиачного уратного уролитаза. Гепатоэнцефалопатические признаки могут включать обычные проявления, в том числе диффузные церебральные нарушения и эпизодические судороги. Симптоматическая гипераммониемия и аммиачная биуратная кристаллурия обнаруживаются в качестве сопутствующих заболеваний. Как и у собак в *группе 1*, у таких собак также повышены показатели общего содержания желчных кислот в сыворотке (см. таблицу 1). У некоторых собак из *группы 2* наблюдается прогрессирующее ухудшение функции печени, сопровождающееся ухудшением симптомов. У таких собак в течение нескольких лет могут развиваться портальная гипертензия, приобретенные портосистемные шунты и асцит. У нескольких

Таблица 1. Клинические, клинико-патологические и диагностические данные визуализации у собак с макроскопическими портосистемными васкулярными нарушениями и у собак с симптоматической и асимптоматической гепатопортальной микроваскулярной дисплазией

PSVA	Бессимптомная форма MVD	MVD с клиническими симптомами
Клинические признаки Признаки <6 мес. Низкорослость У самцов распространен крипторхизм Бугристая поверхность почек Полиурия-полидипсия Неясные ЖК признаки Рвота или диарея Уролитиаз с уратами аммония Печеночная энцефалопатия Разнообразные признаки: сонливость, атаксия, слабость, изменения в поведении, судороги, кома	Клинические признаки Мало признаков Нормальный рост Отсутствие толерантности к некоторым препаратам	Клинические признаки Различный возраст, в основном взрослые Нормальный рост Разнообразные признаки: Полиурия-полидипсия Рвота или диарея Непереносимость компонентов корма Редкий уролитиаз с уратами аммония Эпизодические судороги Редкая печеночная энцефалопатия в открытой форме
Клинико-патологические признаки Микроцитоз эритроцитов ↓ BUN, ↓ креатинин ↓ Холестерин ↑ Желчные кислоты в сыворотке ↓ ICG клиренс плазмы Отсутствие толерантности к аммиаку	Клинико-патологические признаки Разнообразные ферменты печени ↑ Желчные кислоты в сыворотке ↓ ICG клиренс плазмы	Клинико-патологические признаки Редкий микроцитоз эритроцитов Редкий ↓ холестерин ↑ Желчные кислоты в сыворотке ↓ ICG клиренс плазмы Редкая гипераммониемия
Данные рентгенографии брюшной полости Уменьшение размеров печени Бугристая поверхность почек УЗИ брюшной полости Малые размеры печени Гиповаскулярная печень Увеличенные почки Наличие сосудистых нарушений Колоректальная сцинтиграфия Фракция шунта ≥80% Рентгенографическая портография Экстрагепатические или интрагепатические PSVA Слабое портальное венозное наполнение печени или его отсутствие	Данные рентгенографии брюшной полости Нормальные размеры УЗИ брюшной полости Нормальные или несколько уменьшенные размеры печени Гиповаскулярная печень Сосудистые нарушения не отмечены Колоректальная сцинтиграфия Фракция сброса ≤15% Рентгенографическая портография Неравномерная контрастность внутри долей печени Патологически срезанные третичные ветви портальной вены Длительное патологическое контрастное покраснение тканей Отсутствие нарушения макроскопического шунтирования	

PSVA – портосистемные васкулярные нарушения; MVD – гепатопортальная микроваскулярная дисплазия; BUN – азот мочевины крови; ICG – индоцианин зеленый для клиренса плазмы.

собак, возможно, в связи с сопутствующим воспалительным заболеванием кишечника, возникла портальная тромбоземболия. По опыту авторов, йоркширский терьер, малбэз и бишон фриз в наибольшей степени подвержены этим заболеваниям. Среди собак, принадлежащих ко 2-й группе, превалирует порода йоркширский терьер.

Клинический и окончательный диагноз. Несмотря на то, что биопсия печени является единственным способом окончательного подтверждения MVD, его гистологические признаки едва различимы и почти совпадают с признаками PSVA. Поэтому наличие макроскопической PSVA нужно исключить для подтверждения основного заболевания. Предположительный клинический диагноз MVD в группе 1 – собаки с отсутствием симптомов – основан на повышении показателей содержания желчных кислот в сыворотке натощак и после кормления, породной предрасположенности и отсутствии других клинических признаков или клинико-патологических нарушений. При соответствии клинического диагноза MVD авторы не рекомендуют проводить дополнительные анализы у собак с отсутствием симптомов.

Собакам с патологическими симптомами (группа 2), у которых проявляются нейроповеденческие нарушения и другие признаки, вызванные уролитиазом, или малозаметные желудочно-кишечные нарушения (анорексия, рвота), нужно провести полное диагностическое исследование для окончательного исключения диагноза PSVA. По опыту авторов, таких собак часто направляют на диагностическую операцию или мезентериальную портографию с подозрением на PSVA.

Некоторые неинвазивные диагностические методы помогают при дифференциации MVD от PSVD. Ультразвуковое исследование брюшной полости, проводимое опытным специалистом, помогает распознать гиповаскулярное интрагепатическое портальное сосудистое ложе у собак с MVD, как и у собак с PSVA. Ультразвуковое исследование также применяется для субъективной оценки размеров печени. У собак с PSVA печень имеет очень небольшие размеры и обычные или слегка уменьшенные – у собак с MVD. Использование УЗИ с эффектом Доплера позволяет увидеть нарушение кровотока на участке связи между аномально шунтированным сосудом и нормальной сосудистой сетью. Однако обычное

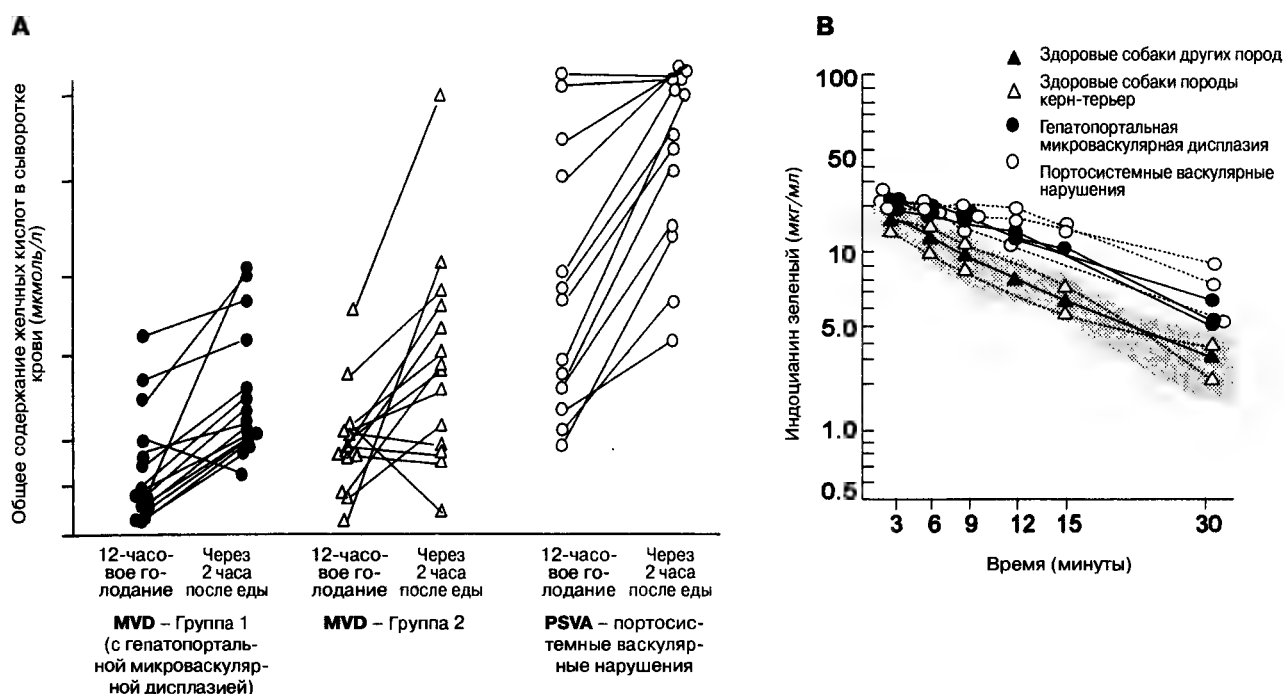


Рис. 1. А. Общее содержание желчных кислот в сыворотке крови после 12-часового голодания и через 2 часа после кормления у собак с гепатопортальной микроваскулярной дисплазией (MVD; группа 1 – собаки с отсутствием симптомов; группа 2 – собаки с наличием симптомов) и собак с портосистемными сосудистыми нарушениями (PSVA). Данные для одной собаки взаимосвязаны. (Нормальный допустимый диапазон: <25 мкмоль/л). **В.** Кривые клиренса плазмы при использовании красителя индоцианина зеленого (ICG) у здоровых собак породы керн-терьер, собак других пород, у керн-терьеров с микроваскулярной дисплазией (MVD) и керн-терьеров с портосистемными васкулярными нарушениями (PSVA). Данные для одной собаки взаимосвязаны. Затененная область показывает нормальный диапазон ICG клиренса у здоровых собак

ультразвуковое исследование не исключает с точностью диагноз PSVA, так как сосудистые нарушения можно увидеть только при идеальной укладке животного и отсутствии газов в кишечнике. Несмотря на помощь в оценке портального кровотока при наличии цирроза печени, пока не было доказано, что дуплексное доплеровское ультразвуковое исследование служит клиническим средством для дифференциации PSVA и MVD (Nyland and Fisher, 1990).

Колоректальная скintiграфия, при которой в прямую кишку вводится небольшое количество технеция пертехнетата и ведется наблюдение при помощи гамма-фотокамеры, подключенной к компьютеру, может применяться для выявления макроскопических портосистемных шунтов у собак с PSVA (Daniel et al., 1991). У собак с MVD бывают нормальные или слегка увеличенные фракции шунтирования, а у собак с PSVA фракции шунтирования обычно более 60%.

Рентгенографические методы, включающие мезентериальную или селезеночную контрастную портографию, являются единственными методами, позволяющими не пропустить наличие PSVA. Было доказано, что в мезентериальных портограммах, выполненных у керн-терьеров с MVD, неровные или нечеткие окончания портальных венул и длительное патологическое покраснение тканей, что свидетельствовало о наличии патологически измененной портальной венозной или синусоидальной перфузии. Отдельные участки долей печени или целые доли невозможно увидеть при контрастном изображении. Макроскопические шунтированные сосуды не на-

блюдаются, поскольку явление образования шунтов у собак с MVD имеет место на микроскопическом интрагепатическом уровне.

Гистология печени. Гистологические изменения у всех видов животных с PSVA (собак, кошек, жеребят, телят, поросят, крыс) и у людей аналогичны. Поражения бывают маловыраженными, и в случае пункционной биопсии, если не делать клиновидную биопсию, их можно не заметить. Нарушения включают: наличие ювенильного вида портальных структур, заметное уменьшение кровоснабжения больших ветвей портальных вен с коллапсом некоторых сосудов и выступающие извилистые артериолы печени. Извилистость артериол увеличивает число поперек рассеченных сосудов. Обычно наблюдается увеличение количества плохо определяемых «васкулярных» капилляров между артериолами, портальными венами и соседними синусоидами. Вакуолизация гепатоцитов бывает различной и может иметь многоочаговое или зональное распределение в печеночных долях. В венулах печени наблюдаются выступ васкулярной гладкой мышцы и сужение. Также присутствует атрофия отдельных гепатоцитов, и кажется, что портальные триады расположены ближе друг к другу, чем в обычной ткани. У некоторых собак происходит разрастание соединительной ткани вокруг вен печени и портальных триад по сравнению с собаками с портосистемными анастомозами, созданными хирургическим путем (Schaeffer et al., 1986). Происходит прогрессирующее отложение гемосидерина в клетках Купфера в случайно расположенных липогранулематозных поражениях.

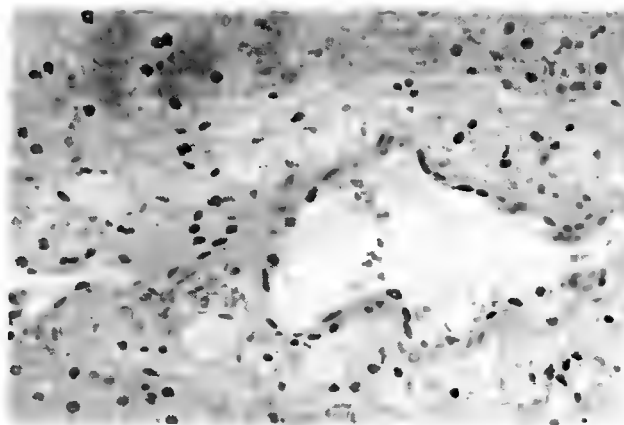


Рис. 2. Микрофотоснимок ткани печени собаки с микроваскулярной гепатопортальной дисплазией, на котором видны характерные венулы печени. Обратите внимание на утолщение гладкой мышцы и периваскулярные лимфатические сосуды (увеличено в 600 раз)

Гистологические поражения, наблюдаемые в ткани печени, взятой у собак с MVD, включают многие из тех симптомов, которые имеются у собак с PSVA. Распространенными признаками являются увеличение числа ювенильного вида слабо оформленных порталных триадных структур и увеличение числа поперечных срезов артериол печени разнообразных размеров. Наблюдается также увеличение числа мелких сосудов, лишенных крови на периферийных участках некоторых порталных триад. Микроскопическое исследование серийных срезов ткани печени выявило необычные венозные структуры рядом с порталными венулами. Похоже, что эти структуры выходили из венул печени и соединялись с порталными триадами. Однако не было установлено наличия отчетливой связи между этими нормально разделенными сосудистыми ложами. У большинства собак видна выкрутость васкулярной гладкой мышцы в венулах печени (рис. 2). Это может иметь вид «сфинктерного» сегментарного перехвата в поперечных венозных срезах. Расширенные васкулярные участки с обедненной кровью, часто примыкающие к венулам печени, заняты предположительно лимфатическими сосудами. У некоторых собак образуются многоочаговые липогранулемы печени, содержащие гемосидерин, аналогично поражениям, наблюдаемым у некоторых собак с PSVA. В различной степени пораженные доли печени, наблюдаемые при портографии, принимались за гистологические поражения. Поэтому при биопсии одной доли печени можно не заметить различия такого рода поражений. Гистологические поражения также можно пропустить при исследовании биопсийных проб очень малого размера (например, при пункционной биопсии). У некоторых собак MVD почти невозможно отличить от PSVA на основании гистологии печени. Однако у собак с MVD порталные сосуды бывают более выраженными, содержат больше компонентов крови, и атрофия гепатоцитов не наблюдается.

Наследственный фактор. Исследования, проведенные авторами на керн-терьерах, показывают сложный наследственный характер MVD. Согласно предположению авторов, это полигенный признак, прочно укоренившийся в геноме данной породы. Селекционеры, пытаю-

щиеся устранить этот признак у своих собак, получали потомство с нормальным содержанием желчных кислот, которое проверялось двукратными и трехкратными пробами, и тем не менее из этих щенят все равно вырастали больные собаки. Аналогичная ситуация также, по-видимому, существует и в случае йоркширского терьера.

Лечение. Нет лечения, которое бы помогло исправить дисфункцию печени у собак с MVD. Собакам из группы 1 не требуется никакого лечения, кроме фармакологического, при котором надо следить за побочными реакциями на лекарства. Собак из группы 2 лечат так же, как любых собак с признаками энцефалопатии печени. Первоначально рекомендуется изменение питания с введением менее вредных источников протеинов (молочные и растительные белки), включение комплексных пищевых углеводов и лечение лактулозой для достижения незатрудненного опорожнения кишечника несколько раз в день. Собакам со стойкими нейроповеденческими симптомами назначают пемосин (22 мг/кг п/о два раза в день) или метронидазол (в низкой дозе, 7,5 мг/кг п/о два раза в день). Нужно проявлять осторожность с собаками группы 2, не давая им препаратов, противопоказанных при снижении функции печени. Состояние у таких собак должно быть под контролем с точки зрения прогрессирования печеночной недостаточности и развития приобретенных портосистемных нарушений, асцита и портальной тромбоземболии.

Важность анализа MVD для современной ветеринарной практики. Включение MVD в дифференциальную диагностику для собак с нарушением содержания желчных кислот должно уменьшить тенденцию производить дорогие инвазивные анализы, если данное заболевание можно распознать лишь по измененным результатам тестов функционирования печени. Такая методика предотвратит развитие ятрогенных осложнений у собак группы 1. Авторы считают, что очень важно распознать больных собак, относящихся к породам группы риска в молодом возрасте, чтобы избежать диагностических ошибок позднее, если у этих животных появится заболевание, не связанное с печенью. Обнаружение нарушения функции печени в более поздние годы повлечет за собой ненужные сомнения в постановке диагноза и опасные инвазивные тесты, такие как биопсия печени и портография. Какими должны быть допустимые данные у молодых собак при первоначальной проверке, пока не установлено, так как авторам приходилось наблюдать некоторых собак с прогрессирующим увеличением желчных кислот на протяжении первых 9 месяцев жизни. Во многих случаях авторам удавалось распознать больных собак, начиная с 4-месячного возраста. Разумно было бы проводить тесты подозреваемым собакам в момент их последней вакцинации в щенячьем возрасте и при кастрации. При желании заводчик или владелец животного может попросить взять данные для клинической биопсии печени из нескольких долей печени при овариогистерэктомии у суки, хотя авторы в настоящее время не рекомендуют этого делать. За собаками обеих групп нужно следить путем серийной оценки биохимических показателей, которые свидетельствовали бы об активном гепатобилиарном заболевании (повышенная активность фер-

ментов печени) или утрате функции синтеза. Серийное определение содержания желчных кислот в сыворотке крови после установления нарушения функции печени у MVD больного не является ценным клиническим результатом. Количественное содержание желчных кислот не всегда соответствует степени поражения печени по причине того, что холестаза, уменьшение массы печени и уменьшение гепатопортального кровотока, каждое в отдельности, нарушают клиренс желчных кислот.

Наличие MVD поражений объясняет, почему у многих собак с PSVA, которым было проведено полное хирургическое лигирование пунктированного сосуда, никогда не нормализуется содержание желчных кислот в сыворотке крови, несмотря на наблюдаемое клиническое выздоровление (Lawrence et al., 1992). Биопсия, проведенная у таких животных спустя несколько лет после окклюзии шунта, показала сохранение MVD поражения.

В заключение авторы рассмотрели нарушение гепатопортальной микроваскуляции, которое клинически характеризуется повышением содержания желчных кислот в сыворотке крови и поражает многих собак мелких пород. Собакам с отсутствием симптомов показано консервативное лечение. Необходимо диагностическое исследование для исключения вероятности других приобретенных нарушений печени и PSVA у собак с патологическими симптомами. Взаимосвязь между MVD и PSVA полностью не выяснена. Авторы предполагают, что MVD и PSVA связаны между собой генетически из-за высокой частоты возникновения этих нарушений у определенных пород (Meyer and Rothuizen, 1991; Schermerhorn et al., 1996), сходства их гепатических гистологических признаков и данных, свидетельствующих о том, что гистологическое поражение MVD мешает нормализации функции печени у собак с PSVA после полной хирургической аттенуации их патологического сосуда.

Прогноз для собак группы 1 превосходный, на основании перспективной клинической оценки больных семейств керн-терьеров, произведенной авторами, и наших клинических экспериментов со старыми больными собаками других пород. Прогноз для собак группы 2 переменный и зависит от их реакции на лечение, направленное на уменьшение признаков энцефалопатии печени. У некоторых собак группы 2 развивается прогрессирующее заболевание печени с неблагоприятным прогнозом.

Литература

Baer KE, Patnaik AK, MacDonald JM: Hepatic vascular dysplasia in dogs and cats (105 cases). In: Proceedings of the 42nd Annual

- Meeting of the American College of Veterinary Pathologists, Orlando, 1991, p71. *Abstract of pathologic features of hepatoportal microvascular dysplasia in a large number of animals.*
- Center SA: Hepatic vascular diseases. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al, eds: Strombeck's Small Animal Gastroenterology, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 802-836. *Provides comprehensive clinical, diagnostic, and therapeutic information regarding portosystemic vascular anomalies and hepatoportal microvascular dysplasia.*
- Daniel GB, Bright R, Ollis P, et al: Per rectal portal scintigraphy using ^{99m}technetium pertechnetate to diagnose portosystemic shunts in dogs and cats. J Vet Intern Med 5:23, 1991. *Describes procedure and utility of colorectal scintigraphy for the diagnosis of portosystemic vascular shunting.*
- Ewing GO, Suter PF, Bailey CS: Hepatic insufficiency associated with congenital anomalies of the portal vein in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 10:463, 1974. *Original description and characterization of portosystemic vascular anomalies in dogs.*
- Kantrowitz BM, Nyland TG, Fisher P: Estimation of portal blood flow with the use of duplex real-time and pulsed Doppler ultrasound imaging in the dog. Vet Radiol 30:222, 1989. *Description of a noninvasive method for estimating portal blood flow in dogs.*
- Lawrence D, Bellah JR, Diaz R: Results of surgical management of portosystemic shunts in dogs: 20 cases (1985-1990). J Am Vet Med Assoc 201:1750, 1992. *Description of the clinical and clinicopathologic features of dogs following surgical attenuation of congenital vascular anomalies.*
- Meyer HP, Rothuizen J: Congenital portosystemic shunts (PSS) in dogs are a genetic disorder. Tijdschr Diergeneeskde 116:809, 1991. *Report of suspected inherited portosystemic vascular anomalies in Irish wolfhounds.*
- Nyland TG, Fisher PE: Evaluation of experimentally induced canine hepatic cirrhosis using duplex Doppler ultrasound. Vet Radiol 31:189, 1990. *Specific application of portal blood flow estimation with the use of duplex Doppler ultrasound in distinguishing altered perfusion after development of hepatic cirrhosis.*
- Phillips L, Tappe J, Lyman R, et al: Hepatic microvascular dysplasia in dogs. Prog Vet Neurol 7:88, 1996. *Clinical characterization of microvascular hepatoportal dysplasia in symptomatic dogs.*
- Schaeffer MC, Rogers RR, Buffington CA, et al: Long-term biochemical and physiologic effects of surgically placed portacaval shunts in dogs. Am J Vet Res 47:346, 1986. *Clinicopathologic and histologic features of surgically induced portosystemic vascular shunting in dogs surviving for 50 weeks.*
- Schermerhorn T, Center SA, Rowland PH, et al: Characterization of microvascular dysplasia in a kindred of Cairn Terriers. J Vet Intern Med 10:219, 1996. *Clinical and pathologic characterization of hepatoportal microvascular dysplasia and portosystemic venous anomalies in a kindred of Cairn terriers.*
- Zawie DA, Gilbertson SR: Interpretation of canine liver biopsy: A clinician's perspective. Vet Clin North Am Small Anim Pract 15:67, 1985. *Defines the utility of liver biopsy for clinical diagnoses including the initial description of microvascular dysplasia.*

Лечение липидоза печени

ЛАРРИ М. КОРНЕЛИУС

ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

ЧЕРИЛ К. МИЛЛЕР

Чрезмерное накопление жира в печени называется *липидозом печени* (HL). HL у кошек может возникать вследствие сахарного диабета, медикаментозной терапии (например, тетрациклином), хронической анорексии и нарушений в кормлении или может вызываться первичным идиопатическим накоплением в печени липидов (триглицеридов) (идиопатический липидоз печени [IHL]). Заболеваемость IHL у кошек в Соединенных Штатах заметно возросла с тех пор, как появились первые сообщения о нем, и в настоящее время это наиболее распространенная гепатопатия у кошек в США. Неизвестно, свидетельствует ли это о росте заболеваемости или о лучшем распознавании данного клинического синдрома. Накопление липидов в печени у кошек вызывает тяжелую дисфункцию печени и может стать причиной смерти животного в результате возникновения печеночной недостаточности. Основной целью данной статьи является подробное освещение лечения IHL у кошек. Принципы поддерживающей терапии обычно применимы также и к вторичному HL.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛИПИДОЗА ПЕЧЕНИ У КОШЕК

IHL встречается у взрослых кошек обоего пола и любой породы. Одним из главных принципов успешного лечения IHL является его *ранняя диагностика*. К счастью, некоторые факторы риска для возникновения IHL хорошо поддаются распознаванию и должны настораживать владельцев животных и врачей. Возникновению IHL почти всегда предшествует *ожирение*. Несмотря на то, что *стресс* является более субъективным признаком, он играет важную роль в «стимуляции» данного синдрома. Характерными примерами стресса служат изменения в питании и кормление животного менее любимой едой, что ведет к сокращению потребляемого им корма; изменение обстановки; инфекция в результате полученной при укусе раны. Клинические признаки включают понижение аппетита или повышенную разборчивость в корме, что может привести к полной анорексии от нескольких дней до нескольких недель. Часто наблюдаются значительная потеря в весе (> 25% от обычного веса тела) и потеря мышечной массы, но это бывает незаметно из-за продолжающегося ожирения. Обычно у кошек бывает слабая или умеренная депрессия. Часто возникает спорадическая рвота. Можно не заметить постепенно развивающуюся желтуху и распознать ее уже в явно выраженной форме. Часто встречается гепатомегалия, но обычно в легкой форме. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки тяжелой дисфункции печени, такие как печеночная энцефалопатия (птиализм, угнетение, ступор) и нарушение свертывания крови; эти симптомы свидетельствуют о наличии тяжелых осложнений. При печеночной недостаточности прогноз осторожный или неблагоприятный.

Типичные лабораторные нарушения говорят о наличии холестатического заболевания печени, и по мере прогрессирования заболевания проявляются биохимические патологические изменения, характерные для недостаточности печени. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови (ALP) часто заметно повышена, но, как ни странно, активность гамма-глутамилтрансферазы бывает в норме или лишь слегка повышенной (*Center et al., 1993*). Активность щелочной аминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы во многих случаях слегка или умеренно повышена, но обычно не настолько, как ALP. Другими признаками холестаза и дисфункции печени являются гипербилирубинемия, билирубинурия и повышение содержания желчных кислот в сыворотке крови. Гипогликемия, гипоальбуминемия, гипераммониемия и нарушения коагуляции также связаны с тяжелой дисфункцией печени.

Рентгенографическое исследование брюшной полости у кошек с неосложненным IHL обычно показывает наличие лишь легкой гепатомегалии. При ультразвуковом исследовании для печени с липидозом характерна генерализованная гиперэхогенность. Кроме того, УЗИ брюшной полости помогает исключить экстрагепатическую билиарную обструкцию, поскольку для IHL и панкреатита характерны нормальные размеры экстрагепатических желчных протоков (данные о перитонеальном выпоте и характерных экзогенных новообразованиях смешанного характера в области поджелудочной железы отсутствуют). Точный диагноз лучше всего ставится при помощи биопсии печени (чрескожной пункционной или клиновидной, взятой во время лапаротомии). Цитологическое исследование материала печени, взятого чрескожным методом аспирации с помощью тонкой иглы, позволяет провести предположительную диагностику HL, и эта процедура обычно безопаснее для пациента, чем открытая биопсия под общим наркозом и хирургическое вмешательство.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛИПИДОЗА ПЕЧЕНИ

К сожалению, мало известно о патофизиологических механизмах, вызывающих IHL у кошек. Проводимые ранее исследования касались главным образом метаболических нарушений, связанных с накоплением жира в печени, которые приводят к печеночной недостаточности (*Dimski and Taboada, 1995*). Хотя эти данные, возможно, и представляют важность, механизмы, вызывающие стойкую анорексию, до конца не выяснены. В самом деле удивительно, что кошки, страдающие ожирением, которые раньше ели очень много, теперь упорно отказываются от корма. Эта проблема непростая, поскольку потребление корма и энергетический баланс управляются многочисленными факторами, в том числе нейротрансмиттерами центральной нервной системы, такими как нейропептид-

У, серотонин и кортикотропный гормон; периферические гормоны, например инсулин, холецистокинин и гормоны стресса (катехоламин и глюкокортикоиды), и уровни цитокинов, например фактор альфа опухолевого некроза (TNF-альфа) и интерлейкин-1 (IL-1) (Ballinger, 1994).

Не так давно появились сообщения об исследованиях сложной регуляции аппетита у других видов животных (Halmi, 1996). В настоящее время ясно, что большая роль в этом отводится адипоцитам (Flier, 1995). Особый интерес представляют относительно недавние открытия того, что экспрессия TNF-альфа чрезмерно повышена в адипозной ткани тучных лабораторных животных и людей (Hotamisligil et al., 1995). В настоящее время получило документальное подтверждение то, что некоторые члены семейства цитокинов, в том числе TNF-альфа и IL-1, на высоких уровнях вызывают анорексию и нарушения липидного метаболизма, что ведет к увеличению липолиза в адипозных тканях (Grunfeld and Feingold, 1991). Было доказано, что у лабораторных животных TNF-альфа повышает экспрессию гормона липтина, протеинового продукта гена ожирения (*ob*), который содержится в адипозной ткани (Grunfeld et al., 1996). Липтин (так называемый гормон худобы) воздействует на центры центральной нервной системы, вызывая уменьшение потребления пищи, при этом, возможно, уменьшается уровень нейротрансмиттера нейропептида-Y (Schwartz et al., 1996). Нейропептид-Y, содержащийся в центральной нервной системе, является мощным стимулятором аппетита.

Предварительные лабораторные исследования, проведенные авторами, подтвердили факт, что у кошек, страдающих ожирением, заметен повышенный уровень TNF-альфа в подкожной адипозной ткани по сравнению с кошками, имеющими нормальный вес, и у некоторых кошек с самопроизвольным IHL значительно повышен

уровень TNF-альфа в подкожном жире. Полученные данные представляют клиническую важность и нуждаются в дальнейшем исследовании.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение кошек с IHL является поддерживающим и основывается на клиническом опыте и эмпирических наблюдениях. Ранняя постановка диагноза и обращение внимания на поддерживающее кормление ведут к снижению общей смертности примерно от 100% случаев, с тех пор как IHL впервые был диагностирован у кошек, до менее чем 30–40%, наблюдаемых на сегодняшний день. Дальнейшее уменьшение смертности произойдет лишь тогда, когда будут полностью раскрыты причины данного заболевания или метаболических нарушений, вызванные IHL.

Стандартное медикаментозное лечение кошек со слабым и умеренным IHL, не осложненным признаками тяжелой недостаточности печени, такими как гепатоэнцефалопатия и нарушение свертывания крови, приведены в таблице 1. Главной целью лечения этих кошек является обеспечение эффективного систематического энтерального питания с использованием высококалорийной пищи с высоким содержанием протеинов и кормление кошки по возможности в наименее стрессовой обстановке до тех пор, пока она снова не захочет сама съедать соответствующее количество корма. Такое лечение может занять от нескольких дней до нескольких месяцев (по опыту авторов — от 2 до 4 недель) и обычно требует применения питательной трубки. Стимуляторы аппетита, такие как диазепам (Валиум, Hoffman-La Roche), редко помогают. Кроме того, постоянное пероральное применение диазепамов (более 7 дней) вызывает у кошек скоротечный некроз печени (Center et al., 1996). Перед применением питательной трубки следует провести регидратацию сбалансиро-

Таблица 1. Стандартное медикаментозное лечение кошек с признаками слабого или умеренного идиопатического липидоза печени

Коррекция дегидратации в/в введением лактатного раствора Рингера или обычного раствора Рингера.
Коррекция слабой или умеренной гипокалиемии (K^+ в сыворотке 3,0–4,0 мЭкв/л) путем добавления 16 мЭкв/л K^+ в виде хлорида калия к лактатному раствору Рингера или обычному раствору Рингера (окончательная K^+ концентрация = 20 мЭкв/л). Можно добавить большее количество K^+ (до 40 мЭкв/л) при заметном снижении калия в сыворотке (K^+ в сыворотке < 3,0 мЭкв/л). Скорость в/в введения K^+ не должна превышать 0,5 мЭкв/кг в час без тщательного контроля за K^+ в сыворотке.
Для длительного питания устанавливается гастростомическая трубка. Предлагается Prescription Diet a/d, c/d и p/d (Hill's Pet Nutrition Inc.), CNM Feline CV Formula (Ralston Purina Co.) и Feline Nutritional Recovery Formula (Iams Co.).
В течение первых 12 часов промывание небольшим количеством воды (10–15 мл в течение 6 часов) через гастростомическую трубку, затем приступать к введению питания.
Установленная потребность в калориях = $1,5 \times [30 \times \text{вес тела (кг)} + 70]$.
Определите количество питания, требуемого для удовлетворения потребностей в калориях.
Смешайте в миксере одну унцию* воды с одной унцией питания, подогрейте до температуры тела в микроволновой печи и медленно вводите в течение 10–15 минут через питательную трубку. Эта смесь удовлетворяет ежедневные потребности в жидкости.
Промывайте питательную трубку 10–15 мл теплой воды после каждого кормления.
Вводите требуемое количество калорий в шести одинаковых по размеру порциях (через каждые 4 часа) в течение первого дня или двух дней. После этого постепенно увеличивайте количество на каждую порцию и уменьшайте частоту кормлений до кормления через каждые 8 часов, когда владелец находится дома. Всегда аспирируйте содержимое желудка через питательную трубку перед каждым кормлением. Если остаточный объем питания составляет > 20% объема предыдущего кормления, пропустите следующее кормление и начните лечение прокинетиическим препаратом, например метоклопрамидом (Реглан, A.H. Robins Co.) или цизапридом (Пропульсид, Janssen Pharmaceutica, Inc.).
При необходимости используйте метоклопромид – 0,4 мг/кг через каждые 8 часов п/о или п/к или цизаприд – 2,5–5 мг через каждые 8 часов п/о за 15–30 минут до кормления через питательную трубку для контроля рвоты или стимуляции моторной функции желудка и его опорожнения, или и того и другого.
Повторно оценивайте состояние больного животного раз в неделю в течение первой недели или двух, включая изучение истории болезни, физический осмотр, клинический и биохимический анализы крови. Впоследствии повторяйте изменения ALT, ALP и билирубина через каждые 2–3 недели.
Посоветуйте аладелцу время от времени «попросить» кошку поесть, пропуская одно или два кормления через питательную трубку и предлагая кошке ее любимую еду.
Уберите гастростомическую трубку, когда кошка сама начнет съедать требуемое ей количество калорий, и у нее нормализуются или почти нормализуются показатели ALT, ALP и билирубина в сыворотке крови.

* 1 унция = 28,35 г;

ALT – аланинтрансаминаза; ALP – щелочная фосфатаза

ванным парентеральным полиионным электролитным раствором, желательно лактатным раствором Рингера или обычным раствором Рингера. Поскольку многие кошки с анорексией подвержены развитию гипокалиемии, у них надо измерять содержание калия (K^+) в сыворотке крови. При наличии гипокалиемии (K^+ в сыворотке $< 3,5$ мЭкв/л) в полиионный раствор нужно дополнительно добавить калий в виде хлорида калия. Авторы обычно добавляют 16 мЭкв K^+ /л лактатного раствора Рингера, чтобы получить окончательную K^+ концентрацию 20 мЭкв/л. Скорость внутривенного введения калия не должна превышать 0,5 мЭкв/кг в час при отсутствии угрожающих жизни признаков гипокалиемии (K^+ в сыворотке $< 2,5$ мЭкв/л). Низкое содержание фосфора в сыворотке ($< 2,5$ мг/дл) в результате гемолитической анемии периодически отмечается у кошек с ИНЛ либо до, либо после начала энтерального питания с применением питательной трубки. При необходимости для борьбы с гипофосфатемией нужно добавлять фосфат калия к 0,9%-ному солевому или 5%-ному раствору декстрозы и вводить в/в. В различных источниках указываются эффективные дозы фосфата для кошек с гипофосфатемией в диапазоне от 0,011 до 0,017 ммоль фосфата/кг в час, вводимого в течение 6–12 часов (Adams et al., 1993). При начале энтерального кормления готовыми кормами для кошек они будут получать нужное количество калия и фосфора для предотвращения дальнейших проблем, связанных с гипокалиемией и гипофосфатемией.

При кормлении с помощью питательной трубки возможно несколько вариантов ее размещения: назозофагиально, путем эзофагостомии или гастростомии. Выбор конкретной трубки зависит от нескольких факторов, включая тяжесть заболевания и желания врача и владельца животного. Назозофагиальные трубки больше подходят для кратковременного кормления (< 5 –7 дней). При таком размещении трубок общая анестезия не требуется. Из-за их сравнительно небольшого диаметра (5–8 F) может потребоваться использование жидкого питания, например Feline Clinicare (Pet-Ag, Inc.). Однако часто устанавливается 8 F красный резиновый катетер, и через него вводится каша готового корма Prescription Diet a/d (Hill's Pet Nutrition Inc.) или корм Feline Nutritional Recovery Formula (Iams Co.). Авторы используют для кормления назозофагиальную трубку в основном для истощенных кошек и для кошек с выраженной печеночной недостаточностью, для которых анестезия при установке гастростомической питательной трубки является серьезным риском. Введение жидкости и поддерживающего питания в течение нескольких дней может уменьшить для такого животного риск анестезии, и за это время можно будет установить гастростомическую трубку большего размера.

Авторы предпочитают для кошек гастростомические трубки эзофагостомическим трубкам, поскольку кошкам часто бывает неудобно с эзофагостомическими трубками и связанным с их установкой обертыванием шеи. Кошка давится, у нее начинается слюнотечение, и выражение морды говорит о дискомфорте и стрессе. Поскольку авторы стремятся избегать у животных стресса, они редко используют эзофагостомические трубки для энтерального питания кошек. Главными преимуществами гастростомической трубки для энтерального питания кошек с

ИНЛ являются наличие трубок большого диаметра (до 18 F), возможность довольно легкого введения через трубку готового питания для кошек, пропущенного через миксер, и сравнительно терпимое отношение больного животного к такой трубке, поскольку для нее используется легкая повязка или она не используется вообще. По опыту авторов, кошки обычно так привыкают к кормлению через гастростомическую трубку, что врачу приходится периодически прекращать кормление через трубку, чтобы узнать, не вернулся ли к кошке аппетит.

В различных статьях описано несколько методов установки гастростомической трубки, в том числе хирургический метод (лапаротомия), чрескожная эндоскопическая гастростомия и неэндоскопическая чрескожная установка. Авторы предпочитают использовать специальный стержнеобразный прибор (инструмент-аппликатор для чрескожного введения гастростомической питательной трубки фирмы Eld – Jorgensen Laboratories) для чрескожной установки гастростомических трубок у кошек. Все предшествующие методы установки питательных трубок требуют общей анестезии. Но при определенном опыте такое размещение можно производить быстро (за 5–20 минут). Желательно проводить анестезию изофлураном (Аэран, Ohmeda PPD, Inc.), поскольку здесь нет воздействия на метаболизм печени, и анестезирующее вещество быстро удаляется из организма после прекращения его введения. Некоторые ветеринарные врачи предпочитают подтверждать правильное размещение гастростомической трубки путем рентгенографии брюшной полости. Трубка лучше видна при введении в нее небольшого количества йодированного контрастного вещества перед рентгеновским снимком. Выходное отверстие трубки закрывается стерильным 4×4 марлевым тампоном, на который накладывается небольшое количество мази с антибиотиком, например бацитрацин, цинк-поимиксина В сульфат (E. Fougera Co.). Затем трубка обертывается эластичным бинтом, который можно слегка отодвигать во время каждого кормления. В первые 12 часов через гастростомическую трубку вливают лишь небольшое количество воды (10–15 мл через каждые 6 часов). В течение этого периода нужно оценить энергетические потребности и разработать схему питания. Принятая форма для оценки энергетической потребности такова:

$$1,5 \times [30 \times \text{вес тела (кг)} + 70].$$

Таким образом, кошка весом 5 кг нуждается примерно в $1,5 \times [30 \times 5 + 70] = 330$ килокалорий (ккал) в день. Схема питания должна включать, каким питанием кормить кошку, какое количество его должно быть и как часто его давать. Авторы использовали несколько видов питания, включая консервированное Prescription Diet, c/d, p/d и a/d (Hill's Pet Nutrition Inc.), консервированную CNM Feline CV Formula (Ralston Purina Co.) и Feline Nutritional Recovery Formula (Iams Co.). Авторы считают, что все эти виды питания подходят, если у больных кошек нет клинических признаков печеночной энцефалопатии; при этом назначается питание с ограничением протеинов, например Prescription Diet, k/d (Hill's Pet Nutrition Inc.). Авторы не установили явной клинической пользы от добавления в корма таких пищевых добавок,

как карнитин, аргинин, цитруллин, рыбий жир и цинк. После определения количества калорий в питании необходимо установить требуемое животному количество корма. Половина 15,5-унциевой (440 г) банки Prescription Diet c/d содержит около 300 ккал. Следовательно, в предыдущем примере примерно половины банки достаточно для обеспечения 330 килокалорий. Многие консервированные продукты для кошек необходимо смешивать с водой в миксере (1 унция воды (28,35 г) на каждую унцию корма), превращая корм в густую массу, хотя Hill's Prescription Diet a/d и Feline Nutritional Recovery Formula (Iams Co.) обычно вводят непосредственно через трубку. Питание желательно поделить на 6 равных порций на 1 или 2 дня, чтобы больное животное привыкло к нему. Перед каждым кормлением нужно аспирировать содержимое желудка и измерять количество оставшегося питания и воды. При значительном остатке (более 20% от объема предыдущей порции) нужно пропустить кормление для уменьшения вероятности возникновения рвоты из-за чрезмерного растяжения желудка. Также может быть показано кормление меньшими порциями через более частые промежутки времени и использование прокинетики препаратов для улучшения опорожнения желудка (см. ниже). После введения питания трубку нужно промыть 10–15 мл теплой воды и закрыть. При таком режиме примерно с каждого 1 мл воды кошка получает 1 мл разжиженного питания. Таким образом, обычно нет необходимости давать ей жидкость дополнительно.

Через 1 или 2 дня постепенно увеличивают количество питания на 1 кормление, а частота кормлений уменьшается с целью доведения их до трех раз в день к тому времени, когда кошка будет отправлена домой. Это может занять дополнительно от 3 до 5 дней. Наиболее частым осложнением бывает рвота после кормления. Частоту рвоты можно сократить, замедляя скорость введения питания (10–15 минут на кормление), согревая питание до температуры тела в микроволновой печи и предварительно давая кошке прокинетики препарат, напри-

мер, метоклопрамид (Реглан, A.H. Robins Co.) или цизаприд (Пропульсид, Janssen Pharmaceutica Inc.). Во время госпитализации больного животного авторы обычно вводят ему подкожно метоклопрамид по 0,4 мг/кг через каждые 8 часов примерно за 15 минут до каждого из трех ежедневных кормлений через трубку. При продолжении спорадической рвоты в домашних условиях можно давать животным метоклопрамид (0,4 мг/кг через каждые 8 часов) или цизаприд (2,5–5 мг на кошку через каждые 8 часов) через гастростомическую трубку примерно за 30 минут до кормления через трубку. Врачу необходимо быть настороже и при наличии показаний следить за появлением других возможных причин рвоты, таких как усиление печеночной недостаточности, панкреатит или осложнения, связанные с кормлением через питательную трубку (целлюлит, абсцесс, перитонит). В таблице 2 приведены препараты, применяемые при нарушениях, связанных с ИЛН у кошек.

Особенно важно правильно проинструктировать владельца животного и устраивать периодические повторные обследования в период установки гастростомической трубки. Владелец должен всесторонне разбираться в приготовлении и введении питания и не забывать промывать трубку водой после каждого кормления. Они также должны ежедневно просматривать конец трубки, осторожно промывать теплой водой остатки скопившегося питания и сообщать о появлении неприятного запаха ветеринарному врачу для предотвращения осложнений в результате развития гнойного целлюлита. При развитии тяжелой раневой инфекции разумно произвести бактериологический посев и пробу на чувствительность, начать системную антибактериальную терапию и проводить ее в течение нескольких дней.

Повторные проверки необходимо проводить каждую неделю для оценки состояния животного, чтобы узнать, испытывает ли владелец какие-либо сложности с кормлением кошки, и оценить выходной участок питательной трубки. Во время первого или повторного посе-

Таблица 2. Лечение заболеваний, связанных с идиопатическим липидозом печени у кошек

Препарат	Торговая марка, источник	Дозировка, частота, способ введения	Комментарии
Витамин K ₁	АкваМЕФИТОН, Merck & Co.	1–2 мг/кг каждые 12 часов п/к	Исправляет нарушение коагуляции, вызванное слабой абсорбцией витамина K.
Циметидин	Тагамет, Pfizer, Inc.	5–10 мг/кг каждые 8 часов п/о, п/к	Для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; подавляет P450-ферменты печени.*
Ранитидин	Зантак, Glaxo Co.	2–4 мг/кг каждые 12 часов п/о	Для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; подавляет P450-ферменты печени.*
Фамотидин	Пепсид, Merck & Co.	0,5 мг/кг каждые 24 часа п/о	Для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки; не оказывает действия на P450-ферменты печени.
Сукральфат	Карафат, Marion Merrell Dow Co.	0,25 г на кошку каждые 12 часов п/о	Для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
Метоклопрамид	Реглан, A.H. Robins Co.	0,4 мг/кг каждые 8 часов п/о	Уменьшает рвоту; улучшает двигательную функцию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и опорожнение желудка
Цизаприд	Пропульсид, Janssen Pharmaceutica Co.	2,5–5 мг на кошку каждые 8 часов п/о	Улучшает двигательную функцию желудочно-кишечного тракта и опорожнение желудка
Лактулоза	Цефулак, Marion Merrell Dow Co.	0,3–0,5 мл/кг каждые 8 часов п/о	Для лечения гепатознценофалопатии
Неомицин	Биосол, Upjohn Co.	22 мг/кг каждые 8 часов п/о	Для лечения гепатознценофалопатии
Метронидазол	Флафил, Searle Co.	7,5 мг/кг каждые 8–12 часов п/о	Для лечения гепатознценофалопатии

* Авторы не наблюдали побочных клинических эффектов применения циметидина и ранитидина у кошек с идиопатическим липидозом печени.

шения нужно сделать клинический и биохимический анализы крови. После этого при хорошем состоянии больного нужно лишь проводить пробы печени, такие как ALP, ALT и содержание билирубина в сыворотке крови. Авторы обычно наблюдают значительное уменьшение этих показателей в течение 1–2 недель после начала кормления. Однако полная нормализация проб печени может занять несколько недель. Увеличение содержания ALP, ALT и билирубина в сыворотке наряду со рвотой и продолжающейся слабостью больного животного являются причинами для беспокойства. Показано проведение рентгенографического и ультразвукового исследования брюшной полости для повторной оценки печени, желчных протоков и поджелудочной железы, а также установки трубки. Также предлагается консультация терапевта.

При наличии у больного животного благоприятного прогноза владелец должен время от времени снимать 1–2 кормления через трубку, чтобы «побудить» его есть самостоятельно. Кормление кошки ее любимым кормом и особыми лакомствами поможет понять, когда у нее вновь появится аппетит. Некоторые владельцы неохотно отказываются от кормления через трубку, но, по опыту авторов, иногда кошек вполне устраивает, чтобы хозяин кормил их через трубку до тех пор, пока он не прекратит это делать. Такой переход можно облегчить, продолжая измерять активность ферментов печени в сыворотке крови. Сразу же после нормализации показателей ALP и ALT и содержания билирубина в сыворотке кошка обычно начинает есть самостоятельно в течение 1–2 недель, если у нее появится достаточный стимул для этого. Если кошка начнет есть, владелец должен внимательно оценить, какое количество корма съедает кошка, чтобы узнать достаточность потребляемых калорий. Когда кошка будет потреблять то количество корма, которое восполнит для нее всю или почти всю ежедневную потребность в калориях, гастростомическую трубку необходимо убрать. Это обычно легко сделать, если, удерживая животное, непрерывно тянуть за трубку. *Будьте осторожны:* слишком быстрое удаление трубки после ее установки (< 7 дней) до образования соответствующих спаек между желудком и брюшиной может привести к вытеканию содержимого желудка в перитонеальную полость, что может вызвать перитонит. После вытаскивания трубки нужно следить за состоянием раны и ухаживать за ней, но оставлять открытой. Место установки трубки обычно зарастает и заживает в течение 4–7 дней без осложнений.

ПРОГНОЗ

Прогноз для кошек с IHL остается осторожным, но при ранней диагностике и усиленном энтеральном поддерживающем питании многие кошки выживают и у них не наблюдается остаточного поражения печени. Авторам

лично не приходилось наблюдать рецидивов IHL у животных. Тем не менее они советуют владельцам не позволять кошкам снова набирать вес. Это лучше всего исполнить, если внимательно следить за потребляемым кошкой ежедневным количеством калорий и время от времени взвешивать ее. Бороться с ожирением кошки и лечить его надо отнюдь не методом перевода животного на невкусный корм. Если кошка с ожирением отказывается есть нужное количество корма, у нее может возникнуть IHL. Разумнее будет давать кошке ее любимую пищу в меньшем количестве.

Литература

- Adams LG, Hardy RM, Weiss DJ, et al: Hypophosphatemia and hemolytic anemia associated with diabetes mellitus and hepatic lipidosis in cats. *J Vet Intern Med* 7:266, 1993. *A retrospective clinical study of five cats with diabetes mellitus and one with IHL showing hypophosphatemia-associated hemolytic anemia.*
- Ballinger A: Appetite control in health and disease. *Br J Hosp Med* 51:327, 1994. *An editorial summarizing biochemical mechanisms of appetite regulation in health and disease.*
- Center SA, Crawford MA, Guida L, et al: A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis: 1975–1990. *J Vet Intern Med* 7:349, 1993. *A retrospective study summarizing the physical findings, pathophysiological characteristics, and survival rates of 77 cats with either idiopathic or secondary hepatic lipidosis.*
- Center SA, Elston TA, Rowland PH, et al: Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* 209:618, 1996. *A retrospective study in 11 cats documenting an association between chronic (>7 days) administration of diazepam PO and diffuse hepatic necrosis and fulminant hepatic failure.*
- Dimski DS, Taboada J: Feline idiopathic hepatic lipidosis. *Vet Clin North Am* 25:357, 1995. *A review of the clinical features, diagnostic criteria, pathophysiological mechanisms, and management of feline IHL.*
- Flier JS: The adipocyte: Storage depot or node on the energy information superhighway? *Cell* 80:15, 1995. *A review of major components of the body weight regulatory system, including appetite regulation.*
- Grunfeld C, Feingold KR: The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. *Biotherapy* 3:143, 1991. *A review of the metabolic effects of TNF-alpha, IL-1, and other cytokines, with emphasis on their effects on lipid metabolism.*
- Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, et al: Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. *J Clin Invest* 97:2152, 1996. *A study of the role of TNF-alpha, IL-1, and the hormone leptin in anorexia associated with infection.*
- Halmi KA: Eating disorder research in the past decade. *Ann NY Acad Sci* 789:67, 1996. *A review of significant results of research studying various eating disorders.*
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, et al: Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:2409, 1995. *A study documenting overexpression of TNF-alpha in adipose tissue, associated with insulin resistance, in obese humans.*
- Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, et al: Specificity of leptin action on elevated blood glucose and hypothalamic neuropeptide Y-gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 45:531, 1996. *A study of the effects of systemic administration of the hormone leptin on food intake, body weight, blood glucose, and expression of hypothalamic neuropeptide Y in a mouse model of obesity (ob/ob mice).*

Лечение урсодеооксиголевой кислотой

Синтия Р. ЛЕВЕЙЛЬ-УЭБСТЕР

Еще в давние времена врачи восточной медицины знали целебную силу китайской черной медвежьей желчи. Главная желчная кислота в этой медвежьей желчи, урсодеооксиголевая (UDCA), синтезирована искусственным путем и продается в Японии в качестве гепатозащитного препарата, начиная с 1930-х годов. Только в 1970-е годы западная медицина оценила лечебные качества UDCA, когда эта желчная кислота была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Актигалл, *Ciba-Geigy*) и стала выпускаться для растворения холестериновых желчных камней у людей. В 1980-е годы врачи заметили, что лечение UDCA больных с сопутствующими желчными камнями и хроническими заболеваниями печени приводило к улучшению анализов функции печени. С тех пор заметно возрос интерес к применению UDCA в качестве гепатозащитного препарата, и некоторые клинические исследования данного препарата у людей были направлены на изучение ценных качеств UDCA при лечении различных хронических гепатопатий.

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Одной из наиболее важных причин, заставляющих рассмотреть применение UDCA при лечении хронических заболеваний печени, является растущее осознание роли гидрофобных желчных кислот в качестве гепатотоксинов. Многочисленные исследования подтвердили, что желчные кислоты являются цитотоксичными для гепатоцитов. Поскольку большинство гепатобилиарных заболеваний сопровождается задержкой желчных кислот в печени и сыворотке крови, вполне разумно, что задержка гидрофобных желчных кислот способствует развитию поражения печени.

Механизмы, способствующие разрушению гепатоцитов гидрофобными желчными кислотами, не вполне ясны. Желчные кислоты представляют собой биологические детергенты, физиологической функцией которых является растворение желчных липидов и улучшение абсорбции жиров в кишечнике. Воздействие желчных кислот, которые обычно содержатся в желчных протоках и кишечнике (1–2 мМ), на гепатоциты приводит к быстрому лизису клеток вследствие сольubilизации клеточных мембран. При более низких концентрациях на микромолекулярном уровне, в каком они содержатся в сыворотке крови и тканях печени при холестатических нарушениях, гидрофобные желчные кислоты, тем не менее, разрушают клеточные мембраны. Все большее количество данных говорит о том, что главная цель гидрофобных желчных кислот заключается в разрушении митохондриальной мембраны. У отдельных гепатоцитов воздействие гидрофобных желчных кислот нарушает митохондриальный транспорт электронов и способствует образованию цитотоксичных свободных кислородных радикалов. Вызываемое желчными кислотами митохондриальное поражение также приводит к истощению запасов клеточного аденозина трифосфата. Были высказаны предположения о на-

личии нескольких механизмов гепатоцеллюлярной токсичности желчных кислот недетергентного характера. Желчные кислоты способствуют развитию воспаления. Они повышают образование свободных радикалов в нейтрофилах, дегранулируют мастоциты и стимулируют выработку лейкотриена в клеточной линии кишечника. Желчные кислоты также увеличивают содержание интрацеллюлярного кальция в гепатоцитах, что, в свою очередь, вызывает снижение жизнеспособности клеток.

ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ УРСОДЕЗОКСИГОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Желчные кислоты у млекопитающих представляют собой вид амфипатических молекул, у которых стероидное ядро делится путем гидроксилирования на 3 положения. Первичные желчные кислоты, синтезированные в печени, хенодезоксиголевая кислота и голевая кислота, характеризуются дополнительным гидроксилированием на 7-й и 12-й позициях соответственно. Эти первичные желчные кислоты конъюгированы в печени либо с глицином, либо с таурином. Данные химические модификации являются важными детерминантами токсичности желчных кислот, поскольку и конъюгация, и гидроксилирование уменьшают гидрофобность молекул, и обычно чем больше степень гидрофобности желчных кислот, тем больше тенденция к гепатотоксичности.

UDCA является довольно гидрофильной желчной кислотой, исходя из степени ее гидроксилирования и расположения этих гидроксильных групп вокруг стероидного ядра. Некоторые клинические исследования у больных людей с хронической гепатопатией заставляют предположить, что длительное лечение UDCA является гепатозащитным. Хотя объяснение механизма или механизмов, ответственных за такое гепатозащитное действие на людей, весьма противоречиво в научной литературе, были высказаны предположения о следующем полезном действии данного препарата: (1) замена более гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот в кровяном депо, (2) индукция холестерина, (3) иммуномодуляция.

Основными желчными кислотами у людей являются довольно гидрофобная желчная кислота гликохенодезоксиголат и более гидрофильная желчная кислота гликохолат. У кошек и собак основной желчной кислотой в крови является таурохолат, которая более гидрофильна и менее гепатотоксична, чем гликохенодезоксиголат. Прием UDCA людьми с хроническими заболеваниями печени приводит к насыщению их желчи UDCA. Путем замены гликохенодезоксиголата UDCA способствует уменьшению токсичного действия последнего. У домашних животных польза замены таурохолата UDCA не столь велика, поскольку обе желчные кислоты относительно малотоксичны. Также есть данные предполагать, что гепатозащитное действие UDCA может иметь промежуточное значение на уровне полости кишечника, где она оказывает подавляющее действие на илеальное поглощение токсичных вторичных желчных кислот, обра-

зующихся в полости кишечника в результате бактериальной модификации первичных желчных кислот.

Неконъюгированная UDCA усиливает выделение желчи. Механизм, с помощью которого UDCA способствует холерезу, известен под названием *холегапатическое шунтирование*. Неконъюгированная UDCA выделяется в желчь, где она протонируется, что ведет к образованию бикарбонатного иона. Затем протонированная UDCA пассивно абсорбируется билиарными эпителиальными клетками, и в секрети остается один бикарбонатный ион. Этот бикарбонат в дальнейшем служит как бы осмотической вытяжкой для билиарной водной секреции. Путем индуцирования подобного холереза UDCA защищает гепатоциты от накопления потенциально токсичных компонентов, обычно выделяемых в желчь, таких как медь, лейкотриены, холестерин и билирубин.

Получены данные о нескольких видах иммуномодулирующего действия UDCA. UDCA понижает выработку иммуноглобулина В лимфоцитами и интерлейкинов-1 и -2 Т-лимфоцитами в виде реакции на неспецифические раздражители. Лечение UDCA также способствует уменьшению экспрессии молекул HLA класса I с поверхности клеточных мембран гепатоцитов. Предварительные исследования показали, что UDCA способна связывать и стимулировать гепатоцитарные глюкокортикоидные рецепторы, что объясняет ее иммуномодулирующее действие.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ У ЛЮДЕЙ

Было проведено исследование лечебной эффективности UDCA при некоторых хронических гепатопатиях у людей с различными результатами. В наибольшей степени изученным на сегодняшний день заболеванием, при котором лечение UDCA дает наилучший эффект, является первичный билиарный цирроз (РБС). Для этого хронического заболевания, распространенного у женщин пожилого возраста, характерно иммуноопосредованное разрушение желчных протоков. Заболевание может начаться в любом возрасте, обычно протекает в течение длительного времени (многих лет) и в конечном итоге приводит к недостаточности печени и необходимости ее трансплантации. Недавний мета-анализ нескольких клинических испытаний, в ходе которых исследовалось применение UDCA для лечения РБС, доказал вне всякого сомнения, что эта желчная кислота оказывает благоприятное действие на биохимические индикаторы гепатобилиарного заболевания, но не дал неопровержимых доказательств по поводу основных результатов, таких как, например, развитие гистологии, выживание или необходимость трансплантации печени.

Поскольку цель данных клинических исследований заключалась в том, чтобы доказать, что UDCA способна изменить в лучшую сторону процесс развития заболевания или по крайней мере замедлить его развитие, неспособность этих испытаний со всей убедительностью доказать действие данного препарата на конечные результаты вызывает некоторое беспокойство. Такое отсутствие доказательств может быть результатом медленного и в чем-то непредсказуемого характера данного заболевания. Возможно, причина состояла и в том, что пациентов нуж-

но было обследовать в течение более длительного срока. Кроме того, в этих исследованиях принимали участие больные с заболеванием на последней стадии, а по некоторым имеющимся данным, UDCA неэффективна при запущенных случаях заболевания и может даже усугубить симптомы и результаты биохимических проб.

Поскольку применение только UDCA не позволяет добиться полной ремиссии или предупредить ее прогрессирование у некоторых больных с РБС, в недавних исследованиях рассматривалась возможность комбинированной терапии с применением UDCA. В нескольких исследованиях, в которых проводилось сравнение комбинированного лечения UDCA и колхицином и лечения одной UDCA при РБС, не удалось доказать, что добавление колхицина дает преимущества по сравнению с применением одной UDCA. Результаты данных исследований необходимо интерпретировать, принимая во внимание то, что UDCA меняет фармакокинетику препаратов, таких как колхицин, который подвергается выделению желчи. Предварительное сравнительное исследование с оценкой применения UDCA в сочетании с малыми дозами иммуносупрессивной терапии и одной UDCA установило, что комбинированное лечение приводит к дальнейшему улучшению ферментной активности в сыворотке крови и общей оценки клинического развития заболевания.

UDCA эффективна и при других хронических заболеваниях печени у людей. Примечательно, что у больных билиарным заболеванием, возникшим как следствие цистического фиброза, желчегонное действие UDCA предупреждает сгущение желчи, характерное для этого заболевания. Данные другого исследования говорят о том, что UDCA оказывает полезное действие при лечении неалкогольного стеатогепатита. Гистологическое исследование больных этим заболеванием после 12-месячного курса лечения показало уменьшение количества ферментов в сыворотке и степени липидоза печени. Данный препарат получил неоднозначные отзывы в ходе лечебных испытаний для лечения других гепатобилиарных заболеваний, таких как идиопатический хронический гепатит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и алкогольный гепатит.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

Данные по применению UDCA в ветеринарной практике немногочисленны. Контролируемые клинические исследования не проводились. Имеется единственное сообщение об использовании UDCA по 15 мг/кг в день у собаки с хроническим гепатитом, что способствовало увеличению этой желчной кислоты в сыворотке крови и дало биохимическое и клиническое улучшение. Отмечены случаи аналогичного успешного лечения хронического гепатита у других собак и лечения кошек с хроническим лимфоцитарно-плазматическим холангиогепатитом.

Безопасность UDCA тщательно проверялась на здоровых собаках и кошках. Фирма-производитель препарата провела обширные токсикологические исследования UDCA на здоровых собаках, после чего препарат был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и препаратов. В ходе этих иссле-

дований не было выявлено каких-либо его тяжелых побочных действий. Исследование, проведенное на 15 здоровых кошках, показало, что ежедневный пероральный прием 15 мг/кг в течение 14 дней не вызвал никаких клинических побочных эффектов. В другом исследовании не было отмечено никаких побочных реакций после того, как UDCA давали 5 здоровым кошкам по 10 мг/кг в день перорально в течение 3 месяцев. Клинические данные, полученные некоторыми ветеринарными гепатологами, применявшими данный препарат у кошек и собак при заболеваниях печени, подтверждают эти экспериментальные данные. Единственными побочными эффектами, возникавшими с установленной частотой, были редкие примеры рвоты и диареи.

Имеются немногочисленные экспериментальные данные о действии ежедневного перорального приема UDCA на содержание желчных кислот в крови у собак и кошек. В одном сообщении пероральный прием 15 мг/кг UDCA привел к увеличению ее содержания в сыворотке. У кошек ежедневное пероральное назначение UDCA по 10 мг/кг в течение 3 месяцев привело к увеличению общего содержания желчных кислот в сыворотке, и UDCA и ее тауриновый конъюгат были обнаружены в сыворотке через 1 и 2 месяца после лечения. Однако по прошествии 3 месяцев увеличение UDCA и ее тауринового конъюгата было обнаружено лишь у двух из пяти кошек. Причина этого неизвестна, но, по-видимому, это связано с улучшением метаболизма UDCA или технической сложностью измерения количества желчных кислот в сыворотке. У людей, собак и кошек введение UDCA подавляет синтез холестерина в печени, что ведет к понижению уровня холестерина в сыворотке.

Некоторые пациенты опасаются того, что длительное введение неконъюгированной UDCA может способствовать истощению таурина у некоторых людей с заболеваниями печени. Это имеет важное значение в UDCA терапии у кошек, поскольку им приходится конъюгировать таурин. Кроме того, у некоторых кошек с заболеваниями печени увеличилось выделение в моче таурин-конъюгированных желчных кислот, что в дальнейшем вызывает у них предрасположенность к истощению запасов таурина во всем организме. Хотя организм собаки также конъюгирует большую часть своих желчных кислот с таурином, они способны переходить к конъюгации глицина и менее подвержены истощению запаса таурина.

СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В настоящее время неизвестно, оказывает ли UDCA лечебное действие при гепатобилиарных заболеваниях у собак и кошек. Ответ на этот вопрос будет получен в ходе перспективных клинических испытаний. Экстраполяция данных, собранных в литературе по лечению людей, говорит о том, что данная желчная кислота может в неко-

торых случаях оказывать лечебное действие. Благодаря своему желчегонному действию UDCA помогает при острых и хронических гепатобилиарных заболеваниях с выраженным интрагепатическим холестазом. Перед началом терапии всегда следует исключить возможность экстрагепатической билиарной обструкции, потому что применение желчегонных препаратов в данном случае противопоказано. Длительное гепатопротективное и иммуномоделирующее действие препарата помогает при лечении хронической воспалительной гепатопатии у собак и кошек. Автор считает, что UDCA не является панацеей от всех хронических воспалительных заболеваний печени, но может несколько замедлить развитие заболевания, особенно при его применении на ранней стадии. До проведения контролируемых перспективных клинических исследований по применению UDCA при хронической гепатопатии автор пока рекомендует использовать монотерапию UDCA в сочетании с соответствующими лечебными мерами для борьбы с осложнениями гепатобилиарного заболевания у животных с хроническими воспалительными заболеваниями в течение 3–4 месяцев и следить за наличием улучшения биохимических показателей гепатоцеллюлярного поражения. При наличии улучшения нужно продолжать лечение UDCA. Если биохимические показатели продолжают ухудшаться, надо прекратить лечение UDCA или применять дополнительные средства, замедляющие прогрессирование заболевания, такие как колхицин или глюкокортикоиды.

UDCA выпускается в виде 300-мг капсул для перорального применения. Стоимость лечения может быть высокой. В той организации, где работает автор данной статьи, стоимость лечения собаки весом 30 кг или 5 кг кошки при ежедневной дозе 10 мг/кг равна 90\$ и 15\$ в месяц соответственно. Рекомендованная доза, равная 10–15 мг/кг в день перорально, заимствована из гуманитарной медицины.

Литература

- Anwer MS, Meyer DJ: Bile acids in the diagnosis, pathology and therapy of hepatobiliary disease. *Vet Clin North Am* 25:503, 1995. *A review of the structure and function of bile acids with an emphasis on the hepatotoxicity of bile acids and the hepatoprotective actions of UDCA.*
- Center SA: Serum bile acids in companion animal medicine. *Vet Clin North Am* 23:625, 1993. *A comprehensive review of bile acid structure and metabolism with a discussion of the pathologic, diagnostic, and therapeutic potential of bile acids.*
- Green RM, Crawford JM: Hepatocellular cholestasis: Pathobiology and histological outcome. *Semin Liver Dis* 15:372, 1995. *An excellent review of the pathophysiology of cholestatic liver disorders.*
- Jones DE, James OF, Bassendine MF: Ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 21:1469, 1995. *A commentary on the results of three clinical trials of UDCA therapy in primary biliary cirrhosis with a critical evaluation of several other trials as well.*

Диетотерапия при заболеваниях печени

Дороти П. ЛАФЛАММ

Целью диетического кормления животных с заболеваниями печени является обеспечение необходимого питания для поддержания регенерации печени и симптоматического уменьшения клинических признаков. Коррекция нарушений питания улучшает функцию печени и повышает ее функциональные резервы (Levinson, 1995). Таким образом, при оценке состояния больного животного необходимо установить нарушение кормления и определить клинические признаки, которые можно устранить с помощью диетотерапии (таблица 1).

ОЦЕНКА ТИПА КОРМЛЕНИЯ

Перед введением изменения в рационе любого животного, нужно произвести тщательную оценку типа его кормления. Понимание того, какое влияние оказывает существующее заболевание на потребности животного в корме, наряду с тщательным исследованием больного, его кормления в настоящий момент и лечебного питания, поможет выработать необходимые рекомендации по кормлению. Такие рекомендации должны учитывать желания больного животного и его владельца, а также финансовые возможности последнего. Изменения в лечебном питании должны осуществляться как составная часть общего лечения больного животного. Как и при любых аспектах медикаментозного лечения, нужно через определенные интервалы проводить повторную оценку состояния животного, чтобы убедиться в достижении желаемых результатов.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЖИВОТНОГО

У больного животного должна быть подробная история болезни, необходимо проводить тщательное физическое обследование, включая измерение веса тела и показатели общего состояния здоровья. Необходимо отмечать состояние кожного и шерстного покровов. Редкий, ломкий волос и сухая, потрескавшаяся кожа являются признаками недостатка питательных веществ, например белков и витамина А. Нарушения в биохимического анализе крови свидетельствуют о наличии клинических или субклинических нарушений, при которых изменения в питании помогают как составная часть медикаментозного лечения; например, гипоальбуминемия (добавки протеинов), гипогликемия (частое, дробное кормление небольшими порциями) или гипокалиемия (добавки калия).

Улучшение или ухудшение состояния организма нуждается в проведении дальнейшего исследования. При наличии явной потери в весе нужно установить, связано ли это с увеличением или уменьшением потребляемой пищи. Необходимы тщательное ведение истории болезни в отношении питания и оценка имеющихся данных. Дисфункция печени или печеночная энцефалопатия могут повлиять на аппетит, равно как и многочисленные медикаментозные препараты, применяемые для данных пациентов.

Врач должен поинтересоваться у владельца, какой характер дефекации у его животного (количество и консистенция), так как это может быть показанием жировой

мальабсорбции. У животных с жировой мальабсорбцией иные потребности в питании, чем у тех, которые способны переваривать и абсорбировать жиры.

Оценка вида корма

Прежде чем решить, какие изменения в рационе нужно произвести, необходимо оценить вид корма, который в настоящее время получает животное. То есть надо произвести оценку того корма, который обычно ест животное, а также других видов кормов, которые иногда получает животное. Нужно оценить питательные характеристики корма и отношение к нему домашнего питомца. Переход к новому корму может быть трудным для больного животного, и его нужно производить только при необходимости. Если врачу незнаком данный вид корма, он должен попросить хозяина животного принести ему упаковку. Нужно связаться с производителем и спросить у него данные об этом продукте, например об обычном содержании калорий и питательных веществ, усвояемости, и взять у животного пробы на адекватность данного корма.

Оценка правильности кормления

Знание питательного рациона животного еще не означает, правильно ли его кормят этим кормом и ест ли он его. Это в особенности верно, когда у животного есть проблемы со здоровьем. Нужно установить, сколько и как часто необходимо давать каждый из необходимых видов корма, съедает ли животное нужное количество корма или предоставлено «свободному выбору»; как животное воспринимает корм и как меняется его аппетит. Эта информация имеет очень важное значение для определения правильности кормления животного в настоящий момент. Врач должен спланировать рекомендации по кормлению, которые понравятся владельцу и его питомцу.

ВЛИЯНИЕ ДИЕТЫ НА ДИСФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ

Метаболизм белков

Количество многих протеинов в сыворотке крови, в том числе альбуминов и многочисленных транспортных белков, обычно вырабатываемых в печени, уменьшается при печеночной недостаточности. Их количество может уменьшаться в результате недостаточного поступления белков, связанного с ограничением для контроля печеночной энцефалопатии. Разумеется, уменьшение избыточного количества белка снижает вероятность возникновения гипераммониемии и печеночной энцефалопатии. Однако излишнее ограничение белков приводит к катаболизму эндогенных белков и увеличению выработки аммиака, уменьшению скелетной мускулатуры с уменьшением способности детоксикации аммиака и увеличению вероятности возникновения печеночной энцефалопатии. Поступление белков следует ограничивать только по необходимости, для контроля печеночной энцефалопатии. Если рекомендовано ограничить поступление белков, то минимальная ежедневная доза для собак должна состав-

Таблица 1. Рекомендации по кормлению при дисфункции печени

Клинические признаки	Метаболические нарушения	Питательное вещество	Рекомендации по кормлению
Потеря мышечной массы, гипераммониемия, гипоальбуминемия, асцит	Усиление катаболизма протеинов, уменьшение синтеза белков в печени	Протеин	Избегайте ограничения белков (то есть по крайней мере 20% протеина для собак, 30% для кошек при кормлении сухим кормом); кормить несколько раз в день, избегая длительного голодания
Печеночная энцефалопатия	Дисфункция цикла образования мочевины, гипераммониемия	Протеин	Следите за ЖК-кровоотечением; избегайте мяса, используйте молочный и соевый протеин; ограничьте диетический протеин (12–16% для собак, 26–32% для кошек при кормлении сухим кормом)
Повышение содержания триглицеридов в сыворотке, кахексия	Уменьшение активности липопротеиновой липазы	Жир	Обеспечьте поступление калорий из протеинов и углеводов; избегайте чрезмерных жиров (менее 15%); кормите по несколько раз в день
Диарея ± стеаторея	Холестаз с мальабсорбцией жиров	Жир	Ограничьте количество жиров (менее 10% из ДЦТ); попробуйте кормить СЦТ для получения энергии; в качестве добавок – жирорастворимые витамины
Отсутствие толерантности к глюкозе, повышение содержания свободных жирных кислот в сыворотке	Пониженная активность инсулина; увеличение липолиза	Углевод	Избегайте простых сахаров; используйте сложные углеводы
Катаболизм протеинов и слабость мышц, гипогликемия	Истощение запаса гликогена	Углевод	Часто кормите животное; корм должен быть соответствующей энергетической ценности
Асцит	Портальная гипертензия, чрезмерная задержка натрия	Натрий	Ограничьте натрий (менее 0,25% в пересчете на сухое вещество)
Печеночная энцефалопатия, непереносимость глюкозы, гипокалиемия	Дефицит в результате низкого потребления, диуреза, рвоты или диареи	Калий	Избегайте чрезмерного применения диуретиков; давайте животному нужное их количество (макс. 0,6% в пересчете на сухое вещество); добавляйте глюконат калия в дозе 2 мЭк в день п/о
Фиброз	Токсичность в результате наследственного метаболического нарушения	Медь	Используйте хелаты меди (D-пеницилламин 10–15 мг/кг п/о через каждые 12 часов) или ацетат цинка (50–100 мг п/о через каждые 12 часов)
Анорексия, энцефалопатия, фиброз печени	Дефицит	Цинк	Попробуйте перорально давать добавки глюконата цинка (3 мг/кг в день) или сульфата цинка (2 мг/кг в день), разделенные на три дозы
Коагулопатия	Дефицит в результате мальабсорбции жиров	Витамин К	При наличии выраженной мальабсорбции жиров необходимо парентеральное введение – 0,5 мг/кг подкожно или внутримышечно через каждые 7–20 дней в виде К ₁

ДЦТ – длинноцепочечные триглицериды; СЦТ – среднецепочечные триглицериды.

лять 2,1 г белка/кг массы тела, а для кошек – 4 мг/кг. При этом очень важно контролировать адекватность поступления белка в организм (например, альбуминов в сыворотке крови), чтобы убедиться в том, что белок присутствует в организме в необходимом количестве.

Животные с печеночной недостаточностью хорошо переносят поступление молочного и соевого протеина. Мясо и кровь, включая и ту, которая поступает при желудочно-кишечном кровотечении, переносятся плохо – вероятно, ввиду их высокого аммиагенного потенциала. Поскольку при печеночной недостаточности часто отмечается нарушение баланса аминокислот, при лечении этой патологии (правда, с переменным успехом) используют источник с разветвленной цепочкой. Растворы для энтерального и парентерального применения, обогащенные аминокислотами с разветвленной цепочкой, стоят значительно дороже обычных, но при этом не всегда обеспечивают лучшие результаты. Поэтому их рекомендуется использовать лишь в том случае, когда печеночную энцефалопатию невозможно контролировать никакими другими способами.

Метаболизм углеводов

Накопление гликогена и синтез глюкозы часто уменьшаются при прогрессирующей форме заболевания печени, что приводит к устойчивой гипогликемии. Истощение запасов гликогена становится причиной преждевременного протеинового катаболизма, который должен снабжать аминокислотами процесс глюконеогенеза. Чем дольше у

животного продолжается устойчивая гипогликемия, тем сильнее сокращение объема мышечной ткани и истощение запаса белков. Улучшить общее состояние организма, а с ним и баланс азота, можно, если кормить животное небольшими порциями в течение дня и перед сном.

Метаболизм жира

Метаболизм жиров может нарушаться в процессе гепатобилиарного заболевания, что приводит к липидозу печени, гиперлипидемии и гипер- или гипохолестеринемии. Кроме того, дисфункция печени может препятствовать нормальному пищеварению и усвоению жиров и жирорастворимых веществ.

Для нормального пищеварения и абсорбции длинноцепочечных триглицеридов (ДЦТ) – обычных липидов, содержащихся в большинстве продуктов питания, – необходимы желчные кислоты печени. В отсутствие таких кислот усвоение ДЦТ может составлять всего 30–50% от нормы. Причем сокращение усвояемости жиров может иметь место даже при отсутствии клинических проявлений. У таких животных гидроксилирование неусвоенных жирных кислот микрофлорой кишечника может приводить к диарее, а также дефициту жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот.

Для животных, у которых подозревается мальабсорбция жиров, рекомендуется ограничение ДЦТ при снабжении организма необходимым количеством незаменимых жирных кислот (диетические ДЦТ составляют 5–10% в пересчете на сухое вещество). В качестве альтернативных

источников энергии могут использоваться среднецепочечные триглицериды (СЦТ), поскольку эти жирные кислоты хорошо усваиваются даже несмотря на отсутствие желчных кислот. Таким животным также можно порекомендовать диету, содержащую СЦТ на уровне, не превышающем 50% от уровня содержания диетических жиров. Примерами готового питания могут служить CNM EN-Formula и CNM HA-Formula (Ralston Purina Co.).

Витамины и минеральные вещества

У животных с заболеваниями печени возникает дефицит некоторых витаминов. Коагулопатию, возникающую в результате недостатка витамина К, следует лечить 2–3 дозами витамина К₁ (AquaMERNYTON, Merck), вводимыми по 0,5 мг/кг подкожно каждые 12 часов. Такую же дозу можно вводить 1 раз через каждые 7–21 день по мере необходимости на основании результатов теста коагуляции. У некоторых животных может наблюдаться дефицит витамина С, который обычно не считается жизненно необходимым, поскольку эндогенно синтезируется в организме кошек и собак. В этом случае рекомендуются ежедневные оральные добавки витамина С из расчета по 25 мг на кг тела животного. Если животные получают готовые промышленные корма, то дополнительные витаминные добавки бывают необходимы лишь в случае очень плохого усвоения жиров. Если же животные получают домашнюю пищу, то им необходимо добавлять витаминные и минеральные комплексы и периодически контролировать уровень питательных веществ в организме, не допуская развития их дефицита.

Хорошо известной причиной печеночной недостаточности генетически предрасположенных к этому собак является заболевание, связанное избыточным накоплением меди. Она может, кроме того, накапливаться в печени в результате других гепатобилиарных, особенно холестатических заболеваний. Вторичное накопление меди редко превышает 2 000 ppm (долей на миллион) в печеночной ткани, в то время как нормальный уровень составляет менее 400 ppm, а первичный уровень накопления, вызывающий соответствующее заболевание, равен 2000–10000 ppm. Лечение должно уменьшить накопление меди в печени вне зависимости от причины этого явления, поскольку избыток данного металла способен вызвать дальнейшее повреждение клеток печени. Усиленному выделению меди из печени могут способствовать соответствующие хелирующие вещества (например, D-пеницилламин [купримин], 10–15 мг/кг п/о каждые 12 часов).

Дефицит цинка является распространенным явлением у животных с печеночной недостаточностью. Он может приводить к печеночной энцефалопатии вследствие изменения метаболизма азота. Добавки цинка обладают антифиброзными свойствами и, кроме того, могут уменьшать окисление жиров. Суточную дозу глюконата цинка (3 мг/кг в день) или сульфата цинка (2 мг/кг в день) можно давать в три приема в качестве пищевой добавки, хотя сульфат цинка способен вызывать раздражение желудка.

Гипокалиемия считается наиболее частой причиной печеночной энцефалопатии у животных с заболеваниями печени. Она также связана с нетолерантностью глюкозы, что почти всегда наблюдается при печеночной недостаточности. Гипокалиемия может быть вызвана сильной рвотой или диареей, дефицитом поступления калия

Таблица 2. Рекомендации для домашнего питания кошек и собак с заболеваниями печени

Питательный компонент	Количество для собак	Количество для кошек
Рис, приготовленный без соли	2 чашки	1/2 чашки
Обезжиренный пресованный творог	2 чашки	1/2 чашки
Яйцо вареное		1
Соевое масло	1 ст. л.	1/2 ч. л.
Костная мука	1,5 ч. л.	1/2 ч. л.
Каменная соль	1/2 ч. л.	1/8 ч. л.

Данный рецепт для кормления собак обеспечивает примерно 1000 ккал, в том числе 27% калорий – из белков, 24% – из жиров и 49% – из углеводов. Рецепт для кошек обеспечивает примерно 300 ккал, причем 29% поступают от белка, 32% – от жиров, 39% – от углеводов. При необходимости количество белка может быть сокращено за счет увеличения потребления риса и уменьшения потребления творога, или увеличено заменой четверти чашки вареного риса одним вареным яйцом. Храните питание в холодильнике и разогревайте непосредственно перед кормлением животного. Ежедневно давайте ему поливитамины и минеральные добавки. При долговременных диетах рекомендуется использовать готовое промышленное питание для домашних животных.

с кормом или чрезмерным использованием диуретических препаратов для устранения асцита. С целью своевременного выявления гипокалиемии или нарушений кислотно-щелочного баланса необходимо постоянное наблюдение за больным животным. Кошки с идиопатическим липидозом печени могут быть особенно чувствительны к недостатку калия. Таким животным следует давать калиевые добавки (2–6 мЭкв на кошку в день п/о в виде глюконата калия), причем особенно это рекомендуется тем кошкам, которые проявляют нетолерантность к глюкозе или у них наблюдаются явные признаки гипокалиемии. Назначения цитрата калия следует избегать из-за его защелачивающих свойств, поскольку алкалоз способен усилить печеночную энцефалопатию.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ДИЕТОТЕРАПИИ

Для животных с заболеваниями печени в продаже имеется широкий выбор готовых промышленных кормов. Выбор подходящего корма зависит от специфических клинических симптомов. При необходимости можно прибегнуть к кормлению питанием, приготовленным в домашних условиях (см. таблицу 2), однако такая диета вряд ли сможет быть правильно сбалансированной по всем необходимым питательным веществам, потому ее не следует применять в течение длительного времени.

Некоторые фармацевтические препараты, используемые для лечения гепатобилиарных заболеваний, вызывают побочные эффекты, которые оказывают влияние на потребности в питании. Глюкокортикоиды, применяемые для лечения хронического прогрессирующего гепатита, способны вызывать или обострять асциты и язвы желудочно-кишечного тракта, печеночную энцефалопатию, а также нетолерантность к глюкозе. Колхицин, используемый при лечении фиброза, может вызывать тошноту, рвоту и геморрагическую диарею. Анорексия может возникать при лечении D-пеницилламином или другими препаратами, образующими хелатные соединения с медью, а чрезмерная доза лактулозы может вызывать диарею. Эти последствия следует учитывать при планировании курса лечения. Использование новой диеты в тот момент, когда животное испытывает тошноту, может вызвать рефлекторное отвращение к данному виду корма. В

Таблица 2. Основные указания для кормления через гастростомическую трубку кошек с идиопатическим липидозом печени

1. Для приготовления жидкой смеси вам необходимо высококачественное и сбалансированное питание для кошек, а также миксер, сито и вода. Влейте в содержимое одной банки консервов такое же количество воды и быстро смешайте в миксере в течение 30 секунд. Протрите смесь один раз через сито, а потом давайте ее кошке через гастростомическую трубку. Храните смесь в холодильнике. Эта доза, обеспечивающая ежедневное питание для неактивной кошки, содержит 20 г белка, 12 г жиров и 0,6 г калия.
2. Всегда проверяйте, правильно ли размещена и полностью ли раскрыта гастростомическая трубка, для чего сначала влейте через нее 4–6 мл стерильной воды. Если вода просачивается вокруг того места, где трубка вводится под кожу, производить кормление не следует.
3. Производите энтеральное кормление постепенно, начиная с 50% ежедневных энергетических потребностей, и делите это количество на 4–6 кормлений. Постепенно увеличивайте питательный рацион до 100% требуемого количества калорий, разделенных на 2–4 кормления в день.
4. Температура питательной смеси должна находиться в пределах комнатной температуры и температуры тела. Вводить питание нужно медленно. Во время кормления за животным нужно внимательно наблюдать и 10–15 минут после кормления следить за возможным возникновением у него тошноты или рвоты.
5. Кормление жидкими смесями должно продолжаться не более 1–2 недель. После этого перед каждым кормлением предлагайте кошке свежее вкусное питание. Как только кошка сама захочет съесть по крайней мере 50% требуемого количества калорий в течение трех последовательных дней, можно прекратить кормление через гастростомическую трубку, а саму трубку удалить.

идеальном варианте сначала необходимо стабилизировать состояние животного, а лишь потом приучать его к новому корму, который вы намереваетесь использовать достаточно долгое время.

Печеночная энцефалопатия

Чтобы уменьшить риск возникновения ПЭ у животных с заболеваниями печени, необходимо корректировать кислотно-щелочной баланс организма, а также поддерживать в норме вес тела. При нарушенной функции печени главную роль в процессе детоксикации организма от аммиака играет скелетная мускулатура. Для поддержания мышечной массы необходимы белки, поэтому их количество должно быть ограничено только в том количестве, которое будет не допускать развитие ПЭ. Использование лактулозы и пищевых добавок с легкоусвояемым протеином, источником которого служат немясные продукты, позволяет увеличить его потребление животными с энцефалопатией. Поэтому важнейшими источниками протеина для животных с подозрением на ПЭ являются растительные (например те, что получают из соевых бобов) и молочные белки, получаемые из казеина, творога и сыворотки. Следует регулярно контролировать белки сыворотки крови и при необходимости обеспечивать животное дополнительными добавками белка.

Часто рекомендуется кормить животное небольшими порциями несколько раз в день, чтобы сократить промежуток между кормлениями. Это улучшит усвояемость питательных веществ и уменьшит катаболизм у животных с циррозом печени. Кроме того, это способствует усилению аппетита у животных с частичной анорексией.

Важную роль играет и усвояемость корма. В нескольких исследованиях, задачей которых было «предотвратить» развитие ПЭ у собак с портосистемными шунтами, многие диетические корма обладали высокой усвояемостью. Диетическая клетчатка (растворимая) способствует подкислению содержимого толстого отдела кишечника и минимизирует абсорбцию аммиака. Готовые промышленные корма с высоким содержанием клетчатки содержат в основном нерастворимую слабоферментируемую клетчатку, которая едва ли является полезной. Лактулоза представляет собой неабсорбируемый углевод, который выступает в роли растворимой клетчатки и ферментируется в кишечнике. Лактулоза дозируется таким образом, чтобы достичь ежедневной двукратной дефекации с фекалиями мягкой консистенции.

Идиопатический липидоз печени (ИЛП) у кошек

Успешное лечение ИЛП зависит от обеспечения животного правильным питанием. Обычно предписывается кормление через питательную трубку, хотя можно попробовать и искусственные стимуляторы аппетита. Как правило, принудительное кормление противопоказано, поскольку это редко приводит к необходимым результатам. Зато кормление через трубку представляет собой эффективный, наименее стрессовый метод обеспечения поддерживающего питания. Если кошке нельзя безопасно провести анестезию для установки гастростомической трубки, нужно установить носопищеводную трубку и вводить жидкое энтеральное питание через нее до тех пор, пока состояние животного не стабилизируется.

Высококачественное, полностью сбалансированное питание для кошки с необходимым количеством питательных веществ можно довести до состояния жидкой кашицы и давать животному через гастростомическую трубку (см. таблицу 3). Если имеется ПЭ, то следует выявить и скорректировать нарушения кислотно-щелочного баланса, а также восполнить дефицит калия. До тех пор, пока энцефалопатия не устранена, необходимо придерживаться такой же диеты, содержащей ограниченное количество белка, которая предписывается животным с хронической почечной недостаточностью.

Литература

- Laflamme DP, Allen SW, Huber TL: Apparent dietary protein requirements of dogs with portosystemic shunt. *Am J Vet Res* 54:719, 1993. *Research in dogs with surgically created portosystemic shunts.*
- Levinson MJ: A practical approach to nutritional support in liver disease. *Gastroenterologist* 3:234, 1995. *A review of the human medical approach to nutrition in cirrhotic patients.*
- Marks SL, Rogers QR, Strombeck D: Nutritional support in hepatic disease. Part I. Metabolic alterations and nutritional considerations in dogs and cats. *Compendium* 16:971, 1994. *A review of metabolic alterations in canine and feline liver patients.*
- Michel KE: Nutritional management of liver disease. *Vet Clin North Am* 25:485, 1995. *A review of the nutritional management of canine and feline liver patients.*
- Rolfe DS, Twedt DC: Copper-associated hepatopathies in dogs. *Vet Clin North Am* 25:399, 1995. *Review of the pathogenesis and treatment for this condition.*
- Swart GR, Zillikens MC, van Vuune JK, et al: Effect of late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Br Med* 1299:1202, 1989. *A clinical trial showing benefit of frequent meals and bedtime snacks.*

Панкреатит у собак

Дэвид А. Уильямс

Йорг М. Штейнер

Панкреатит является весьма распространенным заболеванием как собак, так и людей, однако лечение животных является гораздо более сложной проблемой. Это связано с силой и непредсказуемостью развития данного заболевания, а также с тем фактом, что во многих случаях причина панкреатита остается неустановленной. Значительные различия в некрозах поджелудочной железы вообще и степени соматических поражений в частности очень затрудняют исследования эффективности новых терапевтических средств. Впрочем, несмотря на эти ограничения, успешное лечение многих животных может основываться на уже имеющихся знаниях патофизиологии панкреатита и клиническом опыте ветеринарного врача.

Классификация панкреатитов, встречаемых в гуманной медицине, не так давно была модернизирована, и мы вынуждены пользоваться именно ею, поскольку в ветеринарной медицине общепринятая классификация отсутствует. Итак, острый панкреатит — это острое воспалительное состояние поджелудочной железы, которое после устранения вызвавшей его причины оказывается полностью обратимым. В образцах биопсии, взятых из поджелудочной железы, нет никаких признаков фиброза. Напротив, хронический панкреатит является продолжительным воспалением ткани поджелудочной железы, что вызвано необратимыми гистопатологическими изменениями, важнейшими из которых являются фиброз и сокращение ацинарной клеточной массы. Как острый, так и хронический панкреатит может протекать в умеренной или выраженной форме. Модернизированная классификация также описывает такие осложнения, возникающие в результате панкреатита, как инфицированный некроз и псевдокистоз. На основании этой классификации данная статья сначала излагает способы лечения выраженного панкреатита, затем способы лечения умеренного панкреатита и, наконец, способы лечения возникших осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕАТИТА СИЛЬНОЙ СТЕПЕНИ

Панкреатит сильной степени выраженности характеризуется обширным некрозом ткани поджелудочной железы и множественными поражениями органов (можно даже сказать — органической недостаточностью), что приводит к малоутешительным прогнозам. Такой вид панкреатита может возникать у животных с острыми заболеваниями или как обострение хронического панкреатита.

Устранение причины

К сожалению, во многих случаях причина панкреатита у собак остается неизвестной. Тем не менее следует предпринять все возможное для ее выявления и устранения. В настоящее время уже установлены некоторые причины и факторы риска развития панкреатита у собак.

Питание

Существует множество мало достоверных фактов и лишь небольшое число научных данных, свидетельствующих

о том, что жирная пища способна спровоцировать панкреатит. Это может быть следствием гиперлипотеинемии и гипертриглицеридемии — то есть тех факторов, которые способствуют развитию панкреатита как у собак, так и у людей. Поэтому, вне зависимости от способов лечения, настоятельно рекомендуется диета с низким содержанием жиров.

Токсины и лекарственные препараты

Препараты, способные гиперстимулировать секрецию поджелудочной железы или же, напротив, блокировать ее механизмы, могли вызывать панкреатит у лабораторных животных. Ингибиторы холинэстеразы и агонисты холинорецепторов (например, бетанехол) также могут вызывать спонтанный панкреатит. В отношении животных с подозреваемым панкреатитом следует исключать возможный контакт с органофосфатами и не допускать дальнейшего с ними соприкосновения. Лишь немногие причинно-следственные отношения между препаратами и возникновением панкреатита были продемонстрированы на людях и собаках, поскольку повторное испытание спорного препарата не может быть оправдано по этическим причинам. К числу препаратов, которые могут быть причиной развития панкреатита у людей и которые используются в ветеринарной медицине, относятся тиазидные диуретики, фуросемид, эстрогены, азатиоприн, L-аспарагиназа, сульфонамиды, тетрациклин, метронидазол, циметидин, ранитидин, ацетаминофен, прокаиамид и нитрофурантоин. Кортикостероидные препараты не вызывают панкреатита, хотя и увеличивают активность сывороточной липазы (но уменьшают активность сывороточной амилазы) у собак. Поскольку успешность применения кортикостероидов для лечения панкреатита не доказана и может повредить больным с сильным панкреатитом. Авторы данной статьи не рекомендуют использовать кортикостероиды, за исключением случаев лечения сильного шока.

Травмы и гипоперфузия

Иногда сообщается о возникновении панкреатита как следствия травм, полученных в результате несчастных случаев или хирургических операций. Однако данные гуманной медицины и экспериментальные факты позволяют предположить, что гипоперфузия данной железы является следствием не столько ее травмы, сколько гипотензивного состояния — например, такого, которое возникает во время анестезии.

Другие причины

У некоторых видов животных причиной панкреатита может стать гиперкальциемия, которая достаточно успешно поддается соответствующему лечению. Кроме того, панкреатит может возникать на фоне неопластической инфильтрации, вызванной аденокарциномой поджелудочной железы.

Поддерживающее лечение

Основным способом лечения панкреатита является активная инфузионная терапия, скорректированная в зависимости от индивидуальных особенностей организма животного. Количество инфузионной жидкости зависит от степени дегидратации, объема жидкости, теряемой с рвотой и диареей, а также необходимой поддерживающей дневной нормы. Особое внимание следует уделять поддержанию концентрации калия сыворотки крови, поскольку у больных животных с панкреатитом, сопровождаемым анорексией и рвотой, существует тенденция к гипокалиемии. Часто отмечается гипокальциемия, однако она, как правило, бывает слабой степени выраженности, поэтому кальциевые добавки следует давать лишь тем животным, у которых клинические симптомы сопровождаются снижением уровня кальция сыворотки крови ниже 6,5 мг/дл. У собак с панкреатитом часто нарушается кислотно-щелочной баланс. Поскольку в результате этого может развиваться ацидемия или (реже) алкалемия, не следует пытаться скорректировать это нарушение вслепую. Сначала необходимо измерить pH крови, концентрацию Pco_2 и бикарбоната.

Поддержание метаболизма

Правило «ничего не давать перорально» все еще остается общей практикой, как при лечении больных панкреатитом людей, так и при лечении животных. Эта рекомендация является особенно строгой для животных с приступами рвоты. Однако важность этого правила так и не получила строго научного подтверждения. Авторы данной статьи советуют держать животное на голодной диете и не давать воды в течение 2–4 дней после постановки диагноза. При прекращении рвоты можно давать небольшое количество воды несколько раз в день. Если рвота не возвращается, можно начинать кормление небольшим количеством питания с низким содержанием жиров и средним уровнем белков (рис, макароны, овощи или готовые промышленные корма). Если же рвота не прекращается, голодная диета и воздержание от воды продолжается более 4 дней, то следует оценить состояние животного, чтобы решить – не пора ли прибегнуть к иным способам кормления. Для этого, как правило, используют энтеростомическую питательную трубку, обеспечивающую минимально необходимую экзокринную стимуляцию секреции поджелудочной железы при подобном способе кормления. При этом неизвестно – является ли слабая или умеренная стимуляция абсолютно безвредной и действительно ли она так эффективна. Альтернативой считается полностью парентеральное питание, однако оно может приводить к другим осложнениям, а потому должно быть применено только животным с сильной, упорной рвотой. Авторы выяснили, что питание через гастростомическую трубку необходимо тем животным, у которых нет рвоты, но они все равно отказываются от еды.

Симптоматическое лечение

Анальгезирующие препараты

Некоторые собаки с панкреатитом явно испытывают сильные абдоминальные боли. Таким животным следует назначать анальгетики, например гидрохлорид меperидина (Демерол) в дозе 5–10 мг/кг каждые 2–4 часа в/м или п/к, либо тартрат буторфанола (Торбутрол) в дозе 0,2–0,4 мг/кг каждые 6 часов п/к.

Противорвотные препараты

В большинстве случаев необходимо назначение противорвотных препаратов. Поскольку исчезновение рвоты является одним из симптомов выздоровления и возвращения к нормальному кормлению, такие средства применяются лишь в тех случаях, когда рвота возникает слишком часто и становится упорной. При использовании транквилизатора фенотиазина, который может оказать неблагоприятное действие в виде гипотензии, следует соблюдать осторожность. Вначале следует попробовать метоклопрамида гидрохлорид (Реглан) в дозе 0,2–0,4 мг/кг каждые 6–8 часов в/м или п/к.

Другие симптоматические методы

Высвобождение трипсина и других пищеварительных протеаз и фосфолипаз может привести к многочисленным системным нарушениям – таким как отек легких, респираторная недостаточность, сердечная аритмия, гипотензия, острая почечная недостаточность, центральные неврологические нарушения, диссеминированная внутрисосудистая коагуляция и проч. Все эти потенциально опасные для жизни состояния являются неблагоприятными прогностическими признаками, которые должны подвергаться активному лечению в момент своего появления.

Лечение плазмой

α_2 -макроглобулин очищает плазму от активированных протеаз, однако при сильном панкреатите его запас быстро истощается. Это приводит к возобновлению активности протеаз, что может вызвать острую диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию, гипотензивный шок и гибель. Свежзамороженная плазма не только восполняет запасы α_2 -макроглобулина, но также снабжает организм альбумином, который оказывает несколько благоприятных эффектов, в частности поддерживает плазменное онкотическое давление. Поэтому при отсутствии специфических противопоказаний авторы рекомендуют продолжать ежедневное лечение свежзамороженной плазмой (50–250 мл) до тех пор, пока состояние животного не улучшится.

Антибиотикотерапия

Нет доказательств необходимости применения антибиотиков для собак с панкреатитом, а отсутствие сообщений о септических осложнениях панкреатита говорит о мало-перспективности этой терапии. Хотя такие осложнения являются основной причиной смерти людей спустя несколько недель после возникновения панкреатита, подобных явлений у собак не наблюдается. Неправильное применение антибиотиков может увеличить вероятность возникновения устойчивых к ним инфекций, поэтому авторы советуют от него воздержаться. Если предполагается инфекционные осложнения, то перед началом лечения антибиотиками широкого спектра действия следует провести установление вида патологического микроорганизма. Энрофлоксацин (Байтрил) в дозе 2,5 мг/кг каждые 12 часов в/м является эффективным антибиотиком, который хорошо проникает в поджелудочную железу собаки.

Другие методы лечения

Противовоспалительные препараты

Не существует доказательств необходимости применения кортикостероидов или нестероидных противовоспа-

лительных препаратов при лечении панкреатита у собак. Следовательно, кортикостероиды не следует исключать в качестве возможной причины панкреатита. Применять их следует лишь в случаях сильного шока и в течение короткого периода времени, причем вместе с другими активными поддерживающими мерами. Недавние исследования, проведенные в гуманной медицине, показали, что весьма многообещающими являются антагонисты медиаторов воспаления, например лексипафент – антагонист факторов, активирующих тромбоциты.

Ингибиторы протеазы

Ценность таких ингибиторов протеазы, как аprotинин (Трасилол), для лечения панкреатита у собак подтверждена экспериментальными исследованиями. Клинические испытания, проводимые в гуманной медицине, привели к разочаровывающим результатам, что можно объяснить эффективностью данного препарата лишь для лечения собак. Сами авторы не используют аprotинин из-за его высокой стоимости, однако экспериментальные данные подтвердили полезность дозы в 250 мг ($1,5 \times 10^6$ калликреин-ингибирующая единица [КИЕ]) путем интраперитонеального введения каждые 6–8 часов. Некоторые ветеринарные источники сообщают об использовании 5000 КИЕ/кг в/в каждые 6 часов, однако интраперитонеальное введение предпочтительнее. Другие ингибиторы протеазы, например синтетические препараты габексат мезилата и нафамостат мезилата, также подтвердили свою эффективность для лечения экспериментально вызванного панкреатита у собак, однако их не просто приобрести для клинического использования.

Селен

Согласно недавнему отчету, наблюдалось лишь три случая фатального исхода (18%) при лечении 17 собак с помощью обычной поддерживающей терапии и добавок селена (0,1 мг/кг каждые 24 часа с помощью в/в вливания, что равноценно 0,3 мг/кг селеновой кислоты или селенита натрия). В контрольной группе из 13 собак, не получавших селена, таких исходов было 7 (54%). Этих данных недостаточно, тем более что ретроспективный контроль не может быть использован при активной терапии, однако лечение селеном заслуживает дальнейших исследований и клинических испытаний. Насколько известно авторам, единственным инъекционным препаратом селена, доступным в Соединенных Штатах, является селеновая кислота в концентрации 40 мкг/мл, которая производится многими фармацевтическими компаниями.

Смешанные лечебные стратегии

При лечении панкреатита у собак или у людей были испытаны и многие другие лечебные стратегии. Такие антисекреторные вещества, как антихолинэргетики, кальцитонин и глюкагон, не дали никакого положительного эффекта. Откачивание желудочной кислоты через назогастральный зонд и подавление ее секреции тоже показали свою неэффективность. Соматостатин в определенной степени уменьшает осложнения у людей, однако о его применении в ветеринарной медицине пока не сообщалось. Перитонеальный лаваж оказывается полезным тем немногочисленным пациентам, у которых наблюдается выраженное скопление жидкости в брюш-

ной полости, поскольку при этом удаляется значительное количество активных ферментов поджелудочной железы, что уменьшает нагрузку на ингибиторы протеазы плазмы крови.

ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕАТИТА СЛАБОЙ СТЕПЕНИ

Панкреатит слабой степени выраженности, вызывающий минимальные некротические поражения в поджелудочной железе и умеренные системные нарушения, обычно поддается полному излечению. У многих животных это происходит спонтанно, без применения лекарственных средств через несколько дней умеренного угнетения и анорексии. Однако у других животных возникают многократная рвота, дискомфорт в брюшной полости и угнетение, что свидетельствует либо о рецидивирующем-остром, либо о хроническом панкреатите. В конечном итоге у них может возникнуть сахарный диабет или, если разрушению подверглась значительная часть поджелудочной железы, ее экзокринная недостаточность. Хотя лечение двух этих состояний хорошо документально описано, к сожалению, недостаточно известно о лечении хронического панкреатита слабой степени и предотвращении его прогрессирования в конечную стадию. Что касается острого панкреатита, то при первой возможности следует идентифицировать и устранить вызвавшую его причину. Следует помнить, что у цвергшнауцеров часто обнаруживается гипертриглицеридемия или хронический панкреатит, или то и другое вместе. Если концентрация триглицеридов в сыворотке крови возрастает, то следует перевести животное на диету с пониженным содержанием жиров. Одной из важнейших проблем у людей с хроническим панкреатитом являются хронические боли в брюшной полости, а потому вполне вероятно их появление у некоторых собак. В этом случае животному следует 1–2 месяца при кормлении 3 раза в день давать 0,5–2 чайных ложки сухого панкреатического экстракта (Виоказ или Панкреозим). Хотя у таких животных не наблюдается экзокринной недостаточности поджелудочной железы, а потому для переваривания пищи им не требуются дополнительные ферменты, ответная реакция на действие пищеварительных протеаз в полости пищеварительного канала уменьшает силу секреции поджелудочной железы и, возможно, снижает вызванный панкреатитом дискомфорт.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАНКРЕАТИТА

К осложнениям при панкреатите относятся: острое скопление жидкости вокруг воспаленной поджелудочной железы (ранее известное как флегмона поджелудочной железы), инфицированный некроз, псевдокиста или абсцесс поджелудочной железы.

Острое скопление жидкости

Острое скопление небольшого количества жидкости в области поджелудочной железы является очень распространенным явлением при панкреатите у собак. Все еще ведутся споры по поводу того, полезен ли дренаж большого количества жидкости, которая находится в перипанкреатической области и какое-то время является стерильной. Если есть подозрения на инфекционные осложнения, то можно попытаться аспирировать эту жидкость иглой для проведения бактериального культивирования.

Инфицированный некроз

Некоторые авторы считают инфицированный некроз у людей верным признаком необходимости хирургического вмешательства в виде удаления некротической ткани, обильного промывания области поджелудочной железы и дренажа данной области вместе с активным лечением антибиотиками. Однако авторам неизвестны какие-либо сообщения об инфицированном некрозе у собак, а потому остается сделать предположение, что такие случаи являются крайне редкими. Но в будущем взятие аспирационной иглой образца для биопсии под контролем ультразвука может доказать обратное.

Псевдокиста поджелудочной железы

Псевдокиста представляет собой скопление стерильного панкреатического сока, окруженного фиброзной или грануляционной тканью. В гуманной медицине проводят хирургическое лечение, к которому прибегают лишь тогда, когда она увеличивается в размерах или по крайней мере не уменьшается. К подобному методу успешно прибегают и для лечения собак.

Абсцесс поджелудочной железы

Абсцесс поджелудочной железы представляет собой скопление гноя, вызванное небольшим или непанкреатическим некрозом, которое, как правило, находится рядом с поджелудочной железой. Этой гной может быть стерильным или инфицированным. Данный абсцесс считается осложнением у людей и собак, хотя сообщения об инфицированном абсцессе поджелудочной железы у собак встречаются достаточно редко. Средствами лечения как для людей, так и для собак являются хирургическое

удаление абсцесса, обильное промывание, дренаж и активная антибиотикотерапия.

Литература

- Banks PA: Medical management of acute pancreatitis and complications. In: Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, et al, eds: *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993, p 593. *Comprehensive review of the treatment of acute pancreatitis in humans.*
- Bradley EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 128:586, 1993. *Summary of the classification system for pancreatitis in humans agreed on at an international symposium.*
- Kraft W, Kaimaz A, Kirsch M, et al: Behandlung akuter Pankreatiden des Hundes mit Selen. *Kleintierpraxis* 40:35, 1995. *Study (written in German) reporting beneficial effects of selenium in the treatment of dogs with severe pancreatitis.*
- Salisbury SK, Lantz GC, Nelson RW, et al: Pancreatic abscess in dogs: Six cases (1978-1986). *J Am Vet Med Assoc* 193:1104, 1988. *Case reports of six dogs with pancreatic abscess.*
- Simpson KW: Current concepts of the pathogenesis and pathophysiology of acute pancreatitis in the dog and cat. *Comp Cont Ed Pract Vet* 15:247, 1993. *Brief review of the etiology and pathophysiology of pancreatitis in dogs and cats.*
- Steer ML, Waxman I, Freedman S: Medical progress: Chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 332:1482, 1995. *Review of classification, etiology, diagnosis, and treatment of chronic pancreatitis in humans.*
- Steinberg W, Tenner S: Medical progress: Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 330:1198, 1994. *Review of the epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of acute pancreatitis in human patients, summarizing many studies of novel therapeutic measures.*
- Williams DA: The pancreas. In: Strombeck DR, Guilford WG, Center SA, et al, eds: *Small Animal Gastroenterology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 381. *Comprehensive discussion of exocrine pancreatic disease in the dog and cat.*

Экзокринные заболевания поджелудочной железы у кошек

ЙОРГ М. ШТЕЙНЕР
ДЭВИД А. УИЛЬЯМС

Степень распространенности экзокринных заболеваний поджелудочной железы у кошек традиционно считалась низкой. Однако недавнее ретроспективное исследование некропсийных данных обнаружило, что в 1,3% из 6504 образцов поджелудочных желез кошек обнаружены значительные патологические поражения. Напротив, из 180 648 кошек, введенных в ветеринарно-медицинскую базу данных университета Пардью на протяжении 10 лет, только у 1027 (0,57%) отмечались экзокринные заболевания поджелудочной железы. Отсюда можно сделать вывод о том, что хотя у кошек это заболевание встречается достаточно часто, в большинстве случаев оно оказывается в стороне от клинического диагностирования.

ПАНКРЕАТИТ

Классификация

В гуманной медицине была создана достаточно простая классификация панкреатитов. Поскольку подобная классификация в ветеринарии отсутствует, авторам придется прибегать к помощи уже имеющейся. Итак, острый панкреатит – это воспалительное состояние поджелудочной железы, которое является полностью обратимым после устранения вызвавшей его причины. Напротив, хронический панкреатит характеризуется необратимыми гистопатологическими изменениями в экзокринной ткани поджелудочной железы, которые чаще всего проявляются в виде фиброзов и атрофии. Обе формы панкреатита

могут быть слабой или сильной степени выраженности. Нарушения слабой степени приводят к незначительному некрозу ткани или некроза не возникает как не возникает, и системных признаков поражения, при этом случаи выздоровления наблюдаются достаточно часто. Нарушения сильной степени приводят к обширному некрозу ткани поджелудочной железы и многочисленным поражениям органов, что часто указывает на неблагоприятный прогноз.

Этиология и патогенез

Многочисленные исследования экспериментально вызванного панкреатита у кошек и других животных привели к созданию общепринятой гипотезы о том, что панкреатические ацинусы одинаково реагируют на самые разнообразные неблагоприятные раздражители. Первоначальное снижение секреции ферментов следует за образованием патологических цитоплазматических вакуолей, в которых содержатся гранулы лизосом и зимогенов. Это приводит к несоответствующей внутриклеточной активации трипсина, а затем и других пищеварительных зимогенов. Их активизация провоцирует локальные последствия: воспаление, кровотечение, некроз ацинусов и перипанкреатический жировой некроз. Пищеварительные ферменты поступают в кровь, что может вызвать различные системные эффекты, включая воспаление, расширение сосудов, ведущее к гипотензии, отек легких, диссеминированную внутрисосудистую коагуляцию, нарушение функции центральной нервной системы, респираторную недостаточность и многочисленные поражения органов.

Спровоцировать развитие панкреатита у кошек способны серьезные заболевания и факторы риска. Сообщается также о травматическом панкреатите, возникающем в результате несчастных случаев или падений с большой высоты, и инфекционном панкреатите, который чаще всего вызывается инвазией *Toxoplasma gondii*, а иногда и *Amphimerus pseudofelineus*. Встречаются не слишком достоверные свидетельства того, что панкреатит может быть спровоцирован парвовирусной инфекцией котят, а также герпесвирусом-1 и инфекционным вирусом перитонита кошек. Есть данные о двух случаях, вызванных местным применением фентаниона – фосфоорганическим ингибитором холинэстеразы. Кроме него, панкреатит у людей и собак вызывается и многими другими препаратами (см. предыдущую статью), в том числе азатиоприном, хлоротиазидом, гидрохлоротиазидом, эстрогенами, фуросемидом, тетрациклином, сульфанамидам, L-аспарагиназой, 6-меркаптопурином, метилдофой, пентамидином, нитрофурантоином, дидакснинозином, вальпроевой кислотой и прокаинамидом. Однако о случаях вызывания этими веществами панкреатита у кошек не сообщалось. У кошек с панкреатитом могут одновременно наблюдаться холангит и холангиогепатит, однако нет доказательств того, что именно они способны быть причиной данного заболевания. Более 90% случаев панкреатита у кошек являются идиопатическими.

Клиническая картина и диагноз

Клинические симптомы у больных панкреатитом кошек являются неспецифическими. В недавнем исследовании

40 кошек с панкреатитом сильной степени летаргия наблюдалась в 100% случаев, анорексия – в 97%, дегидратация – в 92%, гипотермия – в 68%, рвота – в 35%, абдоминальные боли – в 25%, пальпируемое новообразование в брюшной полости – 23%, одышка – в 20%, атаксия – в 15% и диарея – в 15% случаев. Особенно примечательным является сравнительно небольшое количество случаев рвоты и абдоминальных болей, поскольку именно они являются наиболее распространенными клиническими симптомами панкреатита у собак и людей. Кроме того, у кошек наблюдались такие клинические симптомы, как полифагия, констипация, лихорадка, желтушность, полиурия, полидипсия и адипсия. Нередко панкреатит сопровождался липидозом печени, воспалительным заболеванием кишечника, интерстициальным нефритом, сахарным диабетом и холангиогепатитом.

Развернутый клинический и биохимический анализы крови зачастую выявляют лишь слабые и неспецифические изменения. Сывороточная активность липазы и амилазы в большинстве случаев находится в пределах нормы. В некоторых случаях на рентгеновских снимках видно ослабление контрастности краниального отдела брюшной полости, а также смещение двенадцатиперстной кишки латерально и дорсально, желудка влево, а ободочной кишки – каудально. Для постановки диагноза очень помогает ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Среди наблюдаемых изменений стоит отметить отечность поджелудочной железы, ее гиперэхогенность, скопление жидкости вокруг нее и, что встречается редко, присутствие новообразований в области поджелудочной железы. Компьютерная томография брюшной полости является обычной процедурой при обследовании людей с подозрением на панкреатит, и хотя это может быть весьма полезно для диагностики панкреатита у кошек, в настоящее время этот метод используется весьма редко.

В лаборатории авторов с целью диагностики панкреатита кошек проводились испытания радиоиммунного анализа для измерения сывороточной трипсиноподобной иммунореактивности. Первоначальные данные позволили предположить, что у большинства заболевших панкреатитом кошек эта иммунореактивность повышается. В будущем для диагностики может оказаться полезен анализ трипсиноген-активационного пептида и трипсин- α_1 -протеазного ингибиторного комплекса.

Окончательный диагноз можно поставить на основании биопсии поджелудочной железы при диагностической лапаротомии или лапароскопии. Хотя сама по себе биопсия является вполне безопасной, подобная процедура стоит дорого и, кроме того, может быть противопоказана некоторым животным ввиду высокой степени риска, вызванного анестезией.

Лечение

Поддерживающая терапия

Необходимо устранить главную причину возникновения панкреатита, если это возможно. Следует приостановить применение не слишком необходимых препаратов, особенно тех, которые могут вызывать панкреатит. Основным поддерживающим методом является активная инфузионная терапия. Кроме того, необходимо как можно скорее скорректировать водный, электролитный и кислотно-щелочной баланс.

Питание

Традиционные рекомендации для любого животного с панкреатитом состоят в том, что в течение 3–4 дней ничего пероральным путем вводить не следует. Это вполне оправдано для животных, у которых панкреатит сопровождается рвотой, однако является весьма спорным вопросом для тех, у кого рвоты не наблюдается. Данная проблема осложняется тем обстоятельством, что у кошек с панкреатитом зачастую присутствует липидоз печени. Авторы полагают, что доказанная польза кормления кошек с липидозом печени перевешивает рекомендацию не давать животному корма. Предпочтительным способом кормления является энтеростомическая питательная трубка. Однако во многих случаях установка ее является трудно выполнимой, поэтому следует воспользоваться гастростомической или даже назогастральной трубкой — конечно, если у животного нет рвоты. Если же у кошки присутствует рвота и у нее нет признаков сопутствующего липидоза печени, то в течение 3–4 дней ей ничего не следует давать пероральным путем. По прошествии этого срока можно начинать постепенно давать воду, а затем переводить животное на корма с высоким содержанием углеводов и низким содержанием жиров небольшими порциями (например, Purina CNM OM-formula или Hill's feline i/d). Подобная диета подходит и для кормления через трубку, как это показано в таблице 1.

Анальгетические препараты

Хотя у кошек при панкреатите абдоминальная боль встречается не слишком часто, следует внимательно следить за тем, не испытывает ли животное какого-либо дискомфорта. Если это так, тогда необходимо назначить анальгетические препараты. Меперидин (Демерол) в дозе 1–2 мг/кг каждые 2–4 часа можно вводить в/м или п/к. Можно также воспользоваться тартратом буторфанолола (Торбутрол или Торбужесик) в дозе 0,2–0,4 мг/кг каждые 6 часов п/к.

Лечение плевмоз

Исследования, проведенные на собаках, позволяют предположить, что при истощении запасов α_2 -макроглобулина — одного из протеинов, очищающих сыворотку от активированной протеазы, — быстро наступает гибель животного. Свежзамороженная плазма (СЗП) или свежая цельная кровь содержат не только α_2 -макроглобулины, но и альбумины, которые очень полезны животным с панкреатитом. К сожалению, клинические испытания, проведенные в гуманной медицине, не выявили полезного эффекта плазмы. Но исходя из собственного опыта авторов и не слишком достоверных сообщений о пользе СЗП для больных панкреатитом собак, для лечения кошек при панкреатите сильной степени можно порекомендовать как СЗП, так и свежую цельную кровь.

Антибиотикотерапия

Привычная рекомендация использовать антибиотики для лечения кошек с панкреатитом ни на чем не основана. Хотя в некоторых не так давно опубликованных статьях высказывается предположение о сокращении количества смертности среди людей при раннем применении антибиотиков, внимательное изучение этих данных позволяет обнаружить, что лечение антибиотиками помога-

Таблица 1. Диета с низким содержанием жиров для кошек с панкреатитом

Витал (Росс)	1 упаковка
Промод (Росс)	2 ст. ложки
Аргинин *	500 мг
Таурин *	500 мг
Холин *+	350 мг
Жидкая добавка витамина В	1–2 мл

Разведите Витал 335 мл воды (чтобы предотвратить чрезмерную гиперосмолярность) и добавьте остальные ингредиенты. Полученный раствор будет содержать 0,87 ккал/мл. Данная питательная смесь все еще является гиперосмолярной, поэтому у животных может развиваться диарея.

* Продается в магазинах здорового питания.

+ Необязательно давать кошкам с сопутствующим липидозом печени.

ло лишь очень небольшому количеству пациентов — тем, у кого были инфекционные осложнения. Судя по результатам некропсии, инфекционные осложнения у кошек встречаются очень редко, поэтому авторы не рекомендуют использовать антибиотики, за исключением тех случаев, когда точно известна причина инфекционного осложнения.

Противовоспалительные препараты

Данные по поводу применения противовоспалительных средств для лечения кошек с панкреатитом сильной степени отсутствуют. Никакой пользы они не принесли и больным людям. Поэтому при лечении кошек с панкреатитом сильной степени кортикостероиды следует использовать лишь в случае вторичного сердечно-сосудистого шока. Тем не менее, их можно применять для лечения воспалительного заболевания кишечника и сопутствующего хронического панкреатита слабой степени выраженности, поскольку эти препараты, по-видимому, не оказывают неблагоприятного воздействия при таких патологиях.

Допамин

Допамин подтвердил свою эффективность при лечении кошек с экспериментально вызванным панкреатитом, но лишь в том случае, когда его применяли в течение первых 12 часов после начала заболевания. Кроме того, при лечении допамином пациентов с сердечной аритмией следует соблюдать осторожность. А поскольку он также способен вызывать тошноту, рвоту и судороги, его не рекомендуется использовать в качестве общепринятого средства лечения панкреатита у кошек.

Другие лечебные методы

Такие методы, как прием ингибиторов трипсина (например, трасилола), антацидов, антисекреторных веществ (в том числе антихолинэргических препаратов, кальцитонина, глюкагона, соматостатина), селена, а также промывание перитонеальной полости, использовались при лечении больных панкреатитом людей (см. предыдущую статью). Но ни один из них, за исключением приема селена, не продемонстрировал своей эффективности, а потому их следует избегать. Кстати, польза селена была обнаружена и при лечении кошек.

Следует помнить, что у многих кошек наблюдается умеренная форма хронического панкреатита. Зачастую встречаются и сопутствующие заболевания, например,

воспалительное заболевание кишечника. О лечении таких животных мало что известно, поэтому оно нередко ограничивается лечением сопутствующих заболеваний и внимательным наблюдением за протеканием панкреатита.

Прогноз

Прогноз для кошек с панкреатитом сильной степени напрямую зависит от выраженности заболевания, распространенности некроза ткани поджелудочной железы, наличия системных и панкреатитных осложнений, продолжительности данного состояния и наличия сопутствующих заболеваний.

ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) является синдромом, вызванным недостаточной секрецией пищеварительных ферментов экзокринным отделом поджелудочной железы, что приводит к недостаточной активности этих ферментов в просвете тонкого отдела кишечника.

Этиология и патогенез

У кошек, как и у людей, самой распространенной причиной ЭНПЖ является хронический панкреатит. Другими причинами являются инвазия *Eurytrema procyonis* и идиопатическая атрофия ацинусов. После возникновения клинических симптомов основные функциональные способности экзокринного отдела поджелудочной железы утрачиваются. Отсутствие пищеварительных ферментов в двенадцатиперстной кишке приводит к плохому перевариванию пищи. Кроме того, возникают проблемы с транспортными механизмами слизистой оболочки кишечника. Все эти изменения приводят к образованию обильного мягкого стула, стеаторее и потере массы тела. Пониженная усвояемость жиров может привести к дефициту жирорастворимых витаминов.

Клиническая картина и диагноз

У кошек с ЭНПЖ наблюдаются хроническая полифагия, диарея и потеря массы тела. Высокое содержание жиров в фекалиях может привести к ухудшению внешнего вида шерстного покрова (жирный волос), особенно в области промежности и хвоста. При этом клинический и биохимический анализы крови и анализ мочи почти всегда находятся в пределах нормы. В большинстве случаев рентгенографическое и ультразвуковое исследования брюшной полости не выявляют каких-либо отклонений. Самым надежным тестом для диагностики ЭНПЖ у кошек является радиоиммуноанализ для измерения сывороточной трипсиноподобной иммунореактивности. Контрольная шкала составляет от 17 до 49 мкг/л, а при наличии ЭНПЖ показатель составляет 8 мкг/л или меньше. В организме кошек с ЭНПЖ обычно истощены запасы кобаламина и, что встречается реже, фолата. Поэтому при подозрении на ЭНПЖ следует определить уровень кобаламина и фолата в сыворотке крови.

Лечение

Добавки ферментов поджелудочной железы

Как и при лечении собак, добавки ферментов поджелудочной железы являются основным средством лечения

кошек с ЭНПЖ. Для этого может использоваться сухой порошковый экстракт бычьей или свиной поджелудочной железы. Сначала 1 чайная ложка смешивается с кормом и применяется 2 раза в день (Виюказ или Панкрезим). Если кошка отказывается есть эту смесь, то сухой препарат можно поместить в желатиновую капсулу или предложить животному сырую говяжью или свиную поджелудочную железу. Вначале при каждом кормлении дается 30–90 г нарезанной сырой поджелудочной железы (она может долго храниться в замороженном виде без потери ферментной активности). Если же кошка отказывается и от этого, следует приготовить жидкую добавку на рыбной основе – большинство кошек это съедает с удовольствием. Таблеток, капсул и других подобных средств следует избегать. Предварительное выдерживание в термостате корма с ферментами поджелудочной железы, добавление солей желчи или применение сопутствующей антацидной терапии необязательны. После устранения клинических симптомов дозу панкреатического экстракта можно постепенно снижать до минимально эффективной. Последняя варьируется в зависимости от индивидуальных особенностей кошки и вида добавок.

Некоторые нюансы диетотерапии

К сожалению, ферментные добавки не в состоянии нормализовать усвоение жиров. Дело в том, что некоторые из содержащихся в них липаз необратимо денатурируются низким уровнем pH в желудке кошки. Корм с низким содержанием жиров в дальнейшем лишает животное незаменимых жирных кислот и жирорастворимых витаминов, потому его применения следует избегать. Поскольку некоторые виды пищевой клетчатки способны влиять на активность ферментов поджелудочной железы, кормов с высоким содержанием клетчатки также следует избегать. Для кошек с ЭНПЖ необходима специальная, высококачественная поддерживающая диета.

Витаминные добавки

В большинстве случаев ЭНПЖ сопровождается дефицитом кобаламина. Некоторые кошки плохо отвечают на лечение с добавлением ферментов, до тех пор пока к ним не добавят кобаламин. Вначале следует 1 раз в неделю подкожно вводить 100–250 мкг кобаламина (инъекция цианокобаламина), а через 2 месяца измерить его сывороточную концентрацию. Если уровень восстановился до нормы, тогда инъекции следует выполнять 1 раз в месяц, затем 1 раз в два месяца и наконец 1 раз в полгода. При этом следует ежегодно измерять концентрацию кобаламина и фолата в сыворотке крови.

Лечение сопутствующих заболеваний

Недостаток жирорастворимых витаминов встречается нечасто, однако его следует учитывать в качестве возможного осложнения. Особенно может угрожать жизни недостаток витамина К. Некоторые кошки с ЭНПЖ неадекватно реагируют на добавки ферментов с кобаламином. У большинства из них присутствует воспалительное заболевание кишечника, которое является свидетельством уменьшения концентрации сывороточного фолата. Наконец, у некоторых кошек развивается сахарный диабет, также требующий лечения.

Прогноз

В большинстве случаев ЭНПЖ вызывает необратимое разрушение ацинусов поджелудочной железы, поэтому полное выздоровление маловероятно. Однако при соответствующем лечении и наблюдении такие животные обычно быстро набирают вес, у них нормализуется стул, и они могут жить дальше полноценной жизнью.

ЭКЗОКРИННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аденомы поджелудочной железы представляют собой доброкачественные опухоли экзокринного отдела поджелудочной железы. Аденокарцинома поджелудочной железы является самым распространенным злокачественным новообразованием данного отдела у кошек. Кроме того, сообщалось о нескольких случаях веретенообразной клеточной саркомы и лимфосаркомы.

Патогенез

Аденомы поджелудочной железы обычно обладают субклиническим течением, однако могут стать причиной развития клинических симптомов вследствие смещения органов брюшной полости. Помимо этого, такие аденомы могут приводить к обструкции протока поджелудочной железы, атрофии ацинусов, а также опухолевому некрозу, за которым следуют клинические симптомы панкреатита и те клинические симптомы, которые вызываются неправильным функционированием других органов в результате метастазирования.

Клинические симптомы и диагностика

Клинические признаки экзокринных новообразований поджелудочной железы у кошек не являются специфичными. При изучении 58 случаев самыми распространенными клиническими симптомами были анорексия (46%), потеря массы тела (37%), летаргия (28%), рвота (23%), желтушность (14%), констипация (9%) и диарея (3%). Среди других клинических симптомов отмечались полиурия, стеаторея, лихорадка, дегидратация и вздутие краниальной области брюшной полости. Кроме того, могут наблюдаться симптомы, связанные с метастазированием, — одышка, хромота, костная боль или алопеция.

Обычные анализы крови, как правило, не дают никаких результатов. Лишь в нескольких случаях сообщалось об активности сывороточной липазы и амилазы, причем еще реже эта активность была повышенной. В большинстве случаев рентгеновское исследование является неспецифичным, а потому лучше прибегнуть к ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. Обычно в области поджелудочной железы можно обнаружить мягкую тканевую массу, однако взаимосвязь с тканью поджелудочной железы редко удается продемонстрировать достаточно убедительно. И хотя от большинства аденокарцином поджелудочной железы в перитонеальную жидкость отслаивается малое количество клеток, при наличии выпота его следует аспирировать и подвергнуть цитологическому исследованию. Если необходимо изучить новообразование, следует прибегнуть к аспирации его содержимого тонкой иглой или чрескожной биопсии под контролем ультразвука. Однако отсутствие отслоения клеток может привести к получению отрицательного результата при использовании метода аспира-

ции тонкой иглой. В большинстве случаев окончательный диагноз ставится на основании диагностической лапаротомии или даже некропсии.

Терапия и прогноз

Аденомы поджелудочной железы являются доброкачественными и теоретически не требуют лечения до тех пор, пока не станут причиной развития клинических симптомов. Однако окончательный дифференциальный диагноз между аденомой от аденокарциномой поджелудочной железы зачастую можно поставить лишь при диагностической лапаротомии и одновременно частичной панкреатэктомии. Если это исследование подтвердило наличие аденомы поджелудочной железы, то прогноз будет благоприятным.

Аденокарцинома поджелудочной железы часто возникает на поздней стадии заболевания, причем метастазы появляются у 81% кошек, которым поставлен такой диагноз. Если на момент постановки диагноза метастатического распространения не наблюдается, то следует прибегнуть к хирургической резекции аденокарциномы. Однако владельца животного сразу следует предупредить о том, что эта операция редко достигает полного успеха. Теоретически возможны полная панкреатэктомия и панкреатикодуоденэктомия, однако случаи их выполнения на кошках на момент написания этой статьи еще не были описаны. Экстраполяция данных, полученных на экспериментальных животных и при лечении людей, позволяет сделать предположение о том, что при этих процедурах имеет место высокая заболеваемость и даже летальность. Кроме того, сложное, послеоперационное, продолжающееся на протяжении всей оставшейся жизни лечение ЭНПЖ и сахарного диабета делает эту процедуру крайне нежелательной. Химиотерапия или лучевая терапия, применяемые для лечения аденокарцином поджелудочной железы у людей и животных, почти не приносят успеха. Таким образом, прогноз для кошек с аденокарциномой является фатальным.

ПАНКРЕАТИЧЕСКИЙ ПУЗЫРЬ

Панкреатический пузырь представляет собой патологическое расширение протока поджелудочной железы, имеющее форму мешочка. В ветеринарной литературе описано лишь несколько случаев подобного явления у кошек. У них наблюдались клинические симптомы, сравнимые с теми, которые встречаются при обструкции желчного протока. Необходимого лечения еще не найдено, однако при наличии клинических симптомов можно прибегнуть к хирургическому вмешательству.

ПАЗИТАРНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Eurytrema procyonis

Eurytrema procyonis — гельминт, паразитирующий в поджелудочной железе, — обнаруживается в протоках поджелудочной железы кошек, лисиц и енотов. Этот паразит может вызывать утолщение стенок протока и фиброз ацинусов. В этих случаях наблюдается значительное ослабление функции поджелудочной железы с уменьшением секреции ферментов. Клинические симптомы ЭНПЖ у кошек, инвазированных *Eurytrema procyonis*, встречаются достаточно редко. Диагноз ставится на основании об-

наружения яиц гельминта в фекалиях. Для лечения рекомендуется в течение 6 дней подряд 1 раз в день перорально давать кошке фенбендазол (Панакур) в дозе 30 мг/кг.

Amphimerus pseudofelineus

Гельминт *Amphimerus pseudofelineus*, паразитирующий в печени кошек, также может внедряться и в поджелудочную железу, вызывая панкреатит. Диагноз ставится на основании обнаружения яиц гельминта в фекалиях с помощью формалин-этил-ацетатной седиментации. В одном клиническом отчете сообщалось об успешном лечении празиквантелом (Дронцит) в дозе 40 мг/кг п/о 1 раз в день 3 дня подряд. Однако следует отметить, что подобная доза является очень высокой.

ПСЕВДОКИСТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Псевдокиста поджелудочной железы представляет собой скопление стерильного панкреатического сока, окруженного фиброзной или грануляционной тканью. У людей она считается осложнением панкреатита, а не так давно была найдена и у кошек. Клинические симптомы при псевдокисте были сходны с теми, которые наблюдаются у кошек с панкреатитом. В ходе ультразвукового исследования органов брюшной полости была обнаружена кистозная масса в непосредственной близости от левой доли поджелудочной железы. У людей псевдокиста поджелудочной железы лечится хирургическим путем, но только если она не уменьшается в размерах или, наоборот, увеличивается. В упомянутом случае хирургическое вмешательство оказалось успешным и для лечения этой кошки.

АБСЦЕСС ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абсцесс поджелудочной железы представляет собой скопление гноя с незначительной областью некроза ткани или отсутствием некроза, чаще всего в непосредственной близости от поджелудочной железы. У людей и собак он считается осложнением панкреатита, однако это не относится к кошкам. Тем не менее авторам известен один клинический случай, когда у одной кошки абсцесс поджелу-

дочной железы был подтвержден гистопатологическим исследованием. При лечении абсцесса поджелудочной железы у людей и собак используются хирургическое вмешательство и активная терапия антибиотиками. С помощью этих же средств удалось добиться успеха и при лечении ранее упомянутой кошки.

Литература

- Akol KG, Washabau RJ, Saunders HM, et al: Acute pancreatitis in cats with hepatic lipidosis. *J Vet Intern Med* 7:205, 1993. *Case series of cats with hepatic lipidosis suffering from concurrent pancreatitis.*
- Andrews LK: Tumors of the exocrine pancreas. In: Holzworth J, ed: *Diseases of the Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1987, p 505. *Largest case series of cats with exocrine pancreatic neoplasia.*
- Bradley EL: A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg* 128:586, 1993. *Summary of the classification system for pancreatitis in humans agreed on at the International Symposium on Acute Pancreatitis in Atlanta, GA in 1992.*
- Hill RC, Van Winkle TJ: Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. A retrospective study of 40 cases (1976–1989). *J Vet Intern Med* 7:25, 1993. *Largest case series of well-documented cases of feline pancreatitis.*
- Mines BL, Salisbury SK, Jakovljevic S, et al: Pancreatic pseudocyst associated with chronic-active necrotizing pancreatitis in a cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:147, 1996. *The only report of a case of pancreatic pseudocyst in a cat.*
- Steiner JM, Williams DA: Feline trypsin-like immunoreactivity in feline exocrine pancreatic disease. *Comp Cont Educ Pract Vet* 18:543, 1996. *Summary of the current knowledge about the usefulness of fTLI in the diagnosis of exocrine pancreatic disorders in cats.*
- Steiner JM, Medinger TL, Williams DA: Development and validation of a radioimmunoassay for feline trypsin-like immunoreactivity (fTLI). *Am J Vet Res* 57:1417, 1996. *Report about the only immunoassay available to determine trypsin-like immunoreactivity in the cat.*
- Williams DA: Feline exocrine pancreatic insufficiency. In: Kirk RW, Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1994. *Comprehensive and still current discussion of EPI in cats.*
- Williams DA: Exocrine pancreatic disease. In: Strombeck DR, Guilford WG, Center SA, et al, ed: *Small Animal Gastroenterology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 381. *Comprehensive and in-depth discussion of disorders of the exocrine pancreas in dogs and cats.*

Кардиореспираторные заболевания

Брюс У. Кин

Линда Б. Лемкюль

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Использование компьютерной томографии при сердечно-легочных заболеваниях	796
Диетотерапия при заболеваниях сердца	798
Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях щитовидной железы	804
Брадиаритмия	807
Оценка и лечение суправентрикулярной тахикардии	815
Терапевтические подходы к лечению желудочковой аритмии	819
Желудочковая аритмия	823
Врожденный порок сердца у кошек	828
Интервенционная кардиология: катетерная окклюзия открытого артериального протока у собак	832
Современные показания для кардиохирургического лечения	835
Амбулаторное лечение хронической сердечной недостаточности	839
Терапия рефрактерной застойной сердечной недостаточности у собак	844
Скрытая кардиомиопатия у доберманов	848
Дилатационная кардиомиопатия у американских кокер спаниелей, вызванная дефицитом таурина и карнитина	853
Лечение заболеваний миокарда у кошек	854
Инфекционный эндокардит	860
Диагностика и лечение перикардальных выпотов	865
Диагностика и профилактика дирофиляриоза у собак	870
Диагностика и профилактика дирофиляриоза у кошек	874
Применение и побочные эффекты меларсомина	879
Поддержание функции респираторного тракта	882
Полипы дыхательных путей у кошек	886
Лечение коллапса трахеи	889
Хронический бронхит у собак	893
Астма у кошек	897
Некардиогенный отек легких	902
Бактериальная пневмония	905
Диагностика и лечение грибковых заболеваний дыхательной системы	908
Терапевтическое и хирургическое лечение плевральных выпотов	912
Пневмоторакс у собак	918

Использование компьютерной томографии при сердечно-легочных заболеваниях

Эми С.Тидвелл

ПРЕДПОСЫЛКИ

Компьютерная томография (КТ) является эффективным, неинвазивным методом получения изображения грудной клетки. При обследовании людей принято использовать КТ для оценки состояния средостения, плевральной полости и стенок грудной клетки. Однако при лечении сердечно-легочных заболеваний роль КТ еще не столь очевидна, хотя и будет быстро расти по мере развития и совершенствования данной методики. Обычный КТ-сканер плохо предназначен для получения изображения грудной клетки, поскольку сканирование производится слишком медленно, чтобы предотвратить смазывание изображения в результате сердечных сокращений. Это не позволяло правильно оценить работу сердца. Точно такая же проблема возникала и при получении КТ-изображения легких. Даже когда пациент задерживал дыхание, непостоянное наполнение легких от одного КТ-среза до следующего приводило к тому, что небольшие поражения могли быть упущены. Постепенное усовершенствование параметров сканирования и такие инновации, как динамичное сканирование, электрокардиографическое стробирование и технологии с высокой разрешающей способностью (известные как ВРКТ), сделали КТ-изображения сердца и легких вполне правдоподобными. Однако это произошло лишь после введения продолжительного клинического апробирования спиральной (геликоидальной) и электронно-лучевой (сверхбыстрой, или «киношной») технологий. Ныне КТ играет существенную роль при диагностике сердечно-легочных заболеваний.

Несколько ветеринаров недавно оценивали эффективность работы спиральных и электронно-лучевых КТ-сканеров. Применение КТ для диагностики сердечно-легочных заболеваний у животных не сумело превзойти по своей эффективности рентгеновский или ультразвуковой метод исследования. Тем не менее при определенных обстоятельствах КТ-исследование может оказаться более выгодным, особенно если будет применяться динамическое сканирование и ВРКТ. В данной статье обсуждаются клинические показания к применению обычного КТ для диагностирования сердечно-легочных заболеваний у животных. Кроме того, чтобы проиллюстрировать основательные возможности данного метода, вкратце дискутируется клиническое и исследовательское применение спирального и электронно-лучевого КТ.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ СЕРДЦА

Получение изображения пациента с сердечными проблемами начинается с обычного рентгена грудной клетки и эхокардиограммы. В отличие от КТ сердца, эхокардиография не требует анестезии или использования йодных контрастных средств, а также не ограничена одной плоскостью изображения или окном. Ориентация сердца не соответствует поперечной плоскости тела, поэтому с по-

мощью КТ нельзя получить коротко- и длинноосевых изображений сердца, что затрудняет оценку размера полостей и толщины стенок. Более того, КТ не дает изображения сердца и его сокращений в реальном времени, а потому нет возможности сравнивать их с теми данными, которые были получены при эхокардиографии.

Несмотря на развитие эхокардиографических технологий, например цветного аппарата Допплера или использования микропузырьковых контрастных веществ, они не позволяют поставить окончательный диагноз. Компьютерная томография может оказаться полезной, когда электрокардиографическое окно некоторой области или всего сердца далеко от оптимального, ввиду врожденных деформаций или травм грудной стенки, пневмоторакса или сильного легочного гипервдутия. Даже при надлежащем звуковом окне, эхокардиография не может адекватно отобразить всех паракардиальных отклонений, вроде увеличения сердечной массы или перикардиального утолщения. Более того, диагностирование некоторых врожденных пороков сердца или сосудистых аномалий может потребовать обычной КТ или КТ-ангиокардиографии.

Характеристики КТ при исследовании сердца очень зависят от возможностей сканера. Так, изображение сердечных стенок или крови в сердечных полостях не может быть получено без использования йодистого контрастного вещества. Чтобы уменьшить смазывание изображения в результате сердечных сокращений и добиться оптимальной концентрации контрастного вещества, сканирование должно производиться с максимально возможной быстротой. При использовании динамичного сканирования многие обычные сканеры могут давать 8–12 авторадиаграмм в минуту. Сердечные полости и стенки, межжелудочковую перегородку и основные сосуды можно наблюдать постоянно, однако индивидуальные сердечные клапаны видны не столь отчетливо. На изображениях, полученных сразу после введения контрастного вещества, паракардиальные массы видны достаточно отчетливо, что позволяет отличить их от фокально-кардиальных или сосудистых выпуклостей. Исходя из собственного опыта, мы можем утверждать, что отчетливые изображения нормальной околосердечной сумки не являются постоянными, а зависят от наличия адекватного количества основного эпикардиального жира. Толщина нормальной сердечной сумки не должна превышать 1–2 мм. Идентификация плотного перикардиального утолщения или редкого отвердения может оказаться полезным для подтверждения клинического диагноза констриктивного перикардита, если на это указывают данные эхокардиографического исследования.

Электронно-лучевые КТ-сканеры в доли секунды (например, 50 мсек) создают мгновенные изображения множественных анатомических уровней сердца. Благодаря манипулированию положением пациента относи-

тельно плоскости сканирования, коротко- и длинноосевые изображения сердца удается «заморозить» на многочисленных стадиях сердечного сокращения при минимальной утрате деталей, за счет чего удается сделать количественную и качественную оценку анатомических и функциональных особенностей сердца. Клинические исследования людей состоят из оценки массы, толщины и функционирования сердечных желудочков, объема сердечной полости, миокардиальной перфузии, клапанного обратного тока крови, сердечной массы, а также выявления стеноза коронарной артерии, заболеваний аорты и легочной артерии, перикардиальных заболеваний и врожденного порока сердца.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ ЛЕГКИХ

Если рентген грудной клетки выявил какие-либо отклонения или имеются сильные подозрения в отношении заболеваний легких, то можно использовать КТ для более досконального их обследования. Кроме того, подобное обследование эффективно и при оценке раковых заболеваний и назначении соответствующего лечения.

КТ-изображения свободны от сильных наложений и обладают великолепной разрешающей способностью, благодаря чему можно заметить не выявленные рентгеном патологические изменения. При исследовании людей, ВРКТ (технология, которая использует усиленные фильтры и тонкоколлимированные, 1–2 мм срезы, нацеленные на определенные подсекции легких) применяется для уточнения особенностей легочных заболеваний, вроде внутритканевого воспаления, фиброза или эмфиземы, когда рентген показывает лишь самые минимальные изменения или не выявляет их вовсе. При ВРКТ-исследовании внутритканевых заболеваний можно обнаружить неровные края сосудов, бронхов и плевры, а также утолщение перегородок, ясно различимые узелковые утолщения, паутинообразные сети линий, похожие на пчелиные соты кисты, и смутные или «мастовые» пятна увеличенной плотности. Эмфизема проявляется в виде мультифокальных областей очень высокой плотности при отсутствии видимых стенок, или в виде отдельных выпуклостей. Вышеупомянутые процессы зачастую приводят к образованию пятен, поэтому КТ-локализацию пораженных областей следует проводить перед легочной биопсией или резекцией. Хотя КТ-исследование различных легочных заболеваний у животных (вроде внутритканевого пневмонита или фиброза) пока еще не является общепринятым, можно предположить, что его результаты будут аналогичны результатам, полученным при исследовании людей.

КТ также может использоваться для различения плевральных, экстраплевральных или средостенальных тканей легких или для того, чтобы обеспечить беспрепятственное наблюдение легких при наличии плеврального выпота. Хотя при ультразвуковой эхографии жидкость почти не видна, скрытое под ней легкое нельзя увидеть до тех пор, пока какое-то уплотнение или масса на периферии легкого не вытеснит его воздух. На КТ-изображениях хорошо видно легкое, причем оно прекрасно отличается от выпота или благодаря воздуху внутри него, или благодаря затемнению, возникающему в результате внутривенного введения контрастного вещества. Поэтому, когда выпотная жидкость затемняет легкое при рентгене грудной клетки, только клиническое применение КТ

позволяет выявить причину ателектаза. Хотя плевральный выпот сам по себе может привести легочную долю к пассивному коллапсу, наличие замурованной жидкости вокруг легкого или смещение средостения по направлению к нему позволяют высказать предположение, что сами доли (или бронхи в долях) могут уменьшаться для предотвращения полного вздутия. В этом случае, благодаря идентификации бронхиальной массы или искривленной легочной доли, КТ может помочь диагностировать бронхиальную обструкцию.

Впрочем, даже при отсутствии плеврального выпота, рентген не всегда позволяет обнаружить новообразования в легких. При обычном рентгенографическом исследовании людей неспецифические внутритканевые узелки менее 6 мм в диаметре вообще не видны. А ведь благодаря метастатическим новообразованиям эти узелки могут стать субплевральными и периферийными, что еще более затруднит процесс их обнаружения. Обычное КТ способно обнаружить узелки менее 2–3 мм в диаметре, а ВРКТ – менее 1–2 мм. Поскольку наличие метастазов может повлиять на терапию, постольку КТ-исследование легких должно считаться средством обнаружения опухолей, которые имеют большую склонность к легочным метастазам. Сканирование грудной клетки с помощью ВРКТ отнимает много времени и является непрактичным, поэтому для начала следует воспользоваться обычным КТ, а затем, в случае необходимости, просканировать подозрительные участки с помощью ВРКТ.

Кроме того, благодаря идентификации увеличенного в размерах хиларного лимфатического узла, что возникает у животных на ранней стадии развития опухолей легких, КТ может помочь выявить стадию развития ракового заболевания и помочь при назначении лечения. КТ можно использовать и в качестве руководства для проведения аспираторной биопсии как первичной опухоли, так и хиларных лимфатических узлов. Внутривенное введение йодистых контрастных веществ во время проведения биопсии помогает отличать увеличенные узлы от сосудистых или сердечных структур. Если возможен безопасный доступ биопсийной иглы в лимфатический узел, то при возникновении первичных опухолей необходимо сразу же произвести биопсию узлов, поскольку это поможет немедленно установить диагноз.

Спиральное КТ позволяет просканировать всю грудную клетку за время одного задержанного вдоха (то есть за 32 секунды), что позволяет избежать искажений, вызванных движением легких. Находясь внутри спирального КТ-сканера, пациент продвигается через постоянно вращающийся портал, благодаря чему движение рентгеновской трубки вокруг него напоминает винтовую резьбу. Этот процесс приводит к получению полного объема данных, поскольку все сегменты в любой момент могут быть реконструированы и частично наложены друг на друга, создавая высококачественное, двух- и трехмерное изображение. Быстрое получение такого изображения позволяет совершать сканирование за время оптимального эффекта, создаваемого контрастным веществом. Таким образом, с помощью спирального КТ легочные заболевания могут диагностироваться с повышенной точностью. Важным примером использования этого сканирования у людей является неагрессивная диагностика острой и хронической легочной эмболии. В процессе спираль-

ной КТ-ангиографии можно и без выборочной катетеризации получать непосредственное изображение эмбол в виде дефектов легочных артерий.

Литература

- Costello P: Thorax. In: Zeman RK, Brink JA, Costello P, et al, eds: *Helical/Spiral CT: A Practical Approach*. New York: McGraw-Hill, 1995, p 105. *A review of techniques and current applications of thoracic spiral CT in humans*.
- Skorton DJ, Schelbert HR, Wolf GL, et al, eds: Marcus Cardiac Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Phila-

delphia: WB Saunders, 1996, p 793. *A comprehensive textbook of state-of-the-art cardiac imaging in humans*.

- Tidwell AS, Johnson KL: Computed tomography-guided percutaneous biopsy in the dog and cat: Description of technique and preliminary evaluation in 14 patients. *Vet Radiol Ultrasound* 35:445, 1994. *A description of the technique of CT-guided biopsy and examples of its use for thoracic and other lesions in dogs and cats*.
- Webb WR: High-resolution lung computed tomography: Normal anatomic and pathologic findings. *Radiology Clin North Am* 29:1051, 1991. *A review of the indications of pulmonary HRCT in humans and the HRCT appearance of normal and pathologic lung*.

Диетотерапия при заболеваниях сердца

Филип Рудебуш

Лиза М. ФРИМАН

В течение многих лет роль диетотерапии при заболеваниях сердца сводилась прежде всего к восполнению недостатка в таких веществах, как тиамин, селен и таурин. Теперь мы знаем, что не только дефицит, но и избыток определенных питательных веществ может стать проблемой. Нам известно и то, что питательные вещества способны вступать во взаимодействие с медикаментами, используемыми для лечения сердечных заболеваний. И наконец, фармацевтические дозы некоторых питательных веществ могут оказаться полезнее их питательного эффекта.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КОРМЛЕНИЯ ЖИВОТНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЦА

Изменение кондиций тела

Кахексия

Кахексия при заболеваниях сердца, то есть мышечная атрофия, вызванная застойной сердечной недостаточностью (ЗСН), является общераспространенным заболеванием. Оно встречается у более 50% собак с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Потеря веса, наблюдаемая у таких животных, отличается от той, которая вызывается элементарным голоданием. Если в результате голодания в первую очередь исчезает жировая ткань, то в процессе кахексии утрачивается нежировая мышечная масса. Это может оказывать непосредственно неблагоприятное воздействие на силу, иммунную реакцию и выживание животного.

Утрата нежировой массы тела при кахексии является результатом многочисленных факторов, к числу которых относится анорексия, а также усиление и изменение метаболизма. При этом анорексия может быть непосредственно связана с самой ЗСН (то есть усталостью, одышкой) или ятрогенными факторами (интоксикация дигоксином, резкие изменения в рационе). У людей с ЗСН зафиксирована повышенная на 30% потребность в энергии. Другим важным фактором, играющим определенную роль в утрате нежировой массы тела, является изменение

метаболизма. У пациентов с ЗСН наблюдается увеличение цитокинов, интерлейкина-1 и фактора опухолевого некроза. Известно, что эти воспалительные медиаторы могут служить непосредственной причиной потери аппетита, увеличенной потребности в энергии и ускоренной утраты нежировой массы тела. Кроме того, цитокины имеют отрицательный инотропный эффект.

Сердечная кахексия чаще всего наблюдается у собак с ДКМП, особенно правосторонней. Утрата нежировой массы тела, как правило, начинается в эпаксиальной, ягодичной, лопаточной или височной мышцах, и на первой стадии может быть очень незначительной. Диетотерапия в первую очередь состоит из стимуляции аппетита и уменьшения синтеза цитокинов. Если животное отказывается от еды, то следует изучить вероятность интоксикации дигоксином или непереносимости других препаратов. Правильный коррекция препаратов может помочь животным с тахикардией или одышкой, благодаря уменьшения потребности в энергии. Переход на более вкусный корм может способствовать улучшению аппетита. Наиболее распространенная ошибка – это настаивать на том, чтобы владелец кормил свое животное исключительно кормом с низким содержанием натрия, даже если она плохо усваивается. Хотя ограничение поступления натрия и хлоридов является весьма важным для животных с ЗСН, к нему нельзя принуждать в ущерб общему поступлению питательных веществ. Для некоторых животных более полезными окажется переход на другой лечебный корм или питание, приготовленное в домашних условиях. Для усиления вкусовых качеств корма можно попытаться перевести животное с сухого корма на консервированный (или наоборот), попробовать подогреть пищу или добавлять усилители вкуса (суп с низким содержанием натрия, томатный соус, сок тунца, мед или кукурузный сироп). У собак с ДКМП аппетит может иметь циклический характер – причем как аппетит вообще, так и желание съесть определенный тип корма. Для

ухода за такими животными необходим любящий хозяин, которому придется методом проб и ошибок определить диету для своего питомца, причем не следует забывать об ограниченном или умеренном поступлении натрия. Выздоровлению некоторых животных может способствовать хорошо сбалансированное питание домашнего приготовления.

Уменьшение производства цитокинов – еще одно средство лечения животных с кахексией или анорексией. Известно, что сокращение цитокинов способствует выживаемости собак, страдающих от ЗСН. Один из методов сокращения синтеза и, соответственно, воздействия цитокинов на организм состоит в применении добавок, содержащих омега-3 жирную кислоту (см. далее). Рыбий жир, который богат этой кислотой, уменьшает синтез цитокинов у собак с ЗСН и улучшает состояние мышечной массы. В некоторых случаях, он даже способен пробудить аппетит.

Ожирение

Установлено, что от 30 до 50% всех собак и кошек в Соединенных Штатах имеют избыточный вес, а потому их сердечные заболевания сопровождаются ожирением, которая может оказывать основательное воздействие на сердечно-сосудистую систему. С точки зрения этой системы ожирение является заболеванием, сопровождающимся увеличением объема крови при повышенной работе сердца, увеличением объема плазмы и внеклеточной жидкости, повышением нейрогуморальной активности, числа сердечных сокращений, кровяного давления, а также уменьшением содержания в моче воды и натрия и усилением непереносимости физической нагрузки.

Тенденция к увеличению объема крови и нейрогуморальной активности у животных, страдающих ожирением, протекает параллельно с компенсаторными изменениями, которые возникают у пациентов с заболеваниями сердца. Это позволяет предположить, что ожирение может оказывать вредное воздействие на индивидумов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Для животных с ожирением и подобными заболеваниями необходимы низкокалорийная диета и скорейшее приведение веса в норму (например, когда у собак с хроническим заболеванием клапанов впервые обнаружился шум в сердце).

Взаимодействие между питательными веществами и препаратами

В прошлом основное внимание уделялось взаимодействию между различными препаратами, но теперь некоторые ветеринарные врачи задумались над тем, как питание или пищевые добавки могут воздействовать на препараты и их эффективность. Поскольку многих пациентов с заболеваниями сердца лечат комбинацией диетотерапии и препаратов, проблема такого взаимодействия является очень важной.

Взаимодействие между питательными веществами и диуретиками

Возможным осложнением, вызванным агрессивной терапией диуретическими средствами, является уменьшение объема крови и нарушение ее циркуляции. Это может обострять уже имеющуюся почечную недостаточность, влияя на выведение препаратов из организма почками и

уменьшать сердечный выброс за счет снижения давления при наполнении сердца. Уменьшенное потребление натрия может способствовать истощению, вызванному чрезмерным диурезом, хотя это предположение пока еще не подтверждено экспериментально. Если здоровые собаки получают корм с ограниченным содержанием натрия, то его выделение с мочой действительно сокращается. Однако пока еще неизвестно, в какой степени диуретики влияют на баланс натрия и хлоридов у собак с ЗСН и получающих корма с ограниченным содержанием натрия и хлоридов.

Фуросемид способствует возникновению гипокалиемии и гипомagneмии благодаря ускоренному выведению калия и магния из организма с мочой. Гипокалиемия и гипомagneмия могут способствовать аритмии – причем как непосредственно, так и за счет усиления аритмогенного воздействия при интоксикации дигиталисом. У кошек и собак гипокалиемия встречается реже, чем у людей, принимавших фуросемид. Одно ветеринарное исследование последствий приема фуросемида обнаружило, что у собак с ЗСН наблюдалось значительное снижение уровня сывороточного магния и калия по сравнению со здоровыми особями того же возраста. Однако этот факт не нашел своего подтверждения в других исследованиях собак с ЗСН. Поэтому можно сказать, что гипокалиемия и гипомagneмия не являются самыми распространенными нарушениями кислотно-щелочного баланса у большинства кошек и собак с заболеваниями сердца. Однако у животных с аритмией необходимо анализировать сывороточный кислотно-щелочной баланс и корректировать любые его отклонения.

Еще одной проблемой, связанной с длительным приемом фуросемида, является усиленное выведение с мочой растворимых в воде витаминов. Одно исследование обнаружило, что у больных ЗСН людей, которые принимали фуросемид, дефицит тиаминa превышал 90% по сравнению с теми, кому этот препарат не применяли. Очевидно, что этот дефицит возникал в результате усиленного выведения тиаминa вместе с мочой. Таким образом, животные, которым длительное время назначают диуретики, должны получать добавки тиаминa и других растворимых в воде витаминов, или их следует переводить на готовые промышленные корма с повышенным содержанием витаминов. Лечебное ветеринарное питание для животных с сердечной или почечной недостаточностью содержит повышенное количество водорастворимых витаминов.

Некоторые исследования обнаружили, что у людей, не принимающих диуретики с умеренной ЗСН, система ренин-ангиотензин-альдостерон (РАА) остается дезактивированной. И лишь после начала применения диуретиков увеличивается сывороточная активность ренина и плазменная концентрация альдостерона, что можно отнести за счет действия мочегонных средств, а самого не заболевания. По-видимому, фуросемид стимулирует выброс ренина, препятствуя переносу хлоридов в восходящую часть петли Генле, даже если удалось предотвратить уменьшение объема крови. Лечение здоровых старых собак умеренными дозами фуросемида стимулирует систему РАА вне зависимости от уровня натрия, содержащегося в корме. Использование фуросемида вместе с гидралазином или эналаприлом тоже стимулирует систему РАА

у собак с сердечной недостаточностью, возникающей в результате приобретенной регургитации митрального клапана.

Хотя диуретики остаются первостепенными препаратами для лечения отека легких и хронической задержки жидкости, основательная стимуляция системы РАА позволяет сделать предположение, что они также играют важную роль в прогрессирующем, способном продолжаться бесконечно долго, цикле ЗСН. В результате подобного воздействия диуретиков на систему РАА лечение этими препаратами ЗСН уже давно считается далеким от идеала. Поэтому их стоит применять лишь на прогрессирующей стадии ЗСН, а постоянное использование возможно только вместе с диетой, содержащей ограниченное количество натрия, и назначением ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ), дигоксина или комбинации этих препаратов. Использование корма, содержащего ограниченное количество натрия и хлорида, позволяет снизить дозу диуретиков, что бывает полезно для контроля за клиническими симптомами ЗСН.

Взаимодействие питательных веществ и иАКФ

Каптоприл, эналаприл, лизиноприл и другие иАКФ являются препаратами выбора для лечения собак и кошек с ЗСН. Побавление синтеза ангиотензина-II приводит к расширению сосудов и сокращению концентрации циркулирующего плазменного альдостерона. Ангиотензин-II и альдостерон играют важную роль в поддержании объема сосудов и калиевого баланса, что происходит за счет увеличенной реабсорбции натрия и хлорида, а также, в случае альдостерона, усиления выведения из организма калия.

Использование иАКФ для лечения людей с почечной недостаточностью сильной степени или тех, кто получал калиевые добавки, может увеличить риск возникновения гиперкалиемии. Согласно одному исследованию, у более чем половины собак с ЗСН при использовании лечебного корма с ограниченным количеством натрия, назначением фуросемида и каптоприла наблюдалось умеренное повышение концентрации сывороточного калия. Таким образом, калиевые добавки противопоказаны пациентам, получающим иАКФ. Хотя клинически значимая гиперкалиемия (сывороточный калий $>6,5$ мЭкв/л) встречается достаточно редко, кормление получающих иАКФ собак кормом, содержащей повышенное количество калия, может увеличить риск ее возникновения. Поэтому животным, получающим иАКФ, необходимо регулярно проходить обследование на предмет выявления уровня калия сыворотки крови.

Почти у одной трети людей с выраженной стадией ЗСН, а потому ограничивших потребление соли и лечившихся иАКФ и диуретиками, возникала почечная недостаточность. Подобное отклонение было отнесено за счет потери ангиотензин-II-опосредованного эффекта сужения сосудов – как системного, так и внутривисцерального, – что позволяло поддерживать почечно-перфузное давление и гломерулярную скорость фильтрации при ЗСН с низким выбросом. Судя по всему, почечную недостаточность у людей можно облегчать восполнением натриевых запасов организма за счет уменьшения дозы принимаемого диуретика и увеличения потребления натрия вместе с пищей. Почечная недостаточность является возможным осложнением при ЗСН у собак при лечении

иАКФ, однако какую роль при этом играет ограниченное потребление натрия хлорида, пока неизвестно. Стоит отметить, что лечение ЗСН у собак с помощью фуросемида и эналаприла гораздо чаще приводит к азотемии, чем это случается в результате применения только фуросемида. У пациентов с ЗСН азотемия, вызванная препаратами, устраняется уменьшением дозы диуретиков (как правило, вдвое) и иАКФ (как правило, вдвое), а также переходом на более высокий уровень потребления натрия хлорида (см. таблицу 1) или комбинацией всех этих средств.

Взаимодействие питательных веществ и сердечных гликозидов

Абсорбция сердечных гликозидов зависит от химической формулы препаратов и приема их с пищей. Поскольку назначение дигоксина или дигитоксина во время кормления может привести к 50% уменьшению концентрации этих препаратов в сыворотке крови, то их лучше давать между кормлениями. На фармакокинетику этих препаратов также может повлиять общее состояние животного. Дигоксин плохо распределяется в жировой ткани, поэтому его дозировка для животных с ожирением должна основываться на нежировой массе тела. Дигитоксин более жирорастворим, поэтому при ожирении корректировать его дозу необязательно.

Нарушение метаболизма, связанное с повышенным риском интоксикации дигоксином, включает гипокалиемию, гипомagneмию, гиперкальциемию, почечную недостаточность и гипотиреоз. Перед назначением сердечных гликозидов необходимо определить концентрацию электролитов сыворотки крови. Кроме того, во время данной терапии необходимы постоянное наблюдение и коррекция дозы, особенно при изменении кондиций тела.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

Минеральные вещества и электролиты

Застойная сердечная недостаточность связана с задержкой натрия, хлоридов и воды, потому эти питательные вещества имеют первоочередное значение для животных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Здоровые собаки и кошки легко справляются с чрезмерным потреблением натрия. В течение нескольких часов после потребления высокой дозы натрия с кормом, он выводится из организма с мочой. На начальной стадии заболевания сердца это также может подавляться вследствие компенсаторной реакции на уменьшение сердечного выброса. По мере развития заболевания и возникновения ЗСН, способность выводить из организма избыток натрия все больше ухудшается.

На начальной стадии заболевания сердца, когда еще не развилась ЗСН, нет необходимости строго ограничивать поступление натрия. Но по мере прогрессирования заболевания и развития ЗСН, ограниченное потребление натрия становится ключевым моментом лечения, даже при сопутствующем использовании диуретиков. Исследования, проведенные в гуманной медицине, показали, что при большом потреблении натрия такие диуретики, как фуросемид, не способны изменить натриевый баланс в отрицательную сторону. Несмотря на активное выделение натрия с мочой через несколько часов после введения фуросемида, в последующие 24 часа действует ком-

Таблица 1. Классификация кормов для собак по содержанию натрия

Категория		Средний уровень содержания натрия в % к сухому веществу (диапазон)
Высокое	Обычные консервы	1,13 (0,60–2,22)
	Обычный сухой корм	0,40 (0,15–0,59)
Умеренное	Консервы высшего качества	0,40 (0,25–0,64)
	Сухой корм высшего качества	0,40 (0,27–0,65)
Низкое	Консервы и сухой корм для старых собак	0,22 (0,17–0,26)
	Консервы и сухой корм для собак с почечной недостаточностью	0,22 (0,22–0,23)
	Консервы и сухой корм для кошек с почечной недостаточностью	0,26 (0,25–0,28)
Очень низкое	Консервы и сухой корм для собак с сердечной недостаточностью	0,10 (0,08–0,15)
	Минимально допустимый уровень для взрослых собак	0,06
	Минимально допустимый уровень для взрослых кошек	0,20

пенсаторный механизм в виде увеличенной натриевой реабсорбции, который точно восполняет его утраченное количество. Таким образом, чтобы обеспечить отрицательный баланс натрия, необходимо ограничить его потребление. Изучение данного баланса у людей обнаружило, что его значительное изменение в отрицательную сторону может быть достигнуто с помощью приема петлевых диуретиков, но только если прием натрия был ограничен 20 мЭкв в день (что равно 460 мг натрия или 1,2 г натрия хлорида в день). Это эквивалентно тому ограничению, которое достигается с помощью лечебного питания, предназначенного для животных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В прошлом задержка натрия в первую очередь приписывалась патогенезу ЗСН, но теперь стало известно, что не менее важно и взаимодействие натрия с другими, содержащимися в пище ионами, включая хлориды. У людей при гипертензии полная картина болезни зависит от сопутствующего назначения натрия и хлоридов. Это позволяет предположить, что натрий и хлориды имеют большое значение для пациентов с ЗСН. Существует несколько способов ограничения поступления натрия и хлоридов в организм пациентов с заболеваниями сердца. Не всегда существует необходимость чрезвычайно строгого ограничения поступления натрия и хлоридов с пищей, особенно, если еще не развилась ЗСН. Иногда просто перевод животного на корма с низким содержанием натрия и хлоридов может оказать благотворный эффект, а по мере развития заболевания эти ограничения можно будет усиливать (см. таблицу 1). Владелец животных следует предостеречь об опасности кормления их питомцев кормами или угощениями со стола с высоким содержанием натрия и хлоридов.

Калий и магний тоже имеют отношение к сердечным заболеваниям, поскольку истощение запаса этих электролитов может вызвать сердечную аритмию, уменьшение сократимости миокарда и глубокую мышечную слабость, а также усилить побочные эффекты сердечных препаратов. Кроме того, препараты для лечения ЗСН могут оказать влияние на гомеостаз электролитов. У таких животных следует постоянно следить за уровнем калия в организме и в соответствии с этим корректировать лечение. Концентрацию магния в сыворотке крови также следует измерять, однако она является плохим показателем общих запасов магния в организме, поскольку лишь 1% этих запасов находится вне клеток и циркулирует в кровеносной системе. Тем не менее периодическая оценка состояния конкретного пациента мо-

жет принести пользу, особенно если у него наблюдается аритмия или назначены большие дозы диуретиков.

Таурин

Роль дефицита таурина при ДКМП у кошек подробно описана в ветеринарной литературе. Но несмотря на это, а также на существенное сокращение случаев подобного заболевания, достигнутого за последние годы, все еще остается неясным – почему в некоторых случаях ДКМП словно бы не зависит от количества таурина и почему сопротивление развитию ДКМП при тауриновом дефиците столь изменчиво. Тем не менее при постановке диагноза ДКМП кошек следует сразу же заподозрить дефицит таурина. Необходимо определить количество таурин, содержащегося в цельной крови (это является более надежным показателем его долговременного статуса, чем таурин плазмы крови), после чего можно назначить таурин (125–250 мг п/о каждые 12 часов) вместе с другими препаратами. Кроме того, владельцу животного надо посоветовать перевести животное на корм с высоким содержанием таурина. Истощение запасов калия может привести к дефициту таурина, поэтому гипокалиемию следует как можно быстрее устранять.

Основываясь на связи между таурином и развитием ДКМП у кошек, логично будет сделать следующий шаг и изучить, какую роль играет таурин в данном заболевании у собак. У некоторых собак породы американский кокер спаниель с ДКМП низкую концентрацию таурина удалось повысить с помощью добавки таурина и карнитина. У собак с ДКМП благодаря анализу концентрации таурина в плазме и цельной крови удалось выявить единичные случаи недостаточности таурина, однако значимость полученных данных неизвестна. Исходя из собственного опыта, авторы могут предположить, что давать таким животным добавки таурина бесполезно. Тем не менее собакам с документированным дефицитом таурина давать добавки таурина необходимо. А роль дефицита таурина при ДКМП у собак еще предстоит выяснить.

L-Карнитин

L-Карнитин – это соединение, синтезированное из аминокислоты лизина и метионина, которое концентрируется в скелетных и сердечных мышцах и имеет решающее значение для метаболизма жирных кислот и синтеза АТФ. Дефицит карнитина может возникать в результате сокращения его синтеза, уменьшения потребления с пищей, ослабления абсорбции в кишечнике, усиленного выведения его из организма почками или дефектах при

его переносе. Ограниченная почечная реабсорбция карнитина и вероятные дефекты его переноса делают собак особенно уязвимыми к подобному дефициту. Поэтому для поддержания запасов карнитина в организме на должном уровне, они должны постоянно восполняться вместе с кормами.

У многих видов животных дефицит карнитина связан с первичным заболеванием миокарда, причем сначала была обнаружена его связь с ДКМП у собак породы боксер. Хотя существует ряд мало достоверных отчетов, касающихся эффективности карнитина при лечении ДКМП у собак, никаких научных исследований на эту тему не проводилось. По-видимому, некоторые собаки с ДКМП могут испытывать миокардиальный или системный дефицит карнитина, а потому реагировать на его добавку, однако выявление таких животных весьма затруднительно. Чтобы выявить собак с дефицитом карнитина необходима эндомиокардиальная биопсия и соответствующий анализ полученных образцов, однако это явно неосуществимо в отношении всех пациентов. Добавки карнитина имеют несколько побочных эффектов, но главная проблема заключается в их высокой стоимости. Поэтому авторы предлагают владельцам собак с ДКМП воспользоваться добавками карнитина (50–100 мг/кг п/о каждые 8 часов), но добавляют, что они не являются обязательными (хотя эти добавки особенно рекомендуются собакам породы боксер и кокер спаниель).

Нутрицевтики

Ветеринарные нутрицевтики пока еще не имеют официального определения, однако так принято называть субстанции, которые «производятся в очищенной или экстрагированной форме и принимаются перорально, чтобы обеспечить животное веществами, необходимыми для нормального строения и функционирования организма, а также для улучшения здоровья и самочувствия». В отличие от ранее перечисленных питательных веществ, нутрицевтики не гарантируют полного восполнения дефицита, а потому зачастую принимаются не столько на физиологическом, сколько на фармацевтическом уровне.

Омега-3 жирные кислоты

Жирные кислоты омега-3 – эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) – являются длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, в которых первая двойная связь находится на позиции третьего углерода от метилового конца (в отличие от омега-6 жирных кислот – линолевой, линоленовой и арахидоновой, у которых первая двойная связь находится на позиции шестого углерода). Эти отличия порождают различные структуры и свойства жирных кислот. Омега-3 жирные кислоты, подобно омега-6 жирным кислотам, обычно содержатся в плазматических мембранах в очень низких концентрациях. Эта концентрация может возрастать благодаря употреблению пищи или пищевых добавок, обогащенных омега-3 жирными кислотами. Польза от высокой концентрации данных кислот в мембранах состоит в том, что продукты их распада (эйкозаноиды), как правило, являются менее сильными медиаторами воспаления, чем эйкозаноиды, образованные при распаде омега-6 жирных кислот. Это сокращает выработку цитокинов и других медиаторов воспаления как у людей, так и

у собак. Рыбий жир обладает непосредственной способностью к подавлению генетической экспрессии цитокинов. Кроме того, у собак с ЗСН отмечается пониженное содержание жирных кислот ЭПК и ДГК в плазме крови. В одном исследовании собак с ЗСН и ДКМП рыбий жир привел в норму концентрацию жирных кислот в плазме крови, уменьшил синтез цитокинов и улучшил состояние мышечной массы, а у некоторых собак даже способствовал повышению аппетита. Другая, экспериментально подтвержденная польза рыбьего жира, состоит в устранении аритмии. Однако рыбий жир полезен далеко не всем собакам и кошкам с сердечными заболеваниями, а лишь тем, у кого наблюдается потеря мышечной массы и анорексия, а также аритмия. Авторы рекомендуют следующую дозировку: ЭПК – 40 мг/кг, ДГК – 25 мг/кг. Капсулы с рыбьим жиром, которые содержат 180 мг ЭПК и 120 мг ДГК, можно купить в любой аптеке. Максимальная доза обычно составляет 300 мг ЭПК и 180 мг ДГК и, как правило, рекомендуется крупным собакам. Однако если капсулы с рыбьим жиром содержат и другие добавки, то их следует избегать. Чтобы продемонстрировать эффективность этих добавок с точки зрения выживаемости и качества жизни, необходимы дальнейшие исследования.

Коэнзим Q10

Коэнзим Q10 – это кофактор многочисленных реакций, необходимых для выработки энергии. Кроме того, он является очень сильным антиоксидантом и обеспечивает определенную защиту организма от экспериментально вызванной ишемической болезни сердца. Некоторые исследования, проводимые в гуманной медицине, дали обнадеживающие результаты – добавки коэнзима Q10 смягчали клинические симптомы и улучшали эхокардиографические параметры при ДКМП, однако подобные результаты были получены далеко не во всех случаях. Некоторые ветеринарные врачи используют коэнзим Q10 при лечении ЗСН у собак в дозах от 30 мг п/о каждые 12 часов до 90 мг п/о каждые 12 часов (для лечения крупных собак). Тем не менее для более точного подтверждения эффективности данного вещества необходимы дальнейшие исследования.

Антиоксиданты

С недавних пор витамины-антиоксиданты привлекли повышенное внимание исследователей, которые пытались выяснить – можно ли использовать эти витамины для профилактики сердечных заболеваний у людей. Антиоксиданты эффективно предотвращают вред, наносимый организму свободными радикалами. Большинство исследований в человеческой кардиологии связано с заболеваниями коронарной артерии, причем некоторые данные указывают, что в отсутствие компенсаторного действия антиоксидантов активность свободных радикалов при ЗСН повышается. Поэтому, хотя большинство исследований продолжается, антиоксидантные добавки имеют многообещающее будущее.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРМЛЕНИЮ

Промышленные корма

Существует множество вариантов лечебного ветеринарного питания, предназначенного для собак и кошек с сер-

дечными заболеваниями. Они отличаются различными свойствами, но содержат пониженный уровень натрия и хлоридов и повышенный уровень витаминов группы В. Содержание протеина, магния, фосфора и калия варьируют в зависимости от вида корма. Выбор того или иного корма зависит от стадии заболевания каждого конкретного пациента, клинических симптомов, лабораторных данных и аппетита. Кроме того, продается множество кормов, не предназначенных для питания животных с сердечными заболеваниями, но имеющих пониженное содержание натрия (питание для старых животных или для животных с почечной недостаточностью). Поэтому важно правильно оценивать, подходят ли они конкретному животному или нет. Например, животным с кахексией необходимо питание с низким содержанием протеина, а животным, получающим иАКФ, необходим корм с высоким содержанием калия.

Питание домашнего приготовления

Большинство животных лучше всего кормить промышленными кормами, и лишь для некоторых более пригодное домашнее питание. Для таких индивидумов промышленные корма либо являются неаппетитными, либо же могут принести вред, ввиду уже существующих нарушений, например, гиперлипидемии. Однако использование домашней пищи требует любящего владельца, готового тратить время на ее приготовление из ингредиентов с низким содержанием соли. Владелец должен сам высказать желание строго следовать вашим предписаниям. Подобное желание тем более важно, что в литературе публикуется множество неправильно сбалансированных, а потому вредных диет.

Изменения в питании

Все изменения в рационе должны производиться постепенно, на протяжении 4–5 дней. Если животное болеет, то лучше выждать несколько дней, пока его состояние не стабилизируется. Известно, что у больных людей может возникать отвращение к еде, в результате чего они начинают питаться неадекватно, и это продолжается довольно долго. Поэтому если животное отказывается есть необходимое количество нового корма, его владелец должен немедленно поставить вас в известность. Пусть лучше животное питается менее подходящей для него пищей, чем ест слишком мало.

Начало диетотерапии и контроль

Перед началом курса диетотерапии у всех собак и кошек с сердечными заболеваниями необходимо взять биохимический анализ крови и мочу на исследование. В процессе комбинированной лекарственно-диетичес-

кой терапии животные с ЗСН и почечной недостаточностью, включая изостенурию, подвергаются повышенному риску развития азотемии. Не существует никаких универсальных рекомендаций по поводу контрольного уровня натрия, хлоридов, магния или калия в корме. Поэтому каждое животное должно подвергаться регулярному обследованию (еженедельно – в течение первых 2 недель или после изменения вида препарата, а затем 1 раз в два месяца). Процесс наблюдения должен состоять из взвешивания, изучения общего состояния и эффективности функционирования почек, а также контроля за необходимой концентрацией сывороточного магния и электролитов. В зависимости от клинических симптомов и данных лабораторных анализов, необходимо производить изменения в питании, а также менять препараты или корректировать дозы. И наконец, изменения общего состояния организма – то есть кахексия или ожирение – должны корректироваться как можно быстрее, прежде чем они успеют вызвать осложнения.

Литература

- Alexander JK: The heart and obesity. In: Hurst JW, ed: The Heart, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1986, p 1452. *Reviews the cardiovascular effects of obesity.*
- Boegehold MA, Kotchen TA: Relative contributions of dietary Na⁺ and Cl to salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 14:579, 1989. *Reviews studies of human and animal blood pressure responses to dietary sodium loading without chloride.*
- Cobb M, Michell AR: Plasma electrolyte concentrations in dogs receiving diuretic therapy for cardiac failure. *J Small Anim Pract* 33:526, 1991. *Study of electrolyte concentrations in dogs with congestive heart failure.*
- Freeman LM, Roubenoff R: The nutrition implications of cardiac cachexia. *Nutr Rev* 52:340, 1994. *A review of the pathogenesis and treatment of cardiac cachexia.*
- Freeman LM, Rush JE, Kehayias JJ, et al: Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *J Vet Intern Med* 12:65, 1998. *Study of the effects of fish oil on body composition, cytokine production, and survival in dogs with dilated cardiomyopathy and heart failure.*
- Keene BW: L-Carnitine deficiency in canine dilated cardiomyopathy. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI* Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 780. *A review of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of carnitine deficiency.*
- Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR: Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: A reversible cardiomyopathy. *Science* 237:764, 1987. *The first report of the role of taurine deficiency in feline dilated cardiomyopathy.*
- Roudebush P, Allen TA, Kuehn NF, et al: The effect of combined therapy with captopril, furosemide and a sodium-restricted diet on serum electrolyte concentrations and renal function in normal dogs and dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 8:337, 1994. *A study examining nutrient-drug interactions in dogs with congestive heart failure.*

Сердечно-сосудистые нарушения при заболеваниях щитовидной железы

Дэвид Л. ПАНСЬЕРА

Гормоны щитовидной железы играют существенную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Поэтому при лечении собак и кошек с заболеваниями щитовидной железы необходимо учитывать воздействие этих гормонов на сердце и периферическую циркуляцию крови. Как правило, для лечения сердечно-сосудистых нарушений, возникающих в результате заболевания данной железы, достаточно устранить дефицит или избыток вырабатываемых ею гормонов. Однако в некоторых случаях необходимы более тщательное клиническое обследование и специфическая терапия. Иногда эти отклонения бывают настолько серьезными, что ранняя стадия гипертиреоза у людей считается вызванной возникновением первичных заболеваний сердца.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Гипертрофия левого желудочка, усиление сократимости сердечной мышцы и увеличение частоты сердечных сокращений возникают при гипертиреозе как результат прямого или опосредованного воздействия на сердце. Гормоны щитовидной железы стимулируют выработку изоформы миозина, которая увеличивает скорость миозин-актинового взаимодействия и тем самым повышает сократимость. Этому также способствуют повышенная активность саркоплазматно-ретикулярной Ca^{2+} -АТФазы и увеличенное количество кальциевых каналов сарколеммы. При гипертиреозе количество сердечных бета-адренорецепторов возрастает, что может привести к повышению сократимости и гипертрофии сердца.

Возможно, более важным является непосредственное воздействие гормонов щитовидной железы не на сердце, а на периферическое кровообращение. Гипертиреоз ускоряет метаболизм за счет увеличенного потребления кислорода тканями, реагирующими на воздействие гормонов щитовидной железы. Чтобы адекватно отреагировать на потребность периферических тканей в более обильном кровоснабжении, сопротивляемость периферических кровяных сосудов падает – возможно, это происходит за счет выброса вазодилататоров в тканях с увеличенным потреблением кислорода. Последующее снижение диастолического кровяного давления приводит к увеличению сердечного выброса за счет повышения сократимости и частоты сердечных сокращений. Кроме того, при гипертиреозе увеличивается объем крови.

Как правило, гипертиреоз вызывает гипертензию, что можно объяснить повышенным сердечным выбросом и объемом крови. Однако точный патогенез гипертензии при гипертиреозе еще предстоит выявить.

Электрическая активность сердца также зависит от гормонов щитовидной железы. Повышенная частота сердечных сокращений и аритмия могут быть спровоцированы увеличением числа сердечных бета-адренорецепторов, гипертрофией миокарда, повышением активности

Na^{+} , K^{+} -АТФазы или прямым воздействием гормонов щитовидной железы.

Гипотиреоз воздействует на сердце прямо противоположным образом, причем эти изменения являются менее основательными. При гипотиреозе в той или иной степени развиваются следующие отклонения: понижение сердечного выброса, повышение сопротивления системных сосудов, понижение объема крови и брадикардия. Кроме того, гипотиреоз может способствовать развитию атеросклероза, который нарушает нормальное функционирование сердца и приводит к ишемической болезни и инфаркту миокарда.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТИРЕОЗЕ

Клинические данные

Гормоны щитовидной железы вызывают множество сердечно-сосудистых нарушений, которые поддаются клинической оценке. Систолические сердечные шумы или ритм галопа были зафиксированы у половины всех кошек с гипертиреозом. Из всех видов аритмий чаще всего встречается синусовая тахикардия. Примерно в трети случаев наблюдается полиурия, которая может являться прежде всего следствием усиления кровотока в почках. При застойной сердечной недостаточности могут возникнуть тахипноэ, одышка, учащение дыхания, летаргия, слабость и анорексия. Если в 1983 году сердечная недостаточность была найдена у 12% кошек с гипертиреозом, то в последнее время она отмечается только у 2%. Столь сильное сокращение заболеваемости, вероятно, можно объяснить успехами более ранней диагностики. Слабый бедренный пульс, гепатомегалия, расширение яремной вены, приглушенные шумы в сердце и легких, крепитация в легких, граница уровня жидкости в грудной клетке и цианоз – все эти нарушения в той или иной степени встречаются у кошек с ЗСН и гипертиреозом.

Электрокардиографические отклонения состоят из увеличения амплитуды R-зубца, согласующейся с расширением левого желудочка в 34% и синусовой тахикардией – в 7% случаев. Иногда наблюдаются и другие виды аритмии, включая суправентрикулярные и вентрикулярные преждевременные сокращения или тахикардию. Иногда отмечается увеличение продолжительности комплекса QRS. Могут возникать и отклонения в функционировании проводящих путей – особенно блокада переднего пучка левой ветви, блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, а также преждевременное возбуждение желудочков. Некоторые из этих нарушений могут не иметь отношения к состоянию щитовидной железы, поскольку часто возникают у старых кошек.

При рентгенографическом исследовании грудной клетки нередко наблюдается кардиомегалия с преимущественным увеличением левого желудочка и пред-

сердца. Генерализованная кардиомегалия с выпотом в плевральную полость или отеком легких типична для кошек с ЗСН. Наиболее общими электрокардиографическими изменениями являются гипертрофия свободной стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, увеличение левого предсердия, а также расширение левого желудочка. Гипертрофия желудочка иногда является асимметричной по отношению к изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки (которая часто наблюдается у старых кошек в отсутствие гипертиреоза). У некоторых кошек при гипертиреозе с асимметричной гипертрофией имеет место обструкция левого желудочка. Однако пока неясно – является ли асимметричная гипертрофия перегородки результатом сопутствующей гипертрофической кардиомиопатии. У кошек при гипертиреозе сократимость сердца, измеренная с помощью эхокардиографии, зачастую оказывается усиленной. У кошек с сердечной недостаточностью встречается генерализованная дилатация сердца, а у небольшого числа кошек при гипертиреозе и ЗСН – дилатационная кардиомиопатия. Пока не установлено – является ли это следствием гипертиреоза или проявлением первичной дилатационной кардиомиопатии. ЗСН и обратимая дилатационная кардиомиопатия зафиксированы также у людей с продолжительным гипертиреозом. Для назначения курса лечения кошкам при гипертиреозе и ЗСН требуется выполнение эхокардиограммы.

Тромбоэмболия аорты

Несмотря на то, что у кошек при гипертиреозе почти всегда возникает гипертрофия сердца, тромбоэмболия аорты редко осложняет течение данного заболевания. Причины этого пока не ясны, однако они могут иметь отношение к не столь сильному увеличению предсердия и/или не столь явной гипертрофии миокарда, а также к более сильному сердечному выбросу, который возникает при гипертиреозе по сравнению с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

Системная гипертензия

Гипертензия встречается у 20–87% всех кошек с гипертиреозом. У таких животных наблюдается относительная резистентность к изменениям в сетчатке глаз, которые возникают при гипертензии, вызванной почечной недостаточностью или какими-то другими причинами. Чаще всего гипертензия проявляется в виде ретинопатии. Офтальмологическое обследование может обнаружить отек и кровоизлияние сетчатки, субретинальный выпот и отслоение сетчатки, извилистость артерий и гифему. Если эти изменения очень сильны, то может наступить слепота. Другие последствия неконтролируемой системной артериальной гипертензии – это прогрессирующее заболевание почек и кровоизлияние в центральной нервной системе. Поэтому всем кошкам с гипертиреозом вместе с офтальмологическим обследованием показано измерение систолического, а по возможности и диастолического кровяного давления. Быстрое лечение иногда может избавить даже от серьезных осложнений на глаза, вызванных гипертензией. Окончательное устранение гипертиреоза совсем не обязательно обеспечит отсутствие у животного гипертензии. Некоторым кошкам после ус-

тановления эутиреоза потребуется длительное лечение гипертензии.

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРТИРЕОЗА

Устранение гипертиреоза приводит и к устранению большинства связанных с ним сердечно-сосудистых нарушений. Однако для установления эутиреоза может потребоваться несколько недель, а в некоторых случаях возникает необходимость в лечении осложнений гипертиреоза.

Застойная сердечная недостаточность

Лечение кошек с гипертиреозом и ЗСН аналогично лечению кошек с эутиреозом. У большинства больных кошек возникает гипертрофия левого желудочка и гиперкинетическая функция, причем зачастую они сопровождаются увеличением правого предсердия. Необходимо определить – нет ли у животного редкой дилатационной кардиомиопатии, которая может служить основанием для неблагоприятного прогноза. Фуросемид, назначаемый в дозах 2–4 мг/кг в/в каждые 6–12 часов (Лазикс, Дизал), иногда нитроглицерин 1/4 дюйма каждые 6 часов (нитробид), кислород, а также избегание стрессов – вот основные методы экстренного лечения кошек. Кошки с бивентрикулярной сердечной недостаточностью и выпотом в плевральную полость должны быть подвергнуты торацентезу. При сердечной недостаточности основное лечение состоит из фуросемида – 1 мг/кг каждые 12–48 часов; причем следует избегать дегидратации организма. Эналаприл (Энакард) в дозах 0,5 мг/кг каждые 24 часа назначают кошкам с рефрактерной сердечной недостаточностью, однако он может быть противопоказан тем животным, у которых наблюдаются асимметричная гипертрофия желудочков и обструкция левожелудочкового выносящего тракта, хотя это пока трудно утверждать. Антиириодную терапию, например, с использованием метиназола, следует начинать сразу же после постановки диагноза. По мере установления эутиреоза и контроля сердечной недостаточности необходимо постепенно отменять назначенные препараты. У некоторых кошек с гипертиреозом наблюдаются сопутствующая идиопатическая гипертрофическая кардиомиопатия и персистирующее заболевание сердца, требующие длительного лечения.

Кошки с гипертиреозом и редкой дилатационной кардиомиопатией должны пройти курс лечения, аналогичный тому, который был описан ранее, включая назначение эналаприла или беназеприла. Кроме того, кошкам с нормально функционирующими почками следует давать дигоксин. Начальная доза должна составлять 1/4 часть 0,125-мг таблетки, даваемой через день. Через 7–14 дней после начала лечения следует измерить концентрацию дигоксина в сыворотке крови и в зависимости от этого скорректировать дозу. Лечение таких кошек весьма длительно, а прогноз осторожный.

Аритмия

Самым распространенным видом аритмии у кошек с гипертиреозом является синусовая тахикардия, которая обычно не требует лечения. Умеренная предсердная аритмия, такая как суправентрикулярные преждевременные сокращения или пароксизмальная суправентри-

кулярная тахикардия с частотой сердечных сокращений менее 240 ударов в минуту, тоже может не требовать лечения. При выраженной предсердной или желудочковой аритмии необходимо назначать бета-адреноблокаторы, например пропранолол (Индерал) в дозе 2,5 мг на кошку п/о каждые 8–12 часов, или атенолол (Тенормин), 6,25 мг на кошку п/о каждые 12–34 часа. Если реакция на эти препараты является неадекватной, то дозу можно еженедельно увеличивать. К назначению бета-блокаторов следует прибегать лишь после того, как симптомы сердечной недостаточности в течение 5–10 дней находятся под контролем или если только аритмия не является угрожающим для жизни животного состоянием. Блокаторы кальциевых каналов, например дилтиазем (Кардизем), следует давать в дозе 7,5 мг на кошку каждые 8 часов, а Кардизем SR – 20 мг на кошку каждые 24 часа. Они могут использоваться для лечения предсердной аритмии, если бета-блокаторы противопоказаны из-за сопутствующих заболеваний – например бронхита, астмы или тромбоэмболии аорты. Большинство видов аритмии устраняется после начала контролирования застойной сердечной недостаточности и гипертиреоза, поэтому использовать антиаритмические препараты следует весьма умеренно и осторожно.

Тромбоэмболия аорты

К счастью, тромбоэмболия аорты у кошек с гипертиреозом встречается достаточно редко, тем более, что способы ее эффективного и безопасного лечения пока не разработаны. Если тромбоэмболия была обнаружена в течение 6 часов после возникновения, эффективными препаратами являются активаторы тканевого профибринолизина или стрептокиназа. Однако весьма велика вероятность летального исхода от реперфузного повреждения и кровотечения, да и клинический опыт применения таких препаратов весьма ограничен. Дальнейшее образование тромбов можно уменьшить назначением гепарина – 66 мг/кг п/к каждые 6 часов, а затем 220 МЕ/кг в/в, что позволит поддерживать активированное парциальное тромбопластиновое время на уровне, в 1,5–2 раза отличающемся от того, который был до начала лечения. Аспирин, 25 мг/кг каждые 72 часа, или варфарин (Кумадин) тоже могут предотвратить образование тромбов. А чтобы вызвать расширение сосудов и увеличить коллатеральную циркуляцию, можно принимать ацепромазин, 0,1–0,4 мг/кг п/к каждые 8 часов (Пром-айс), или гидралазин, 0,5 мг/кг п/о каждые 8 часов. Однако эффективность этого лечения пока не подтверждена, выздоровление затягивается надолго, а прогноз колеблется от осторожного до неблагоприятного.

Системная гипертензия

Кошкам с гипертензией (от умеренной до сильной, когда систолическое кровяное давление превышает 200 мм рт. ст.) требуются соответствующие препараты. Блокаторы кальциевых каналов, например амлодипин (Норваск), по-видимому, наиболее эффективны. Сначала его следует назначать в дозе 0,625 мг на кошку п/о каждые 24 часа. Если гипертензия сохранилась и после 7 дней лечения, то к амлодипину следует добавить эналаприл. С гипертензивной ретинопатией можно справиться благодаря понижению кровяного давления и местному или системному применению глюкокортикоидов.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

Клинические данные

Как правило, гипотиреоз воздействует на сердце в меньшей степени, чем гипертиреоз. У некоторых кошек были выявлены брадикардия, ослабление бедренного пульса, слабый верхушечный толчок сердца и приглушенные шумы в сердце. Электрокардиографические отклонения в 50% случаев состоят из уменьшения амплитуды R-зубцов (< 1 мВ), синусовой брадикардии, атриовентрикулярной блокады I степени, инверсии Т-зубца и сдвига основных электрических осей. Эти изменения ЭКГ частично восстанавливаются в течение 8 недель заместительной терапии гормонами щитовидной железы. Желудочковая аритмия встречается редко и у собак с атеросклерозом может быть вызвана ишемической болезнью сердца. Было обнаружено, что у собак с гипотиреозом часто возникает фибрилляция предсердия. Эти и подобные им малодостоверные сообщения подтверждают факт наличия значительных электрофизиологических эффектов при гипотиреозе.

Гипотиреоз связан с нарушением сократимости миокарда. У собак с гипотиреозом обнаружено уменьшение левожелудочковой фракции укорочения в сочетании с различными видами увеличения его конечно-диастолического диаметра или уменьшения конечно-систолического диаметра. Уменьшение сократимости, как правило, является умеренным, однако даже это может иметь большое значение для собак с заболеваниями сердца.

Атеросклероз в качестве осложнения гипотиреоза у собак встречается достаточно редко, являясь следствием сильной гиперхолестеринемии и липопротеиновых нарушений. Накопление в артериях липидов и макрофагов в сочетании с пролиферацией гладкой мускулатуры приводит к образованию атеросклеротических бляшек. По мере накопления этих бляшек они начинают затруднять кровоток и могут приводить к локальной ишемии. Кроме типичных симптомов гипотиреоза и гиперхолестеринемии, у больных собак могут быть выявлены такие признаки многочисленных поражений внутренних органов, как коллапс, рвота, летаргия и неврологические нарушения. Достаточно часто встречаются панкреатит, тромбоз подвздошных вен и инфаркт центральной нервной системы. Прогноз является неблагоприятным, поскольку во время постановки диагноза у большинства собак заболевание находится в прогрессирующей стадии.

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПОТИРЕОЗА

Необходимость в специфическом лечении сердечно-сосудистых осложнений гипотиреоза возникает достаточно редко. Как правило, нарушения являются весьма умеренными, а потому не требующими никакого другого лечения, кроме заместительной терапии гормонами щитовидной железы. У собак с застойной сердечной недостаточностью и гипотиреозом следует устранять соответствующие клинические симптомы. Возмещение левотироксина следует начинать с четверти обычной дозы – то есть следует давать 0,0055 мг/кг п/о каждые 12 часов и удваивать эту дозу каждые 2 недели до тех пор, пока концентрация сывороточного тироксина (Т4) и тиреотид-стимулирующего гормона (ТСГ) не придут в

норму. Хотя люди, страдающие от гипотиреоза, подвергаются повышенному риску интоксикации дигоксинном, фармакокинетика данного препарата у собак с гипотиреозом не отличается от той, которая наблюдается у собак с эутиреозом, а потому нет необходимости корректировать дозу. Другие антиаритмические препараты редко показаны для собак с гипотиреозом и аритмиями, если только нет сопутствующего заболевания сердца. Помимо устранения клинических проявлений атеросклероза, его можно лечить соответствующими гормональными добавками и диетой с низким содержанием жиров.

Литература

- Bond BR, Fox PR, Peterson ME, et al: Echocardiographic findings in 103 cats with hyperthyroidism. J Am Vet Med Med Assoc 192:1546, 1988.
- Broussard JD, Peterson ME, Fox PR: Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983 to 1993. J Am Vet Med Assoc 206:302, 1995.
- Jacobs G, Hutson C, Dougherty J, et al: Congestive heart failure associated with hyperthyroidism in cats. J Am Vet Med Assoc 189:52, 1986.
- Keene BW, Rush HE: Therapy of heart failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 867.
- Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med 88:631, 1990.
- Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, et al: Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. J Vet Intern Med 4:58, 1990.
- Panciera DL: An echocardiographic and electrocardiographic study of cardiovascular function in hypothyroid dogs. J Am Vet Med Assoc 205:996, 1994.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, et al: The thyroid and the heart. Circulation 87:1435, 1993.
- Stiles J, Polzin DJ, Bistner SI: The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. J Am Anim Hosp Assoc 30:564, 1994.
- Umpierrez GE, Challapalli S, Patterson C: Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism. Am J Med Sci 310:99, 1995.
- Zeiss CJ, Waddle G: Hypothyroidism and atherosclerosis in dogs. Compend Contin Educ Pract Vet 17:1117, 1995.

Брадиаритмия

МАРК РИШНИВ
Уильям П. ТОМАС

Брадикардия – это общий термин, используемый для описания замедленной частоты сердечных (желудочковых) сокращений. Термин «*брадиаритмия*» применяется для описания некоторых видов сильной аритмии, сопровождаемых брадикардией. Нормальная частота сердечных сокращений варьируется у различных видов животных и зависит от возраста, размеров тела, и физиологического состояния, поэтому точно определить ее минимальный уровень для каждой индивидуальной особи весьма трудно. Частота синусового ритма менее 60 ударов в минуту (уд./мин) у взрослых собак, находящихся в состоянии бодрствования, обычно считается признаком брадикардии. У кошек минимальная нормальная частота пульса составляет 90–120 уд./мин. Важно отметить, что подобные ограничения являются произвольными и что более медленная частота пульса отнюдь не всегда является патологической или вызывает клинические симптомы.

Брадиаритмия может быть результатом первичного заболевания сердца, поражающего главным образом систему проводящих путей, или более генерализованного заболевания сердца (например, клапанов или миокарда), или может являться следствием каких-то иных факторов, не имеющих отношения к сердцу. Все это приводит к уменьшению частоты разрядов синусоватриального (СА) узла или прерывистому распространению импульсов из предсердий в желудочки. Некоторую аритмию вызывает вегетативный дисбаланс между симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системой (ПНС), часто называемой вагус-опосредованной. Кроме того, брадиарит-

мия может возникать в результате определенных заболеваний, не связанных с сердцем, но способных влиять на его электрофизиологию – например, гиперкалиемии, гипотермии или гипотиреоза.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Брадиаритмия может иметь или не иметь клинических симптомов, что обычно зависит от интенсивности связанных с ней гемодинамических нарушений. Большинство вагус-опосредованных видов аритмии случайно обнаруживаются во время обычного обследования и оказываются недостаточно сильными для того, чтобы вызывать клинические симптомы. Особенно это касается кошек, которые успешно ограничивают свою активность, чтобы компенсировать гемодинамические ограничения, и у которых вспомогательный, задающий частоту сокращений водитель ритма (пейсмекер), как правило, ускоряет частоту настолько, что бывает способен предотвратить возникновение клинических симптомов, если животное находится в покое.

Многие животные с брадиаритмией не имеют клинических симптомов, точнее сказать, эти симптомы являются настолько трудноуловимыми, что ветеринарные врачи не могут их распознать. Большинство видов клинической брадиаритмии возникает у старых животных, поэтому их владельцы часто считают малозаметные клинические симптомы признаками старения. Однако многие владельцы сообщают о значительных и весьма удивительных улучшениях клинического состояния (усиление

подвижности и активности) старых животных после излечения брадиаритмии. Таким образом, явные клинические симптомы не являются предпосылкой для немедленного лечения пациентов.

Не существует уникальных или патогномонических клинических симптомов брадиаритмии, поэтому их возникновение вначале заставляет предположить наличие неврологических или нейромышечных расстройств. К таким симптомам (в порядке возрастания интенсивности) относятся вялость или пониженная активность, утомляемость или появление нетолерантности физических нагрузок, эпизодическая слабость или дезориентация, коллапс или обмороки (потеря сознания) и иногда — генерализованные судороги (возникающие после обмороков). Находясь в покое, большинство животных производят впечатление здоровых, однако они могут оказаться неспособными переносить умеренные или даже слабые физические нагрузки. Самые сильные клинические симптомы возникают в результате гипоксии головного мозга, вызванной уменьшением сердечного выброса, артериального давления и церебральной перфузии. Обычно при уменьшении частоты сердечных сокращений в качестве компенсации увеличивается ударный объем крови для поддержания общего сердечного выброса. Но если максимум ударного объема уже достигнут, а частота сокращений продолжает падать, то сердечный выброс уменьшается. Это приводит к уменьшению артериального давления, что может быть вполне терпимо, пока животное находится в покое или подвергается умеренным нагрузкам. Однако при повышении физической активности периферическая (мышечная) вазодилатация и повышенная потребность в кислороде требуют ускоренной циркуляции крови, что вызывает мышечную усталость и проявление нетолерантности к физической активности. Если церебральная перфузия и доставка кислорода также возрастают, то в качестве самых сильных клинических симптомов могут возникать изменения в психике.

Владельцам следует доставить животное в клинику для оценки его перемежающейся или временной атаксии или отклонений в поведении (короткие периоды прострации или бессмысленного взгляда в пространство). Эти симптомы аналогичны симптомам, которые возникают у людей, готовых упасть в обморок. К предобморочным состояниям относится чувство моментальной слабости, головокружение и резкое сужение поля зрения, причем все это подобно ощущениям, возникающим при ортостатической гипотензии. В предобморочном состоянии церебральная перфузия восстанавливается прежде, чем пациент потеряет сознание и упадет. Поскольку животные не могут сообщить о своих ощущениях, мы обычно описываем подобные симптомы у кошек и собак как эпизодическую или перемежающуюся слабость или потерю ориентации.

Прекращение сердечного выброса или утрата церебральной перфузии в течение более 6–8 секунд вызывает потерю сознания и обморок. Как правило, обмороки бывают очень кратковременными и продолжаются от 1 до 10 секунд. Столь внезапной потере сознания, сопровождаемой коллапсом, может предшествовать кратковременная потеря координации движений, возбуждение, агрессия или замешательство. Вокализация, утрата вегетативного контроля за висцеральными функциями (мочеиспускание, дефекация, саливация) и тоническо-клоническая

активность встречаются здесь намного реже, чем у животных с генерализованными судорогами. Выздоровление происходит быстро, без постсудорожного периода, после чего животные зачастую возвращаются к обычной активности и, судя по всему, просто забывают о предыдущих эпизодах. Продолжительная церебральная гипоксия изредка может приводить к судорогам, которые случаются во время потери сознания. При этом трудно бывает определить — то ли судороги вызваны расстройством центральной нервной системы, то ли брадиаритмией, особенно если она является перемежающейся и редкой. Необходимо научиться различать симптомы сердечных заболеваний и заболеваний центральной нервной системы, поскольку подход к их лечению различный.

У животных с брадиаритмией учащается артериальный пульс (хотя брадиаритмия родственна гиперadreнокортицизму) и наблюдаются слышимые периоды брадикардии. Эти периоды могут иметь вид перемежающихся пауз в нормальном ритме или устойчиво медленных, регулярных или нерегулярных ритмов. У некоторых животных может присутствовать тахикардия (преждевременные сокращения, пароксизмальная тахикардия). У животных с атриовентрикулярной (АВ) блокадой иногда прослушивается четверть сердечных звуков, связанных с изолированными предсердными сокращениями и несформированными Р-зубцами. Другие данные отражают наличие или отсутствие лежащих в основе этого явления структурных сердечных заболеваний. При отсутствии заболеваний клапанов или миокарда симптомы застойной сердечной недостаточности встречаются редко, хотя у некоторых активных собак с постоянной брадикардией, но без глубоких структурных заболеваний сердца иногда наблюдаются асцит и другие признаки застойной сердечной недостаточности.

ОСОБЕННОСТИ БРАДИАРИТМИИ

Хотя опытный ветеринарный врач может предположить специфическую брадиаритмию при одном только физическом обследовании, подтверждение этого диагноза требует использования метода электрокардиографии. II отведение является самым часто используемым отведением для анализа сердечного ритма у собак и кошек, однако рекомендуется записывать и исследовать все стандартные отведения от конечностей и грудной клетки, особенно когда данный ритм трудно идентифицировать благодаря одному только II отведению. В частности, распознавание и расчет времени Р-зубцов очень важны для идентификации специфической аритмии, что, в свою очередь, необходимо для выбора лечения и прогнозирования результатов. После идентификации вида аритмии следует оценить ее этиологию и клиническую значимость для данного пациента.

ВАГУС-ОПОСРЕДОВАННАЯ БРАДИАРИТМИЯ

Данная аритмия возникает из-за неустойчивости поступающих в сердце вегетативных нервных сигналов. У таких животных обычно нет структурных патологий или тканевых патологий проводящих путей, зато у них наблюдается повышенный парасимпатический (вагусный) и/или пониженный симпатический тонус. Специфическая аритмия, которая может возникать при высоком вагусном тоне, состоит из 1) синусовой брадикардии,

2) респираторной и нереспираторной синусовой аритмии, 3) СА-блокады или задержки, 4) АВ-блокады второй степени и 5) АВ-блокады третьей степени (встречается редко). Если частота желудочковых сокращений уменьшается до такой степени, что это позволяет вспомогательным (соединительным или желудочковым) пейсмекерам образовывать спонтанный импульс, то могут возникать выскальзывающие сокращения. При этом также может присутствовать АВ-блокада первой степени (с удлинением PR-интервала). Из всех видов вагус-опосредованной брадикардии чаще всего встречается респираторная синусовая аритмия (РСА), характеризующаяся ритмичным ускорением и урежением частоты сердечных сокращений во время вдоха и выдоха соответственно. У большинства кошек и многих собак вариации этой частоты являются весьма умеренными. Некоторые собаки, особенно мелких пород, среднего и старого возраста или имеющие респираторные заболевания, могут демонстрировать очень заметные изменения частоты дыхания (рис. 1А). Часто присутствует и блуждающий пейсмейкер, который характеризуется фазовыми изменениями амплитуды Р-зубцов (на II отведении амплитуда Р-зубцов возрастает во время вдоха и убывает во время выдоха). Сравнение респираторной фазы с частотой сердечных сокращений, производимое с помощью аускультации пациента или ЭКГ, позволяет идентифицировать большинство случаев РСА.

БРАДИАРИТМИЯ, НЕ ЯВЛЯЮЩАЯСЯ ВАГУС-ОПОСРЕДОВАННОЙ

Данная брадиаритмия обычно связана с патологическими изменениями в проводящих путях сердца, однако может являться и результатом определенных метаболических нарушений. Эта аритмия возникает из-за неспособности

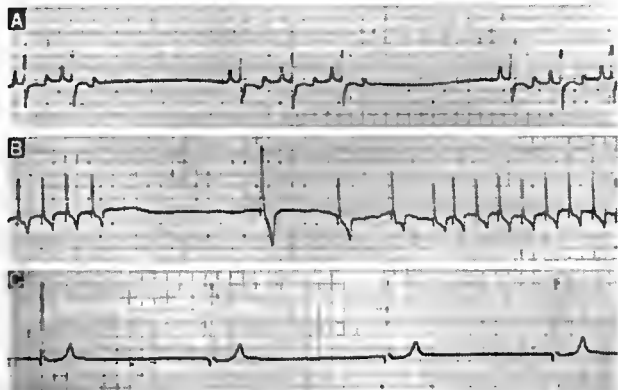


Рис. 1. А – III отведение ЭКГ, полученное при обследовании бигля с хроническим заболеванием нижних дыхательных путей, демонстрирует резко выраженную дыхательную синусовую аритмию. Скорость движения бумаги – 50 мм/сек. В – II отведение ЭКГ, полученное при обследовании цвергшнауцера с синдромом слабости синусового узла. Период синоатриальной задержки следует за единичным желудочковым выскальзывающим комплексом, двумя узловыми сокращениями, а затем вспышкой суправентрикулярной тахикардии. Скорость движения бумаги – 25 мм/сек. С – II отведение ЭКГ, полученное при обследовании лабрадор-ретривера с асистолией предсердия, характеризующейся полным отсутствием Р-зубцов и узловым выскальзывающим ритмом с частотой 45 ударов в минуту. Скорость движения бумаги – 50 мм/сек.

передавать импульсы в СА-узел, в миокард предсердий или желудочков.

Дисфункции синоатриального узла

Неспособность генерировать СА-импульсы может привести к синусовой брадикардии, перемежающимся синоатриальным задержкам или постоянной асистолии предсердий. Эти состояния могут являться следствием первичной дисфункции СА-узла или побочных нарушений, которые влияют на его электрические свойства. К первичным нарушениям относятся *синдром слабости синусового узла (СССУ)* и *постоянная асистолия предсердий*. Иногда на функцию СА-узла также может повлиять инфльтрация или разрушение миокарда при новообразованиях или кардиомиопатии. К побочным нарушениям, являющимся причиной патологически медленной активности СА, относятся метаболические расстройства, такие как гиперкальциемия или гипотермия, эндокринные заболевания, например гипотиреоз и гипoadренкортицизм, а также вегетативные системные заболевания, как, например, вегетативная дисфункция, встречающаяся у собак и кошек. Среди подобных заболеваний, как правило, доминируют клинические симптомы, не связанные с работой сердца, поэтому лечить следует именно их.

Синдром слабости синусового узла (СССУ)

Данный термин используется для описания первичных нарушений в функционировании проводящих путей, которые вызывают ошибочную, непостоянную СА-деполяризацию, неадекватный дополнительный выскальзывающий ритм и клинические признаки брадикардии. Возникающая в результате брадиаритмия может состоять из неадекватной синусовой брадикардии, СА-блокады или перемежающейся СА-задержки. С точки зрения ЭКГ она характеризуется непредсказуемым синусовым ритмом, который перемежается периодами СА-замедления, паузами или задержками, с непостоянными соединительными или желудочковыми выскальзывающими комплексами. Кроме этого, может присутствовать АВ-блокада первой или второй степени. У некоторых животных отмечается преждевременная деполяризация предсердий или желудочков или периоды суправентрикулярной (синусовой или предсердной) тахикардии (см. рис. 1В), что позволяет предположить генерализованное поражение проводящей системы. Данное состояние возникает главным образом у собак мелких пород, таких как цвергшнауцеры, американские кокер спаннелли и вест хайленд уайт терьеры. Брадиаритмия при СССУ реагирует на лечение ваготитическими препаратами в различной степени выраженности.

Относительно недавно брадиаритмия была обнаружена и у некоторых доберманов с дилатационной кардиомиопатией и обмороками. У этих собак развились глубокая синусовая брадикардия или СА-задержка, связанные с возбуждением или физической нагрузкой, что очень сходно с вагус-опосредованными нейрокардиогенными обмороками у людей. Однако лекарственная терапия, эффективная для контроля за подобными обмороками (бета-адреноблокада), оказалась неэффективной для контроля за клиническими симптомами у вышеупомянутых собак, что позволяет предположить различную этиологию.

Персистирующая асистолия предсердий (атриовентрикулярная мышечная дистрофия)

Персистирующая асистолия (остановка) предсердий является достаточно редким состоянием, которое главным образом встречается у спрингер спаниелей и староанглийских овчарок. Оно также наблюдалось у некоторых сиамских кошек с прогрессирующей дилатационной кардиомиопатией. У собак подобное состояние называется атриовентрикулярной мышечной дистрофией и сходно с некоторыми видами мышечной дистрофии у человека (мышечная дистрофия Эймери-Дрейфуса, фасцио-плече-лопаточная мышечная дистрофия). С точки зрения электрокардиографии данный ритм характеризуется первичным соединительным или идиовентрикулярным выскальзывающим ритмом без видимых Р-зубцов (см. рис. 1С). Кроме того, могут возникать незаконченные маленькие, едва выраженные Р-зубцы, а также полная АВ-блокада. Внутривентрикулярная электрограмма обычно показывает отсутствие предсердной электрической активности или только фокальную. Это нарушение является уникальным в том смысле, что здесь присутствуют прогрессирующая предсердная и желудочковая мышечная дегенерация и фиброз, часто приводящие к застойной сердечной недостаточности. Данное состояние обычно приводит к фатальному исходу спустя 12–18 месяцев после постановки диагноза.

Гиперкалиемия

Повышенная концентрация калия в сыворотке крови вызывает брадиаритмию, которая варьирует от простой синусовой брадикардии (сывороточный K^+ – 6–7 мЭкв/л) до синовентрикулярного ритма (сывороточный K^+ больше или равен 7–9 мЭкв/л). На ЭКГ синовентрикулярный ритм выглядит похожим на асистию предсердий и зачастую именуется именно так. Однако при гиперкалиемии данный ритм возникает в СА-узле, но данный импульс распространяется через специализированные предсердные проводящие волокна в АВ-узел и желудочки без деполяризации предсердного миокарда, приводящей к утрате видимых на ЭКГ Р-зубцов. Синовентрикулярный ритм дифференцируют с первичной асистолью предсердий на основании других клинических данных, связанных с сильной гиперкалиемией и вызвавшими ее причинами.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ПРОВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Самым распространенным и диагностируемым типом блокады проводимости является неспособность импульса, порождаемого СА-узлом, проходить в предсердный или желудочковый миокард. Подобное нарушение обычно подразделяют на СА- и АВ-блокаду.

Синоатриальная блокада и задержка

Блокада синоатриального выхода возникает в том случае, когда импульс, инициируемый СА-узлом, не может из него выйти. На ЭКГ отсутствует один или несколько Р-зубцов, а продолжительность итоговых пауз многократно увеличивает доминирующий интервал между нормально образованными Р-зубцами. Диагноз «синоатриальная задержка» ставится в том случае, когда продолжительность СА-пауз превышает два нормальных Р-Р

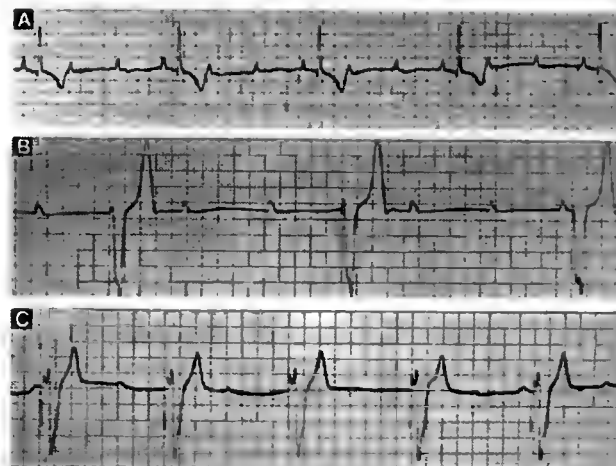


Рис. 2. А – II отведение ЭКГ, полученное при обследовании собаки-метиса с АВ-блокадой II степени. Лишь каждый третий Р-зубец проводится в желудочки (блокада 3:1). В – II отведение ЭКГ, полученное при обследовании немецкой овчарки с АВ-блокадой III степени (полной). Здесь наблюдается полная атриовентрикулярная диссоциация при частоте предсердных сокращений 120 ударов в минуту и желудочковом выскальзывающем ритме с частотой 40 ударов в минуту. С – отведение V4 ЭКГ, полученное при обследовании той же самой собаки после трансвенозной имплантации пейсмекера. Атриовентрикулярная диссоциация сохраняется, однако частота предсердных сокращений снизилась до 75 ударов в минуту. В начале каждого желудочкового комплекса видны острые зубцы. Постоянная скорость бумаги для всех графиков составляла 50 мм/сек.

интервала. Ввиду высокой вероятности и заметной изменчивости респираторной синусовой аритмии (РСА) у многих здоровых собак особенно трудно бывает провести различие между нормальной и патологической синусовой аритмией (РСА, блокада СА-выхода и СА-задержка). К счастью, их причины, оценка и лечение сходны. Различение между вагус-опосредованной и вагус-неопосредованной СА-задержками проводится с помощью провокационного тестирования (см. ниже).

Атриовентрикулярная блокада

Данный вид блокады возникает в том случае, когда имеется препятствие для нормального прохождения СА-импульсов в миокард желудочков. Различают три степени интенсивности АВ-блокады: первая (замедление АВ-проводимости, удлинение Р-Q интервала), вторая, или неполная (перемежающее АВ-проведение, один или несколько несформированных Р-зубцов) и третья, или полная (отсутствует АВ-проводимость, асинхронные и независимые Р-зубцы и QRS-комплексы, рис. 2А и В). Брадиаритмию порождает только АВ-блокада второй и третьей степени. АВ-блокада первой и второй степени может быть вагус-опосредованной (см. выше), вызываться применением препаратов (дигоксин, бета-блокада) или являться патологической. При блокаде третьей степени частота пульса определяется частотой дополнительного соединительного или выскальзывающего ритма. Патологическая (невагусная, нефармакологическая) АВ-блокада возникает в результате заболевания, поражающего АВ-узел или систему Гиса-Пуркинье, и обнаруживается

у собак гораздо чаще, чем у кошек. Хотя данная блокада может быть острой и временной (например, при травмах, сепсисе, тромбозе или в результате ятрогенных причин), большинство случаев выраженной АВ-блокады второй и третьей степени являются патологическими, идиопатическими и перманентными. С точки зрения гистологии может существовать фиброз проводящей ткани сердца без выявления этиологии. Согласно некоторым сообщениям, возможна связь между АВ-блокадой третьей степени и приобретенной генерализованной миастенией или сероположительной реакцией на присутствие боррелий (*Borrelia burgdorferi*) у собак. Кроме того, эта блокада может быть связана с гипертиреозом у кошек, кардиомиопатией у кошек и собак, а также врожденными заболеваниями. Идиопатическая АВ-блокада иногда наблюдается у старых кошек, но не распознается, вероятно, из-за перемежающегося характера или более быстрого васкальзующего ритма, присущего данным животным.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Провокационное тестирование

После выявления брадиаритмии с помощью ЭКГ рекомендуется выяснить – не является ли она по своему происхождению полностью или частично вегетативной. Для этого существует провокационное тестирование, которое физиологически (физическая активность, возбуждение) или фармакологически (обычно путем тест-реакции на атропин) изменяет вагусный и/или симпатический тонус.

Физиологическое тестирование брадиаритмии использует физическую активность для уменьшения вагусного тонуса и усиления симпатического тонуса в ответ на повышенное требование к сердечному выбросу. Поскольку физиологическое тестирование трудно стандартизировать, а животные с сильной брадикардией могут отказываться проявлять активность, авторы не советуют принуждать их к этому. Гораздо легче манипулировать вегетативным балансом с помощью фармакологических средств.

Повысить симпатический тонус и частоту сердечных сокращений можно с помощью внутривенного введения изопроterenола или допамина. Однако этот метод требует постановки капельницы и тщательного наблюдения за скоростью введения, чтобы предотвратить развитие тахикардии. Подобная терапия более эффективна в качестве кратковременного, промежуточного способа повышения соединительной выскальзывающей частоты желудочков у животных с сильной брадикардией, которых готовят для имплантации электрокардиостимулятора или других процедур. Для обычного тестирования СА-частоты и АВ-проводимости у животных с брадикардией гораздо проще и безопаснее использовать ваголитические препараты, позволяющие уменьшать вагусный тонус.

Тест-реакция на атропин включает в себя запись ЭКГ перед парентеральным введением препарата и после него для уменьшения или ликвидации вагусного тонуса. Не существует стандартизированного протокола исследования, применяемого при атропиновом тестировании животных, а потому ветеринарные врачи должны знать диапазон и последовательность возможных реакций на этот препарат, особенно при обследовании собак. У здоровых собак полный ваголиз приводит к очень регуляр-

ному синусовому ритму (без синусовой аритмии) с нормальным PR-интервалом и при отсутствии изменений Р-зубцов (блуждающий водитель ритма). Чаще всего записывается неполная реакция, особенно после подкожного введения или использования малых доз, а также в том случае, если ЭКГ записана почти сразу после введения препарата. Для обследования собак авторы рекомендуют вводить атропин в дозах 0,04 мг/кг в/в, а ЭКГ записывать спустя 10–15 минут. Нормальной реакцией будет как минимум 100%-ное увеличение частоты сердечных сокращений, то есть свыше 140 ударов в минуту. Если частичная реакция записана через 15 минут, то данный тест следует повторить после введения второй дозы 0,04 мг/кг в/в. Хотя авторы гораздо реже тестировали кошек (поскольку у них сравнительно редко встречается серьезная брадиаритмия), они использовали точную такую же протокол.

Важно понимать разницу, когда реакция на атропин является неправильной, а когда – правильной, но неполной. У собак атропин, по-видимому, прежде всего блокирует вагусное вхождение в СА-узел, а не в АВ-узел. Если после введения атропина постоянно отслеживается ЭКГ, то, как правило, сначала наблюдается увеличение количества Р-зубцов с АВ-блокадой первой или второй степени. Через несколько минут или после введения второй дозы АВ-проводимость нормализуется, а регулярный синусовый ритм или синусовая тахикардия наблюдаются без АВ-блокады. Если эти последствия не отмечены наблюдателем, то частичная реакция может быть ошибочно понята как патологическая. Когда бы ни наблюдалась частичная реакция, особенно если брадикардия считается вагусопосредованной, необходимо ввести животному дополнительную дозу атропина и продолжить наблюдение.

Не следует упускать из виду и вполне ожидаемую реакцию на атропин при самом распространенном виде брадиаритмии. У большинства животных с патологической АВ-блокадой второй и третьей степени ваголиз увеличивает предсердную (Р) частоту без улучшения АВ-проводимости или значительного увеличения желудочковой (QRS) частоты сокращений (может несколько увеличиться число проводимых импульсов при АВ-блокаде второй степени или во время выскальзывающего желудочкового ритма при АВ-блокаде третьей степени). У собак с асистолией предсердий при записи ЭКГ обычно отмечается слабая реакция на атропин или ее нет вообще. Самая различная реакция на ваголиз возникает у собак с CCCY. Некоторые собаки вообще никак не реагируют, а большинство реагируют частично. Некоторые из этих животных демонстрируют нормальную начальную реакцию с возобновлением нормального синусового ритма в течение нескольких минут, однако затем у них начинаются СА-паузы вместе с АВ-блокадой или без нее. У других собак возникают регулярные, но эктопические предсердные или узловые ритмы. Третьи собаки могут полностью реагировать на атропин, что делает крайне затруднительным дифференциацию между истинно вегетативной аритмией и патологической.

Когда установлена брадиаритмия, реагирующая на атропиновый тест, следует выявить причины усиления вагусного тонуса. Вагус-опосредованная брадиаритмия обычно возникает у здоровых особей и может быть особенно выражена у атлетичных и брахицефалических

пород. К патологическим причинам повышения вагусного тонуса относятся хронические респираторные заболевания (хронический бронхит, коллапс трахеи, брахицефалический синдром), заболевания центральной нервной системы (опухоли мозга, энцефалиты), желудочно-кишечные заболевания, гипотиреоз, препараты (в том числе ксилазин, дигоксин, бета-блокаторы), системная гипертензия и глазные или ретробульбарные заболевания. Авторы также наблюдали гипoadренокортицизм, связанный с вагус-опосредованной АВ-блокадой третьей степени, которую удалось устранить в процессе лечения первоначального нарушения. Вагусная брадиаритмия обычно не вызывает клинических симптомов, поэтому потребность в лечении повышенной частоты сердечных сокращений возникает весьма редко.

Оценка состояния сердца

Если брадиаритмию не удалось скорректировать с помощью атропина, то следует провести лабораторные исследования на предмет обнаружения других возможных заболеваний: эндокринных, метаболических (гиперкалиемия, гипертиреоз, гипотиреоз, генерализованная миастения) или даже боррелиоза. Для идентификации сердечных заболеваний (клапанов миокарда и т. д.) и заболеваний грудной клетки следует прибегнуть к эхокардиографическому и рентгенологическому исследованиям. Именно эти заболевания могут лежать в основе нарушения проводимости, а также оказывать влияние на лечение и прогноз. Большинство собак с патологической АВ-блокадой не имеют структурных заболеваний и хорошо реагируют на лечение, имеющее своей целью повысить частоту сердечных сокращений. В редких случаях с помощью эхокардиографии удастся выявить новообразования, эндокардиты и другие патологии. С другой стороны, у собак с выявленной персистирующей асистолией предсердий всегда отмечается дилатация предсердий, а иногда и дилатация желудочков, не говоря уже о субнормальных систолических функциях (уменьшение фазы укорочения левого желудочка), что является показателем лежащего в их основе дегенеративного заболевания миокарда. Множество собак мелких пород с СССУ достигли зрелого или старого возраста, у них выявляется дегенеративное заболевание клапанного аппарата слабой или умеренной степени выраженности с митральной и трехстворчатой регургитацией. У кошек с брадиаритмией серьезные заболевания миокарда, которые могут ограничить их выживаемость и реакцию на повышение частоты сердечных сокращений, встречаются сравнительно редко. В каждом таком случае необходимо специальное обследование, которое поможет обнаружить проблемы, способные повлиять на эффективность назначенного лечения.

Дополнительное электрофизиологическое тестирование

В некоторых случаях история болезни, клинические симптомы, ЭКГ находящегося в покое животного и его реакция на провокационное применение атропина дают двусмысленные или неубедительные результаты. К дополнительному тестированию следует прибегать, если: 1) подозреваемая у симптоматичного животного аритмия не может быть зафиксирована на ЭКГ, снятой в со-

стоянии покоя; 2) аритмия является умеренной и не может быть надежно связана с отмеченными клиническими симптомами; 3) клинически значимая аритмия исчезает после введения атропина. Чтобы увеличить вероятность записи перемежающейся или вариабельной аритмии, рекомендуется использовать электрокардиограф, способный записывать 24 часа в сутки (холтеровский мониторинг).

Изредка внутрисердечное электрофизиологическое (ЭФ) исследование может обеспечить дополнительные доказательства неправильного функционирования СА-узла или нарушений АВ-проводимости. У людей с подозрениями на СССУ перед имплантацией электрокардиостимулятора обычно измеряют время СА-проведения и СА-восстановления, для чего в правое предсердие вживляют электродные катетеры, а само предсердие побуждают сокращаться с различной частотой. Время восстановления измеряют после внезапного прекращения быстрого темпа, а время проводимости – как срок, за который импульс проникает из СА-узла в нижнюю часть миокарда предсердия. Подобные исследования на животных со спонтанной брадиаритмией не проводились.

ЛЕЧЕНИЕ БРАДИАРИТМИИ

Главной целью лечения симптоматической брадиаритмии является увеличение частоты желудочковых сокращений до уровня, при котором клинические симптомы заметно смягчаются или полностью исчезают, при этом качество жизни животного улучшается. Эта цель достигается или с помощью назначения препаратов, или путем имплантации электрокардиостимулятора. После того как были диагностированы специфические отклонения ритма, прежде всего следует решить – следует ли назначать лечение. Подобное решение должно приниматься на основе изучения типа, интенсивности и происхождения аритмии, природы и интенсивности клинических симптомов, наличия других сердечных нарушений и проблем, а также желания владельца животного. Если найдена основная причина (например, гипертиреоз, гипoadренокортицизм, опухоль мозга, обструкция мочевыводящих путей), то целью лечения должна стать именно она, и лишь когда ситуация окажется под контролем, следует прибегнуть к долговременному курсу антиаритмических препаратов. Многие кошки и некоторые собаки не проявляют очевидных клинических симптомов, даже если владелец внимательно наблюдает за состоянием животного. Дело в том, что эти симптомы могут быть настолько малозаметными, что бывает трудно определить – действовало лечение или нет. В подобной ситуации основой для принятия квалифицированного решения являются знание истории возникновения каждого типа аритмии, а также клинический опыт.

История и риск возникновения того или иного типа брадиаритмии весьма различаются. Хотя порой встречаются исключения, вагус-опосредованная брадиаритмия обычно не вызывает явных клинических симптомов, не прогрессирует, а потому и не требует медицинской терапии. Некоторые собаки с подозрением на СССУ могут продемонстрировать определенные клинические симптомы, зато у других отмечается нормальная реакция на атропин. У таких собак подозрение на СССУ является особенно оправданным, тем более если они относятся к «группе ри-

ска» (например, цвергшнауцеры и американские кокер спаниели среднего или старого возраста). В этом случае необходимо обычное исследование ритма и частоты сердечных сокращений, а также наблюдение обученного владельца за животным. К счастью, риск внезапной смерти при СССУ весьма невелик, поэтому нет особой необходимости проводить обширное диагностическое тестирование или немедленно вмешиваться, тем более если у собаки наблюдаются неоднозначные, очень умеренные или редкие симптомы. Однако у собак с СССУ после проведения общей анестезии может развиться серьезная и устойчивая к препаратам брадиаритмия. Таких собак следует подвергать анестезии только после тщательного предоперационного изучения частоты сердечбиений.

У большинства животных с АВ-блокадой второй и третьей степени проявляются симптомы заболевания, хотя обмороков может и не быть, а остальные симптомы столь малозаметны, что не замечаются владельцами. Исходя из собственного опыта, можно сказать, что собаки с идиопатической АВ-блокадой и регулярными, униформными и постоянными выскальзывающими ритмами подвержены очень небольшому риску внезапной смерти. Гораздо большему риску подвержены собаки с нерегулярными, мультиформными и непредсказуемыми выскальзывающими ритмами. Кроме того, во время анестезии у них могут возникнуть представляющие угрозу для жизни осложнения (асистолия сердца или фибрилляция желудочков). У собак с асистолией предсердий обычно выявляются регулярные, постоянные, выскальзывающие ритмы, они подвержены очень небольшому риску внезапной смерти. Однако у них более вероятно развитие прогрессирующей недостаточности миокарда и застойной сердечной недостаточности в течение 6–24 месяцев после диагностики брадиаритмии.

Медикаментозное лечение

Фармакологические препараты, используемые для повышения частоты сердечных сокращений, являются или антихолинергическо-ваголитическими, или симпатомиметическо-адренергическими. Эти препараты по-разному воздействуют на собак с СССУ и, как правило, неэффективны у животных с асистолией предсердий или АВ-блокадой третьей степени. Наиболее часто прописываемыми антихолинергическими препаратами являются пропрантелина бромид (Про-бантин): собакам – 7,5–30 мг п/о каждые 8 часов, кошкам – 7,5 мг п/о каждые 8–12 часов; или изопропамид: собакам – 0,2–0,4 мг/кг п/о каждые 8–12 часов. К симпатомиметическим средствам относятся теofilлин: собакам – 9 мг/кг п/о каждые 6–8 часов, кошкам – 4 мг/кг п/о каждые 8–12 часов; аминофиллин: собакам – 11 мг/кг п/о каждые 8–12 часов, кошкам – 5 мг/кг п/о каждые 8–12 часов; или тербуталин (бретин): собакам – 0,2 мг/кг п/о каждые 8–12 часов, кошкам – 0,625 мг п/о каждые 12 часов. У некоторых собак с СССУ частота и продолжительность синусовых пауз и итоговые клинические симптомы могут уменьшаться в процессе применения обоих типов препаратов. Они, как правило, хорошо переносятся животными, однако улучшение обычно является частичным и временным, продолжаясь от нескольких недель до нескольких месяцев. Иногда эти препараты способны оказывать обратное действие, усиливая аритмию и клинические симптомы.

У некоторых людей с АВ-блокадой третьей степени после приема теofilлина или аминофиллина возникали явные улучшения, однако эти препараты обычно выписывают лишь пациентам, которым не рекомендуется постоянная стимуляция сердца. Эти препараты можно давать и животным с АВ-блокадой второй и третьей степени или асистолией предсердий, однако они или вообще не вызывают ускорения частоты желудочковых сокращений, или вызывают очень слабое. Имеются также некоторые неопубликованные данные о том, что АВ-блокада иногда способна полностью устраняться с помощью глюкокортикоидной терапии, и это позволяет высказать предположение, что в некоторых случаях (например, при болезни Лайма) в основе неправильного функционирования АВ-узла лежат воспалительные заболевания. Авторам редко доводилось наблюдать значительные изменения при симптоматической АВ-блокаде и асистолии предсердий при оральном назначении антихолинергических или симпатомиметических препаратов, а опыт использования кортикостероидов при данных видах аритмии очень невелик. Тем не менее, медицинская терапия является очень плохим заменителем регулярной стимуляции сердца, и клиентам, заинтересованным в такой стимуляции, не стоит искать более эффективной терапии.

Имплантация электрокардиостимулятора

Имплантация электрокардиостимулятора обеспечивает задаваемый темп сокращения желудочков, что является наиболее эффективным способом лечения симптоматической брадиаритмии, где бы она ни возникла – в СА-узле, предсердии или АВ-узле. Система, задающая темп, состоит из генератора импульсов и гибкой, изолированной силикатом свинцовой проволоки, которая прикреплена к сердцу. Ранние клинические отчеты описывают использование свинцовых проволок, которые прикреплялись к эпикарду левого желудочка с помощью латеральной торакотомии (генератор импульсов помещался под кожу) или через диафрагму с помощью лапаротомии (генератор импульсов помещался в брюшную полость). Однако в последующие 10 лет стали применять трансвенозную электрокардиальную стимуляцию. При этом методе электрод внедряют в яремную вену и с помощью флюороскопии продвигают через нее в правый желудочек, где верхушка электрода закрепляют на эндокарде. Генератор импульсов помещают под кожу над шеей или в области спины. Данная процедура является технически несложной, хотя и требует обязательной флюороскопии. Для оценки правильности функционирования электрокардиостимулятора и своевременной коррекции его работы необходим большой опыт. Как правило, авторы устанавливали частоту сокращений в покое примерно 80/мин для больших и 100/мин – для маленьких собак. Новое поколение электрокардиостимуляторов позволяет программировать целый диапазон частот, благодаря чему частота сердечных сокращений изменяется в зависимости от физиологических потребностей организма. Трансвенозная имплантация электрокардиостимулятора собакам редко вызывает серьезные осложнения, зато почти всегда – клинические улучшения. Существует лишь несколько отчетов об имплантации электрокардиостимулятора кошкам с симптоматической брадиаритмией. Дело в том, что у кошек яремная вена меньше по размерам и, кроме того, во

время манипуляции электродом у них возникают спазмы, что значительно затрудняет имплантацию. Поэтому для лечения кошек требуется трансторакальная (эпикардальная) имплантация. Современные электрокардиостимуляторы продлевают жизнь животных на 6–8 лет, а то и больше, а батарейки генератора импульсов требуют замены раз в несколько лет.

При изучении необходимости имплантации электрокардиостимулятора следует принимать во внимание соотношение риск/польза, а также немалую стоимость как самой операции, так и аппаратуры. Поэтому авторы не рекомендуют делать данную операцию животным с неопределенными клиническими симптомами или неясной ЭКГ. У кандидатов на операцию должны быть отчетливые клинические симптомы или заболевания, которые являются причиной серьезных физических ограничений (например, асистолия предсердий). К счастью, большинство видов брадикардии у животных не связаны с риском внезапной смерти безо всяких предшествующих клинических симптомов. Поэтому электростимуляция нужна не столько для предотвращения смерти, сколько для улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности (последнее особенно касается животных с полной АВ-блокадой). Перед имплантацией следует обсудить вероятность благоприятного прогноза. Например, владельцам спрингер спаниелей с асистолией предсердий следует знать, что у их питомцев, скорее всего, возникла кардиомиопатия, которая будет прогрессировать и со временем вызовет клинические ухудшения состояния, даже несмотря на проведенную имплантацию (которая, кстати сказать, может на много месяцев значительно повысить качество их жизни). С другой стороны, имплантация электрокардиостимулятора при CCCU или АВ-блокаде третьей степени зачастую приводит к значительному и многолетнему повышению качества жизни.

Авторы полагают, что всем собакам с выраженной АВ-блокадой второй и третьей степени следует имплантировать электрокардиостимуляторы, даже если их владельцы не наблюдают никаких клинических симптомов. Дело в том, что после проведения операции владельцы постоянно сообщают о значительных и зачастую весьма удивительных улучшениях общего состояния и активности их питомцев. Кроме того, авторы рекомендуют электростимуляцию как самый эффективный способ лечения собак с симптоматическим CCCU, поскольку это заболевание является постоянным, а иногда и прогрессирует. Диспансерное наблюдение собак, у которых имплантация электрокардиостимулятора прошла безо всяких ос-

ложнений, подтверждает успешность и эффективность данной процедуры с точки зрения улучшения качества жизни животных.

Литература

- Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW: Bradycardia-associated episodic weakness, syncope, and aborted sudden death in cardiomyopathic Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 10:88, 1996. *Contains examples of bradycardic sinus node dysfunction in Doberman pinschers with cardiomyopathy.*
- Hackett TB, Van Pelt DR, Willard MD, et al: Third-degree atrioventricular block and acquired myasthenia gravis in four dogs. *J Am Vet Med Assoc* 206:1173, 1995. *Describes findings in four dogs that had both third-degree AV block and acquired myasthenia gravis.*
- Johnson LR, Sisson DD: Atrioventricular block in cats. *Compend Contin Educ* 15:1356, 1993. *An excellent description of the causes, clinical and electrocardio-graphic presentation, and treatment of AV blocks in cats.*
- Kragie L, Sekovski B: Theophylline: An alternative therapy for bradyarrhythmia in the elderly. *Pharmacotherapy* 12:324, 1992. *A prospective study on the use of theophylline in humans with various symptomatic bradyarrhythmias.*
- Levy SA, Duray PH: Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi*: Similarity to human Lyme carditis. *J Vet Intern Med* 2:138, 1988. *Describes an association and the pathological findings in a dog with third-degree AV block that was seropositive for Lyme disease.*
- Miller MS, Tilley LP, Atkins CE: Persistent atrial standstill (atrioventricular muscular dystrophy). In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 786. *A detailed discussion of AV muscular dystrophy in Springer spaniels.*
- Moise NS, DeFrancesco T: Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography (Holter monitoring). In: Bonagura JD, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 792. *An excellent description of Holter monitor use in dogs, including protocols for data acquisition, data analysis, and indications.*
- Rishniw M, Tobias AH, Slinker BK: Characterization of chronotropic and dysrhythmogenic effects of atropine in bradycardic dogs. *Am J Vet Res* 57:337, 1996. *Describes some of the responses that can occur with atropine administration in small doses or by different routes.*
- Sisson DD: Bradyarrhythmias and cardiac pacing. In: Kirk RW, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 286. *Provides information about pacing techniques in small animals.*
- Sisson DD, Thomas WP, Woodfield JA, et al: Permanent transvenous pacemaker implantation in 40 dogs. *J Vet Intern Med* 5:322, 1991. *Describes the technique, complications, and outcomes of transvenous pacing in dogs with various brady arrhythmias.*
- Tilley LP: *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography*, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. *Defines the limits for normal heart rates in dogs and cats.*

Оценка и лечение суправентрикулярной тахикардии

Кэти Н. РАЙТ

Суправентрикулярная тахикардия (СВТ) ранее считалась относительно легким нарушением сердечного ритма, однако теперь известно, что она является как потенциальной причиной, так и следствием структурных заболеваний сердца. СВТ может вызывать различные клинические симптомы, в том числе слабость, обмороки и даже застойную сердечную недостаточность. Длительная или часто рецидивирующая СВТ способна привести к кардиомиопатии, спровоцированной тахикардией и которая неотличима от идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМ), но может быть обратимой при условии длительного и эффективного контроля над СВТ. В некоторых случаях СВТ даже может стать причиной внезапной смерти, если спровоцированная ею ишемическая болезнь сердца приводит к тахикардии или фибрилляции желудочков, или если противоаритмические препараты, используемые для лечения СВТ, оказывают обратный эффект. За последние двадцать лет с помощью электрофизиологических исследований удалось изучить механизмы действия СВТ, что позволило улучшить диагностику и лечение данного заболевания, а также своевременное распознавание возможных осложнений.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Суправентрикулярной тахикардией называется быстрый ритм, возникающий в предсердиях или с использованием предсердного или атриовентрикулярного соединения, находящегося над пучком Гиса, в качестве главных компонентов цикла тахикардии. Термин *пароксизмальная предсердная тахикардия* применяется некоторыми кардиологами в качестве общего названия СВТ, однако он уже устарел, поскольку теперь нам известны многочисленные механизмы, ответственные за возникновение СВТ. Согласно одной классификации, СВТ в самом общем виде делится на предсердную и узловую тахикардию. Предсердная тахикардия – это СВТ, использующая для возникновения и поддержания аритмии лишь ткань предсердия. Узловая тахикардия – это СВТ, которой в качестве существенного компонента развития тахикардии необходимо АВ-соединение, в то время как предсердие может в этом участвовать, а может и нет. Физиологическая синусовая тахикардия является уникальной, а потому не считается формой СВТ.

ОЦЕНКА СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИАРИТМИИ

Данные истории болезни и физического обследования

История болезни или принадлежность к «группе риска» может оказаться полезной информацией для выявления механизма СВТ. Физическое обследование должно состоять из оценки лежащих в основе этого явления структурных заболеваний сердца или сердечной недостаточности. Ветеринарный врач должен предполагать наличие дополнительных АВ-путей и АВ реципрокную тахикардию у молодых животных или животных среднего возраста, у которых наблюдается быстрая тахикардия с узким QRS-

комплексом, причем без структурных заболеваний сердца. Основываясь на том, что известно о людях, имеющих аналогичную картину болезни, можно сказать, что АВ-узловая тахикардия с повторным входом волны возбуждения (или возвратная типа *re-entry*) и АВ-реципрокная тахикардия являются наиболее распространенными видами СВТ у подобных пациентов. У животных с ДКМ и СВТ второе заболевание может явиться следствием первого или, что встречается гораздо чаще, чем это ранее признавалось ранее, ДКМ возникает из длительной СВТ. Нередко после нескольких недель или месяцев строго контроля за аритмией возникает необходимость провести переоценку первоначального диагноза в виде структурного заболевания сердца и уточнить, какое именно заболевание было первичным. Структурное заболевание сердца в первую очередь влечет за собой дилатацию предсердий, внутрисердечную тахикардию с повторным входом волны возбуждения, спонтанную предсердную тахикардию, трепетание и фибрилляцию предсердий.

Данные электрокардиографического исследования

При оценке СВТ с помощью электрокардиограммы необходимо придерживаться логико-механистического подхода. Для суправентрикулярной тахикардии характерно образование узкого QRS-комплекса. Однако в редких случаях блокада ножки пучка Гиса (ранее существовавшей или зависящей от тахикардии) или проведение импульса от предсердий в желудочки по дополнительным АВ-путям становятся причиной образования широкого QRS-комплекса с тахикардией, которая по своему происхождению является суправентрикулярной. Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство тахикардий с широкими QRS-комплексами являются желудочковыми аритмиями, не сопровождаемыми СВТ. После того как выявлены узкие QRS-комплексы, возникающие с увеличенной частотой, необходимо решить – к какому именно типу они относятся: регулярному, регулярно-нерегулярному или нерегулярно-нерегулярному. Фибрилляция предсердий относится к классическому типу нерегулярно-нерегулярной, а другие часто встречающиеся СВТ относятся к регулярным. Различные степени АВ-блокады предсердной тахикардии создают нерегулярность в процессе возникновения QRS-комплексов, однако реакция желудочков может все еще относиться к прежнему типу (то есть быть регулярно-нерегулярной).

Идентификация Р'-зубцов (Р'-зубцы служат признаком деполаризации предсердий, которая не берет свое начало в синоатриальном узле) – это следующий по степени важности шаг в оценке тахикардии. Однако во время быстрой СВТ Р'-зубцы иногда бывает очень трудно идентифицировать. Эта задача еще больше усложняется, когда исследуются отведения только от одной или двух конечностей. Поэтому следует изучить отведения от всех конечностей с точки зрения нормальной и максимальной чувствительности. Р'-зубцы часто бывает легче идентифицировать при грудных отведениях (прекардиальных),

чем при стандартных отведениях от конечностей. Если аппарат ЭКГ не предназначен для получения грудных отведений или если Р-зубцы остаются печеткими, то во время снятия I отведения правый и левый электроды следует помещать в различные положения вдоль стернальных границ грудной стенки (отведения Левиса), что позволит лучше всего выявить активность предсердий. Пищеводные отведения также имеют определенную ценность, однако получать их у животного затруднительно.

Для диагностики СВТ важно знать о наличии или отсутствии видимых Р'-зубцов, морфологии Р'-зубцов и о взаимосвязи Р'-зубцов с предшествующим QRS-комплексом (рис. 1). Если несмотря на применение всех ранее обсуждавшихся методов, во время регулярной СВТ видимые Р'-зубцы отсутствуют, это позволяет предположить наличие типичной АВ-узловой возвратной тахикардии типа *re-entry*, во время которой возникает мгновенная активация предсердий и желудочков. Если

Р'-зубцы ближе к предшествующему QRS-комплексу, чем к последующему, то это означает, что РР'-интервал меньше или равен 50% РР-интервала, а СВТ относится к типу РР'-укороченных СВТ. С другой стороны, если Р'-зубцы ближе к последующему QRS-комплексу, а РР'-интервал превышает 50% РР-интервала, то СВТ относится к типу РР'-удлиненных СВТ. Рис. 1 и таблица 1 демонстрируют характеристики ЭКГ и механизмы действия наиболее часто встречающихся СВТ.

Начало или окончание тахикардии также относятся к числу наиболее важных диагностических признаков. Внезапное начало и окончание СВТ без постепенного ускорения или замедления является главным признаком возвратной СВТ типа *re-entry*. При спонтанной СВТ (т.е. образующейся из дискретных эктопических очагов) наблюдаются периоды «разогревания» (ускорение частоты вначале) и «охлаждения» (замедление частоты в конце). Если преждевременный желудочковый комплекс успеш-

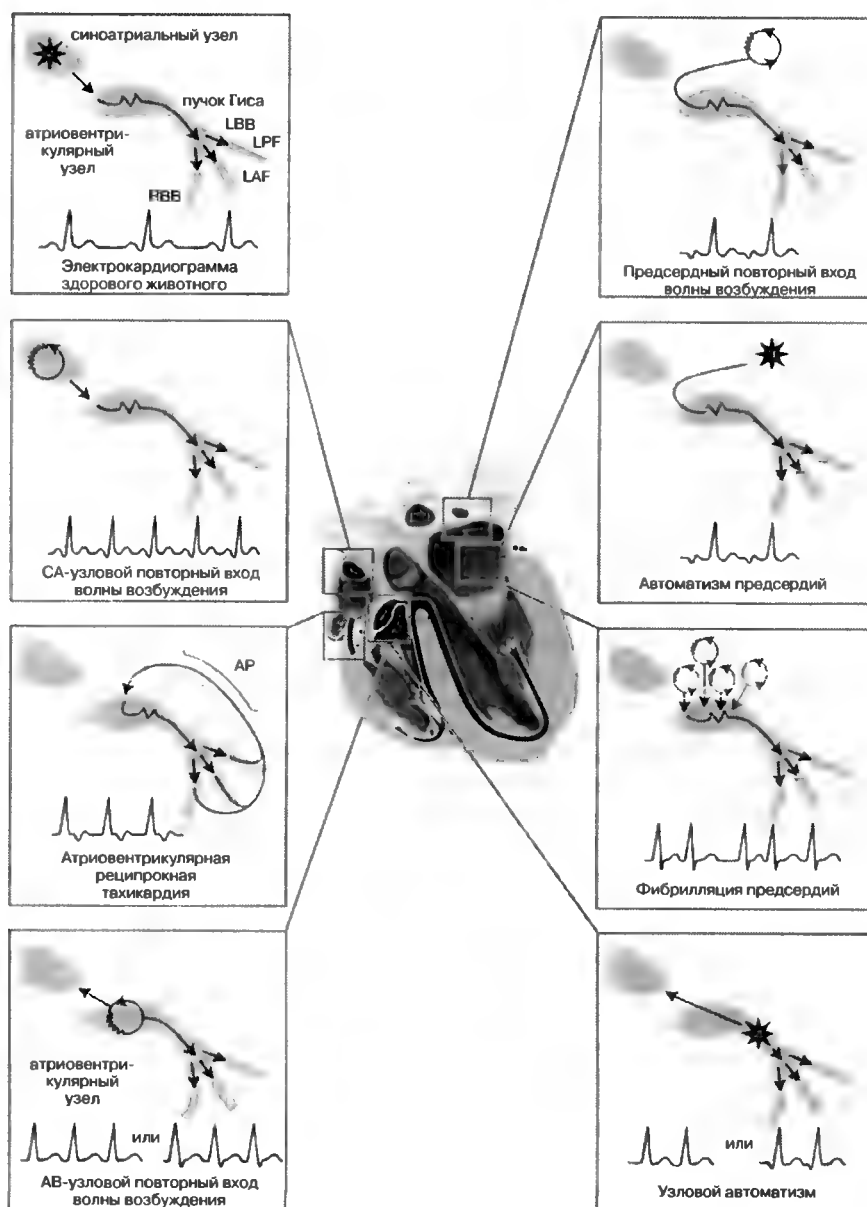


Рис. 1. Иллюстрации к механизму действия и характерным электрокардиографическим признакам большинства из часто встречающихся суправентрикулярных тахикардий

LBB – левая ножка пучка Гиса
LPF – задне-левое ответвление пучка Гиса
LAF – передне-левое ответвление пучка Гиса
RBB – правая ножка пучка Гиса
AP – вспомогательные пути

Таблица 1. Типичные электрокардиографические характеристики суправентрикулярной тахикардии

СВТ-механизм	Наличие видимых P'-зубцов	Морфология P'-зубцов	RP'- интервал (по сравнению с RR-интервалом)	Начало/окончание	Реакция на АВБ
<i>Предсердный</i> СУТ-re-entry	Да	Как при синусовом P	Удлиненный	Резкое начало/окончание учащения СВТ	СВТ продолжается
ПТА	Да	Различная, отличается от синусового P	Зачастую длинный, но варьирует вместе с частотой СВТ	Постепенное учащение/замедление	СВТ продолжается
ВПТ-re-entry	Да	Различная, отличается от синусового P	Зачастую длинный, но варьирует вместе с частотой СВТ	Резкое начало/окончание учащения СВТ	СВТ продолжается
Трепетание предсердий	Волны мерцания (F-волны)	Идентичные пилообразным F-волнам	Не применимо	Резкое начало/окончание учащения СВТ	СВТ продолжается
Фибрилляция предсердий	Нет. Волны фибрилляции (f) нет.	Не видны	Не применимо	Резкое начало/окончание учащения СВТ (зачастую непрерывное)	СВТ продолжается
<i>Узловая</i> Часто встречаемая АВ-узловая тахикардия с повторным входом волны возбуждения	Обычно нет. Могут быть видны в виде псевдо-S-зубца в II, III, aVF	Ретроградные (если видны): (—) в II, III, aVF	Короткий	Резкое начало/окончание учащения СВТ, критическое удлинение PR	СВТ прекращается
ОАВРТ	Да. Внутри сегмента ST-T	Ретроградные: (—) в II, III, aVF	Обычно короткий	Резкое начало/окончание	СВТ прекращается
УТА	Обычно да. Часто встречается АВ-диссоциация	Различная	Различный	Постепенное учащение/замедление	СВТ продолжается с АВ-диссоциацией

СВТ – суправентрикулярная тахикардия, АВБ – атриовентрикулярная блокада, СУТ-re-entry – синусово-узловая тахикардия с повторным входом волны возбуждения, ПТА – предсердная тахикардия при автоматизме, ВПТ-re-entry – внутрисердечная тахикардия с повторным входом волны возбуждения, АВ – атриовентрикулярная, ОАВРТ – ортодромная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, УТА – узловая тахикардия при автоматизме.

но завершается СВТ, то это, скорее всего, свидетельствует об узловой тахикардии.

Электрофизиологическое обследование

За последние 25 лет электрофизиологическое обследование пациентов в гуманной медицине с использованием чрескожных мультиполярных катетеров стало очень популярным методом. Подобное обследование можно провести и в ветеринарных клиниках, где оно помогает поставить диагноз и назначить лечение при конкретном виде СВТ. Катетеры продвигаются в сердце через вспомогательные вены (а иногда и артерии) для стимуляции и ведения записи. Реакция пациента с СВТ на запрограммированную электрическую стимуляцию, последовательность активации предсердий, локация потенциала из пучка Гиса во время СВТ – все это используется при диагностике механизмов данного заболевания и составлении «карты» их местонахождения.

ЛЕЧЕНИЕ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНОЙ ТАХИАРИТМИИ

Срочные меры

Деление СВТ на предсердную и узловую тахикардии очень помогает при назначении лечения. Узловую тахикардию можно успешно лечить с помощью одного-единственного препарата, направленного на любой из существенных компонентов цикла. Что касается предсердной тахикардии, то она требует двойной терапии. Сначала используется один препарат, который замедляет АВ-узловую проводимость, а затем второй, который устраняет предсердную аритмию. Места действия антиаритмических препаратов указаны на рисунке 2. Методы воз-

действия на вагус (давление на глазные яблоки, вызывание рвотного рефлекса, массаж одного каротидного синуса) продолжительностью не более 5 секунд могут оказаться полезными как для диагностики, так и для лечения. Эти методы способны повышать вагусный тонус, главным образом замедляя разряд из синусового узла и продлевая время прохождения импульса через АВ-узел, а также его рефрактерность. Если в ответ на стимуляцию вагуса СВТ прекращается, то можно уверенно предполагать наличие АВ-узловой возвратной тахикардии типа re-entry, ортодромной АВ-реципрокной тахикардии или синусовой узловой возвратной тахикардии типа re-entry. К сожалению, даже СВТ, использующая синусовый или АВ-узлы в качестве важных компонентов цикла, не устраняется после стимуляции вагуса. Более того, в результате особенно агрессивных манипуляций может возникнуть такое осложнение, как фибрилляция желудочков, а потому во время проведения данной процедуры необходимо снимать ЭКГ.

Для лечения быстрой СВТ, вызывающей гемодинамические нарушения, следует прибегнуть к внутривенному введению антиаритмических препаратов. При этом важно следить за гемодинамикой (кровяным давлением) и ЭКГ. В настоящее время дилтиазем (Кардизем, 0,125–0,35 мг/кг в/в) выпускается в форме для парентерального введения и широко используется в гуманной и ветеринарной медицине. Способность дилтиазема быстро замедлять проводимость через АВ-узел и продлевать его рефрактерность делает его просто идеальным средством для замедления реакции желудочков на быструю предсердную тахикардию, а также для устранения узловой тахикардии (за исключением спонтанной узловой тахи-

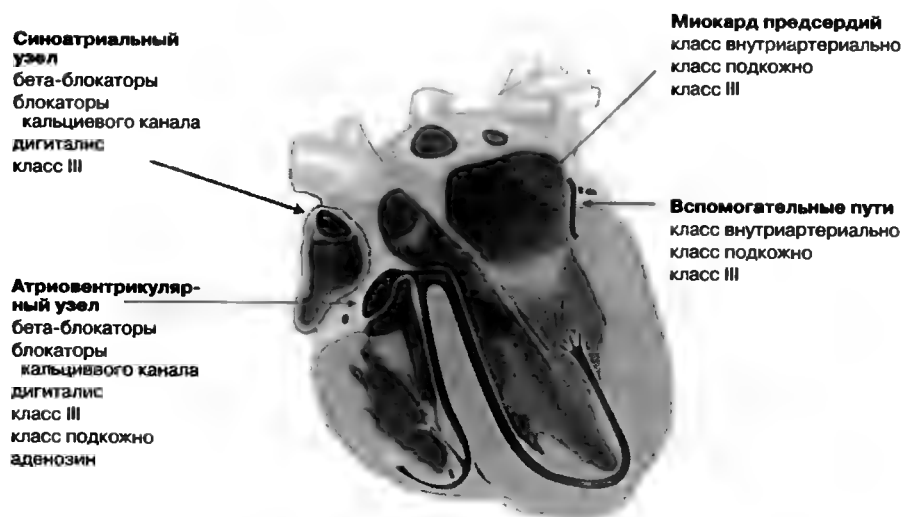


Рис. 2. Места действия антиаритмических препаратов, демонстрирующие их пригодность для лечения специфической наджелудочковой тахикардии.

кардии). Однако дилтиазем обладает отрицательным инотропным эффектом, а потому необходимо соблюдать осторожность при лечении дисфункции левого желудочка. Тем не менее, клинические исследования, проведенные в гуманной медицине, подтвердили его эффективность и безопасность при лечении пациентов с сердечной недостаточностью III и IV класса, а также быстрой СВТ. Автор использовал внутривенное введение дилтиазема для лечения дилатационной кардиомиопатии у собак с быстрой гемодинамической компромиссной СВТ (зачастую с фибрилляцией предсердий), причем если у животных отмечалась застойная сердечная недостаточность, то сначала проводилось парентеральное лечение фуросемидом. Дилтиазем доказал свою эффективность и, по-видимому, вызвал намного меньше побочных эффектов, чем верапамил, вводимый парентерально.

Аденозин (Аденокард) является другим медицинским парентеральным антиаритмическим препаратом, который замедляет проведение через АВ-узел. Его следует вводить быстро, болюсно, лучше всего в центральную вену. Данный препарат применяется в гуманной медицине для устранения СВТ (или для дифференциации СВТ от желудочковой тахикардии), однако он оказался неэффективным при лечении собак. Даже дозы аденазина, достигавшие 2 мг/кг, оказались не способны замедлить проведение через АВ-узел. В некоторых случаях дозы в 0,5 мг/кг в/в не смогли быстро прервать узловую СВТ, хотя для достижения аналогичного эффекта у людей оказалось достаточно одной трети от этой дозы. Для замедления проведения через АВ-узел и прерывания некоторых видов СВТ используется эсмолол (Бревиблок) – бета1-блокатор ультракороткого действия (1 минута) в дозе 0,5 мг/кг в/в. Ввиду короткого периода полувыведения, особенно по сравнению с внутривенно вводимым пропранололом длительного действия, эсмолол является самым предпочтительным бета-блокатором, поскольку его побочные эффекты тоже существуют очень короткое время. Тем не менее, при лечении животных с дисфункцией желудочков следует соблюдать осторожность. По-видимому, с точки зрения прекращения узловой СВТ у собак эсмолол менее эффективен, чем парентерально

вводимый дилтиазем, а потому автор отдаст ему предпочтение во вторую очередь.

Прокаинамид (Пронестил) относится к антиаритмическим препаратам класса IA (внутриартериальным), выпускается в форме для парентерального введения. Он удлиняет рефракторный период предсердного и желудочкового миокарда, ретроградных и дополнительных путей через АВ-узел. Доза 6–8 мг/кг в/в, действующая три минуты, или доза 6–20 мг/кг в/м успешно прекращают предсердную тахикардию (после введения препаратов, замедляющих проведение через АВ-узел) и АВ-реципрокную тахикардию у собак. Опыт введения этого препарата кошкам у автора намного меньше. К побочным эффектам прокаинамида относятся гипотензия (при быстром внутривенном введении) и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. На сократимость миокарда прокаинамид влияет лишь при очень высоких дозах (хотя он и не способен вызывать сосудорасширяющий эффект), поэтому его можно вводить и животным с дисфункцией левого желудочка.

Длительное лечение антиаритмическими препаратами

Как упоминалось ранее, для длительного антиаритмического лечения предсердной тахикардии может потребоваться терапия с использованием двух препаратов, а при устойчивой фибрилляции предсердий с целью замедления скорости сокращения желудочков – комбинированная терапия. Животным с застойной сердечной недостаточностью в качестве исходного блокатора АВ-узла назначают дигоксин (Ланоксин или Кардоксин) в дозе 0,005–0,01 мг/кг п/о каждые 12 часов (собакам) или 0,0312 мг п/о каждые 24–48 часов (кошкам). Исключения составляют кошки с гипертрофической кардиомиопатией и предсердной тахикардией, для которых предпочтительнее дилтиазем. При назначении только дигоксина скорость сокращения желудочков у большинства животных уменьшается в недостаточной степени, поэтому добавление второго блокатора АВ-узла позволяет добиться нужного результата. Если выбирать между блокаторами кальциевых каналов и бета-блокаторами, то автор отдаст предпочтение дилтиазему в дозе 0,5–1,5 мг/кг

п/о каждые 8 часов (собакам) и 7,5 мг п/о каждые 8 часов (кошкам), поскольку животные с застойной сердечной недостаточностью, по-видимому, лучше переносят этот препарат, чем ту дозу бета-блокатора, которая необходима для установления аналогичного контроля над частотой желудочковых сокращений. Однако другие клиницисты предпочитают именно бета-блокаторы. Сосудорасширяющие свойства блокаторов кальциевых каналов могут частично снижать отрицательный инотропный эффект, который они оказывают на большое сердце. Кроме того, в некоторых случаях дилтиазем переводит предсердную тахикардию (предположительно вызванную триггерной активностью) в синусовый ритм.

Прокаинамид для перорального применения (Пронес-тил в дозе 10–20 мг/кг п/о каждые 4–6 часов (собакам) и 3–8 мг/кг п/о каждые 6–8 часов (кошкам), используется в качестве одного из средств двойной терапии предсердной тахикардии, а также монотерапии узловой тахикардии. Для контроля над узловой СВТ некоторым собакам необходимо давать повышенные дозы (до 40 мг/кг п/о каждые 6 часов). Главными факторами, ограничивающими постоянное применение прокаинамида для лечения домашних животных, являются желудочно-кишечные побочные эффекты, а также вероятность усиления аритмии (особенно у животных со структурными заболеваниями сердца). В настоящее время некоторые антиаритмические препараты изучаются на предмет пригодности для лечения предсердной и узловой СВТ. К таким препаратам относятся амиодарон (кордарон), имеющий широкий спектр антиаритмического действия, и соталол (бетанас), обладающий бета-блокаторными свойствами и антиаритмическими свойствами III класса.

Нефармакологическая коррекция

Некоторые ветеринарные центры предлагают не только контролировать, но и лечение определенных видов СВТ. Трансвенозная радиочастотная катетерная абляция является революционным направлением в лечении СВТ в гуманной медицине. Эта процедура проводится после картирования СВТ-цикла с использованием множественных

электродных катетеров. Специальный катетер с электродом 4–5 мм помещается в нужное место внутри цикла, после чего передаваемая через данный электрод радиочастотная энергия, высвобождаемая из дистального окончания электрода, вызывает тепловое разрушение небольшого кусочка ткани, что позволяет прервать тахикардию. Эта методика с большим успехом используется для лечения людей. Автор и некоторые другие ветеринарные врачи успешно применяли ее для лечения собак.

Литература

- Chakko S, Kessler KM: Recognition and management of cardiac arrhythmias. *Curr Probl Cardiol* 6:59, 1995. *General review of SVT mechanisms, diagnosis, and management.*
- Falk RH: Pharmacologic control of heart rate in atrial fibrillation. *Cardiol Clin* 14:521, 1996. *A discussion of the benefits and risks of various antiarrhythmic drugs that slow AV nodal conduction.*
- Goldenberg IF, Lewis WR, Dias VC, et al: Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 74:884, 1994. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 37 human patients with atrial fibrillation and congestive heart failure. The beneficial and adverse effects of diltiazem are discussed.*
- Heywood JT, Graham B, Marais GE, et al: Effects of intravenous diltiazem on rapid atrial fibrillation accompanied by congestive heart failure. *Am J Cardiol* 67:1150, 1991. *Original study of nine men with congestive heart failure and a rapid ventricular response to atrial fibrillation who were treated with intravenous diltiazem.*
- Wathen MS, Klein GJ, Yee R, et al: Classification and terminology of supraventricular tachycardia. *Cardiol Clin* 11:109, 1993. *A review of the confusion in SVT terminology and presentation of a new classification scheme with diagnostic and therapeutic utility.*
- Wright KN: Novel techniques in the treatment of arrhythmias. *Emerg Sci Technol* 1:16, 1995. *A description of electrophysiologic testing and catheter ablation techniques in companion animals.*
- Zipes DP: Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical, and surgical techniques. In: Braunwald E, ed: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 593. *A review of various treatment modalities for SVTs.*
- Zipes DP: Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In Braunwald E, ed: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 640. *Specific mechanisms of SVT are discussed in more detail.*

Терапевтические подходы к лечению желудочковой аритмии

Дэвид Г. Кнайт

Выявление эктопических желудочковых сокращений часто является причиной возникновения спорных вопросов. Антиаритмические препараты зачастую прописывают без всякой необходимости. Подобные действия можно объяснить заблуждениями по поводу успешности применения этих препаратов, а также риска, который несет в себе нарушение ритма. Чтобы изменить эту непра-

вильную практику, необходимо рассмотреть источники ее происхождения и ее последствия.

ПРЕДВЗЯТОЕ ОТНОШЕНИЕ И ИСТОЧНИКИ ЗАБЛУЖДЕНИЙ

Уже на самой ранней стадии клинических исследований студентов-ветеринаров учат распознавать различные

морфологические особенности комплекса QRS при желудочковых эктопических сокращениях. В качестве доказательства этого указывают, что данные виды ЭКГ неразрывно связаны с наличием сердечных заболеваний или потенциально неблагоприятных клинических последствий, которые может спровоцировать или усилить желудочковая аритмия. Факт наличия связи между частотой и осложнениями еще больше закрепляется у студентов после чтения ветеринарных учебников, где разделы, посвященные распознаванию желудочковых эктопических сокращений, непосредственно сменяются теми, в которых подробно описываются свойства антиаритмических препаратов. Руководства по применению этих средств сосредоточены на описании их фармакологических свойств и дозировки. Комментарии (если только они есть) по поводу преимущества данной терапии являются наихудшим описанием невылеченной аритмии. При этом откровенно умалчиваются трудности подавления эктопических сокращений и отсутствие видимой пользы от попыток такого подавления. И хотя эти общие представления не подтверждаются ветеринарными клиническими испытаниями, они и не подвергаются сомнению в результате практики. За редким исключением, подтекст является недвусмысленным и простым: самое благоразумное – это подавить желудочковую аритмию. Не приходится удивляться, что подобная реакция стала общепринятой.

Инфаркт миокарда, возникающий в результате заболевания коронарных артерий (ЗКА), является самым распространенным примером того, что смерти зачастую предшествует желудочковая эктопия. В постинфарктный период люди особенно сильно подвержены риску кардиогенного шока, желудочковой аритмии и внезапной смерти. ЗКА причиняет миокарду уникальный вред, который вызывает гораздо большую чувствительность к электрической нестабильности, чем при любых других состояниях. Хотя ЗКА является основной причиной заболеваемости и смертности у людей, того же самого нельзя сказать в отношении домашних животных. Большое влияние на ветеринарных врачей оказали истории заболевания желудочковой аритмией людей, страдающих от ЗКА, а также электрофизиологические исследования собак с ишемической болезнью сердца ятрогенного происхождения. Несмотря на отсутствие прямых аналогий между началом заболевания, интенсивностью сердечных осложнений и потенциальной угрозой для жизни, существует тенденция экстраполировать данные об этом очень специфическом заболевании на любое другое, при котором случается желудочковая аритмия. Это ошибочное предположение является настолько широко распространенным, что фактически превратилось в догму.

Потенциальный риск желудочковых эктопических сокращений, способный спровоцировать внезапную смерть, традиционно классифицируется по признакам их преждевременности, частоте возникновения и морфологическому разнообразию. Этот описательный подход к особенностям QRS-комплексов позволяет легко их распознать и классифицировать. Однако желудочковая аритмия, возникающая при многих заболеваниях, представляет собой независимый фактор риска и в качестве предсказателя клинического исхода лишена какой-либо специфичности. Ошибки при распознавании интенсив-

ности основных структурных заболеваний сердца и сердечных дисфункций приводят к ложному предположению, что все многообразные, тесно связанные и повторяющиеся желудочковые эктопические сокращения являются одинаково опасными. Этот недифференцированный подход поощряет частый и зачастую неоправданный прием антиаритмических препаратов.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОВ

Самыми распространенными являются желудочковые эктопические сокращения, возникающие или в единственном числе, или на короткое время. При определенных клинических обстоятельствах они могут оказывать дестабилизирующее воздействие, хотя обычно являются мимолетными и не вызывают никаких клинических симптомов. Несмотря на то, что к таким разновидностям суправентрикулярной тахикардии (СВТ), как фибрилляция предсердий или пароксизмальная предсердная тахикардия, принято относиться более терпимо, считается, что они связаны со структурными заболеваниями сердца, которые затрудняют его функционирование, а потому нуждаются в лечении. Представление о том, что желудочковая аритмия противоположна суправентрикулярной аритмии, исходит из понимания того, что внезапная смерть может быть следствием предшествующих, а не последующих причин, даже если собаки с СВТ зачастую оказываются более подверженными риску и тоже могут умереть внезапно.

К традиционным целям, преследуемым при подавлении желудочковой аритмии, относятся: 1) смягчение клинических симптомов, непосредственно вызванных сбоями сердечного ритма; 2) предотвращение внезапной смерти, которая может быть вызвана фатальной электрической нестабильностью ритмов. В отсутствие клинических симптомов подавление частых и даже комплексных желудочковых эктопических сокращений, скорее всего, не пойдет на пользу здоровым людям. Однако даже столь мягкие симптомы, как ощущение биения пульса, способны вызвать достаточно сильный дискомфорт или беспокойство, в результате которых лечение будет вполне оправдано. Чтобы распознать у животных клинические симптомы, они должны быть еще более очевидными. Если обмороки, мимолетная слабость, гипотензия, анемичность слизистых оболочек или острая сердечная недостаточность непосредственно вызваны нарушением ритма, то они нуждаются в лечении. Терапия может быть вполне оправданной, и даже нуждаться в продолжении, только в том случае, если удалось установить контроль над некоторыми симптомами. Сокращение количества эктопических явлений можно считать мерой фармакологической эффективности, но не терапевтической пользы.

Не существует никаких доказательств того, что традиционная лекарственная терапия желудочковой аритмии предотвращает внезапную смерть у собак или кошек. Конец спекуляциям по поводу эффективности некоторых антиаритмических препаратов I класса для лечения людей положило специальное испытание 1992 года (CAST). Оно должно было проверить гипотезу, согласно которой подавление бессимптомных или желудочковых ритмов с умеренной симптоматикой у пациентов, выживших после инфаркта миокарда, уменьшает вероятность внезапной смерти и улучшает общее самочувствие.

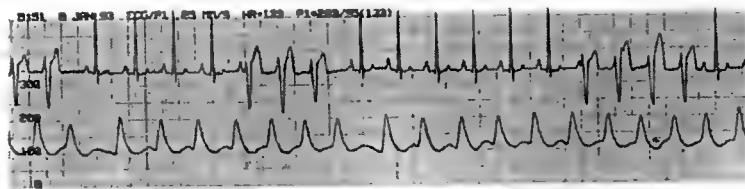


Рис. 1. Длинноосевая электрокардиограмма и метатарзальное артериальное кровяное давление собаки с переломом бедра, разрывом почки и уперитонеумом. Легкая синусовая аритмия (HR, ~ 134) чередуется с периодами ускоренного желудочкового ритма (HR, ~ 150). Эта смена ритмов не является идеальным примером того, что изложено в тексте, однако данная запись иллюстрирует стабильность кровяного давления и, косвенно, объема удара во время желудочковых сокращений. Шкала давления (мм рт. ст.), скорость движения ленты – 25 мм/сек

Данное испытание позволило сделать вывод о том, что антиаритмические препараты не могут предотвратить злокачественную желудочковую аритмию или смерть от внезапной остановки сердца. И этот вывод, по-видимому, является универсальным, поскольку он повторил заключение, сделанное после более раннего исследования (*Chakko, Gheorghide, 1985*) пациентов с другими сердечными заболеваниями. На животных аналогичных исследований не проводилось, однако нет никаких оснований полагать, что их результаты были бы другими.

Частые желудочковые эктопические сокращения и периоды кратковременной желудочковой тахикардии, как правило, встречаются у больных собак, не имеющих независимых признаков сердечных заболеваний. У животных с травмами часто наблюдается желудочковая аритмия, даже когда травмировано не сердце, а другие органы. Широко распространенное предположение, согласно которому эти виды аритмии являются проявлением «травмированного миокарда», ошибочно. Более того, оно может привести к неправильному лечению подобных пациентов, поскольку придает законность той идее, что в результате полученной травмы повреждение миокарда уже имеется или обязательно возникнет. И хотя повреждение миокарда, по-видимому, не является причиной подобных видов аритмии, их механизм по-прежнему остается загадкой. Кроме того, желудочковая аритмия нередко возникает при расширении–завороте желудка и новообразованиях селезенки. В этих случаях желудочковая аритмия крайне редко является непосредственной причиной нестабильности гемодинамики, и хотя подобные ритмы могут реагировать на применение препаратов, ценность этого лечения остается сомнительной. Более того, если начальный процесс заболевания удалось остановить, то возвращение к нормальному синусовому ритму происходит спонтанно в течение нескольких дней без назначения антиаритмических препаратов.

Ускоренный идиовентрикулярный ритм является одним из наиболее распространенных примеров доброкачественной аритмии, которую ошибочно считают патологией и лечат антиаритмическими препаратами (рис. 1). Обычно скорость желудочкового эктопического пейсмекера лишь незначительно превышает самую медленную фазу сопутствующей синусовой аритмии. Если же синусовая скорость замедляется, то возникает эктопический пейсмекер и поглощает данное сердцебиение. Время от времени данный ритм может подавляться кратковременными периодами эктопических сокращений. Скорость этой непароксизмальной желудочковой тахикардии примерно равна скорости синусового ритма и редко превышает

170 ударов в минуту. При такой скорости сокращений пассивное наполнение желудочков обычно не подвергается значительному риску, хотя, независимо от этого, функции желудочков оказываются сильно угнетенными. Даже когда эктопия желудочков принимает форму частых односложных преждевременных сокращений, это не оказывает негативного влияния на сердечный выброс, несмотря на некоторый дефицит пульса; правда, за исключением тех случаев, когда эктопические сокращения являются очень преждевременными и многочисленными. Важна не частота эктопических сокращений сама по себе, а их клинический эффект.

Если миокард подвергается временным повреждениям со стороны нейрогуморальных факторов, метаболического дисбаланса или временной ишемической болезни сердца, то выживание пациента будет зависеть от своевременного и квалифицированного медицинского внимания, которое будет оказано исходной клинической проблеме, а отнюдь не от антиаритмической лекарственной терапии. Желудочковая аритмия может спровоцировать смерть, но редко отвечает за предшествующее ухудшение клинического состояния. В большом ретроспективном исследовании собак с расширением–заворотом желудка антиаритмическая лекарственная терапия никак не способствовала выживанию. При объективной оценке всех клинических данных выяснялись более очевидные причины смерти. Тот факт, что у самых больных или травмированных пациентов с наименьшей вероятностью выжить может наблюдаться эктопия желудочков, отнюдь не оправдывает перекладывание ответственности за их смерть на нарушение сердечного ритма, которое не удалось предотвратить. Насколько очевидными кажутся эти утверждения тем, кто согласен с подобным подходом, настолько скептически будут настроены те, кому недостаточно накопленных в гуманной медицине данных и требуются специальные исследования на животных.

При других клинических условиях желудочковые эктопические сокращения являются определенным фактором внезапной смерти, не зависимым от их непосредственных гемодинамических эффектов или частоты возникновения. Эта связь наблюдается во многих случаях дилатационной кардиомиопатии, особенно у доберманов и собак с субаортным стенозом. Как желудочковая аритмия, так и внезапная смерть часто встречаются на поздних стадиях подобных заболеваний, однако не всегда являются взаимосвязанными. Заботиться о таких пациентах просто необходимо. Однако перспективы положительного влияния клинического курса антиаритмических препаратов по меньшей мере весьма проблематичны,

зато могут создавать дополнительные клинические проблемы. Самым угрожающим случаем является возникновение эктопии желудочков у некоторых немецких овчарок без структурных заболеваний сердца, зато с наследственной предрасположенностью к развитию фатальной желудочковой аритмии. Эти собаки, которым угрожает внезапная гибель вследствие аритмии, выявляются благодаря клиническим симптомам. Стоит отметить, что в подавляющем большинстве случаев эктопия желудочков не опасна.

НАИБОЛЕЕ РАЗУМНЫЙ ПОДХОД

Когда желудочковая аритмия идентифицирована, необходимо подобрать наиболее адекватные лечебные меры.

Выявление природы проблемы. Эктопия желудочков обычно является вторичным проявлением заболевания, а отнюдь не первичным этиологическим фактором. Клиническая ситуация, при которой возникает аритмия, как правило, бывает двоякого рода: бессимптомные или доброкачественные ритмы и те, которые вызывают дестабилизацию. Частое кратковременное проявление желудочковой аритмии может потребовать амбулаторного снятия ЭКГ, дабы установить причинно-следственную взаимосвязь между изменениями ритма и эпизодическими клиническими симптомами.

Сосредоточиться на первичных клинических проблемах. Когда эктопия желудочков сопровождается несердечным заболеванием, то при успешном решении первичной проблемы оно может быть устранено спонтанно. Если же сердечно-сосудистые функции организма подвергаются риску, то им необходимо оказать поддержку в виде коррекции водного или кислотно-щелочного баланса, переливания крови или лечения сердца. До тех пор, пока аритмия не примет вид угрожающего состояния с поражением функции желудочков, любые попытки подавить ее являются непродуктивными. В большинстве случаев применение антиаритмических препаратов требуется с целью оказания срочной медицинской помощи. В хорошо оборудованном отделении интенсивной терапии для правильной оценки состояния сердечных функций зачастую бывает вполне достаточно прямого наблюдения за артериальным давлением. Метод измерения кровяного давления Допплера является менее точным, но тоже вполне пригоден. Методы лечения приводятся в следующей статье.

Оправдание вашего выбора. Перспективы улучшения состояния пациента благодаря улучшению его сердечного ритма следует оценивать реалистично. Необходимые для этого дополнительные средства и затраты профессионального времени надо оценивать с точки зрения соотношения стоимость/польза.

Полностью убедитесь в необходимости назначения антиаритмических препаратов. Нет никакой уверенности в том, что первый же препарат и выбранная доза принесут пользу. Частота и виды желудочковой аритмии непредсказуемы, а потому уменьшение эктопии

можно объективно оценить только с помощью специального медицинского оборудования. В продолжительном лечении желудочковой аритмии обычно нет никакой необходимости. Нерегулярное лечение желудочковой аритмии, как правило, дает ошибочные результаты, которые только увековечивают неправильные представления, сбивающие с толку ветеринарных врачей при рассмотрении данной категории нарушения сердечного ритма.

Литература

- Brockman DJ, Washabau RJ, Drobatz KJ: Canine gastric dilatation/volvulus syndrome in a veterinary critical care unit: 295 cases (1986-1992). *J Am Vet Med Assoc* 207:460, 1995. *A comprehensive retrospective review of risk factors, including cardiac arrhythmias.*
- Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ: Efficacy and toxicity of tocainide for the treatment of ventricular tachycardias in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 10:235, 1996. *Documents serious adverse side effects and limited pharmacologic efficacy without resolving the issue of long-term therapeutic efficacy.*
- Chakko CS, Gheorghiadu M: Ventricular arrhythmias in severe heart failure: Incidence, significance, and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 109:497, 1985. *Documents failure to prevent sudden death by treating asymptomatic complex ventricular arrhythmias in congestive heart failure patients who had ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy.*
- Edit DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). *N Engl J Med* 324:781, 1991. *Watershed study documenting the inherent risks of class 1C antiarrhythmic drug therapy and its failure to prevent sudden death in human survivors of myocardial infarctions.*
- Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, et al: Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 312:193, 1985. *Documents the benign nature of complex ventricular arrhythmias in people with otherwise normal hearts.*
- Knapp DW, Aronsohn MG, Harpster NK: Cardiac arrhythmias associated with mass lesions of the canine spleen. *J Am Animal Hosp Assoc* 29:122, 1993. *Noncontrolled study failing to distinguish between the clinical course of ventricular arrhythmias treated with antiarrhythmic drugs and the natural course of similar arrhythmias in untreated dogs.*
- Macintire DK, Snider TG III: Cardiac arrhythmias associated with multiple trauma in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 184:541, 1984. *Case summaries of 10 dogs treated for ventricular arrhythmias in anticipation of complications, 8 of which survived and returned to normal sinus rhythm.*
- Marino DJ, Matthiesen DT, Fox PR, et al: Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: A prospective study. *Vet Surg* 23:101, 1994. *Detection of rapid (rate unspecified) ventricular tachycardia increased with splenic rupture and intensity of monitoring.*
- Moise NS, Meyers-Wallen V, Flahive WJ, et al: Inherited ventricular arrhythmias and sudden death in German shepherd dogs. *J Am Coll Cardiol* 24:233, 1994. *Detailed evaluation of fatal ventricular tachycardias (illustrated) suspected of being induced by imbalance of the sympathetic nervous system.*
- Packer M: Lack of relation between ventricular arrhythmias and sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 85(suppl 1):50-56, 1992. *Advances the thesis that antiarrhythmic drugs should not be added to the treatment of human heart failure patients with asymptomatic ventricular arrhythmias, no matter how frequent and complex the rhythm disturbance.*

Желудочковая аритмия

Н. Сидни Мойс

ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРИТМИИ

Антиаритмические препараты используются в надежде на то, что частота аритмии сократится, риск смерти уменьшится, а клинические симптомы исчезнут. Однако эти цели отнюдь не всегда достижимы – напротив, зачастую в результате применения таких препаратов возникают побочные эффекты в виде проаритмии, сердечной недостаточности, а также иных последствий, не имеющих отношения к сердечно-сосудистой деятельности. Поэтому давать антиаритмические препараты следует лишь тем собакам, которые подвержены высокому риску внезапной смерти или имеют сильно выраженные клинические симптомы.

Главная клиническая проблема состоит в выявлении того, какой именно вид аритмии может представлять угрозу для жизни животного. Как уже говорилось в предыдущей статье, ветеринарные рекомендации в первую очередь основываются на удачных опытах, не прошедших необходимой научной проверки, или на экстраполивании опыта, полученного в гуманной медицине. Общая рекомендация для лечения желудочковой аритмии состоит в том, что единичные преждевременные желудочковые комплексы (ПЖК) обычно не лечатся, зато лечится желудочковая тахикардия (ЖТ), особенно если она является очень быстрой или вызывает гипотензию. Однако обычная ЭКГ может не обнаружить наличие ЖТ, ввиду своей кратковременности, а потому необходимо делать запись в течение суток. При этом не всякая ЖТ считается опасной. Желудочковые ритмы, считающиеся ритмами пониженного риска, – это ЖТ, которая: 1) приблизительно равна скорости основного синусового ритма; 2) не является длительной (продолжается менее 30 секунд); 3) имеет продолжительный спаренный интервал, предшествующий нормальному сокращению; 4) является мономорфной. Напротив, классификация опасной ЖТ основывается на совокупности следующих характеристик: 1) ускоренная частота сердечных сокращений, 2) продолжительный ритм, 3) короткий спаренный интервал и 4) полиморфизм.

Несмотря на имеющуюся информацию, некоторые клинические схемы лечения требуют терапии желудочковой аритмии, в то время как другие предполагают, что она пройдет самостоятельно. У людей главной опасностью является дисфункция миокарда, и, судя по всему, то же самое можно сказать о собаках. Более того, даже перед развитием недостаточности миокарда собаки породы боксер с ЖТ (кардиомиопатия боксеров) и приступами обмороков уже были подвержены довольно значительному риску внезапной смерти. У этих собак могло и не быть документально зафиксированной ЖТ, зато могли быть другие виды желудочковой аритмии (частые ПЖК и укороченные спаренные пары и триплеты), что являлось верным признаком возможной ЖТ и фибрилляции желудочков. Немецкие овчарки с очень быстрой и непродолжительной ЖТ могли умереть, не достигнув 18-месячного возраста, в то время как овчарки с ПЖК или

старше 18 месяцев подвергались значительно меньшему риску. Молодая собака, которую сбила машина и у которой отмечалась медленная (и гемодинамически допустимая) продолжительная ЖТ, или собака старшего возраста, у которой время от времени наблюдались полиморфные ПЖК, подвержены меньшему риску. Таким образом, знание обстоятельств, при которых возникает желудочковая аритмия, может быть не менее важным, чем правильная оценка самих ритмов.

РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейрогенные и гуморально-симпатические факторы воздействуют не только на желудочковую аритмию, но и на эффективность антиаритмических препаратов. Вне зависимости от механизма, лежащего в основе аритмии, повышение симпатического тонуса может иметь аритмогенный эффект. И дело не только в том, что аритмия может быть вызвана адренергической стимуляцией, но и в том, что катехоламины способны полностью нейтрализовать антиаритмический эффект препаратов, как это было продемонстрировано на I классе этих препаратов (к нему относятся лидокаин, мексилетин, прокаинамид и хинидин). Такие лекарства, как мексилетин, могут улучшать антиаритмический эффект, если назначаются в комбинации с бета-адреноблокаторами. Более того, продолжительность действия III класса антиаритмических препаратов может быть оптимальной только в условиях повышенного симпатического тонуса. Таким образом, может потребоваться комбинация из бета-адреноблокаторов и препаратов III класса (например, амиодарона и соталола). Наиболее проблематично использование такой комбинации при лечении пациентов с недостаточностью миокарда.

ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ

Лечение аритмии требует системного подхода. Во-первых, следует определить наиболее вероятную причину этого явления. Чтобы установить количество исходных эктопических комплексов, необходимо зафиксировать частоту желудочковой аритмии. В идеальном варианте это требует 24-часовой записи ЭКГ. Такая запись особенно важна для последующего изучения эффективности препаратов или их проаритмического эффекта. Кроме того, следует измерить концентрацию сывороточных электролитов (Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{++}). Гипокалиемия способна вызывать или усиливать ЖТ. Если препарат подтвердил свою эффективность в критической ситуации, это позволит оценить его эффективность и в обычных условиях, а также возможные побочные эффекты. Во время кратковременного наблюдения, которое для большинства лекарственных препаратов основывается на достижении устойчивого состояния в течение 2–10 дней, можно оценить эффективность действия данного препарата. Ну и, наконец, стоит провести долгосрочную оценку, поскольку болезненное состояние может изменяться, а аритмия – спонтанно усиливаться или ослабевать.

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

При выборе антиаритмических препаратов следует иметь в виду, что некоторые из них могут оказаться неэффективными, но это не означает, что другой препарат, относящийся к тому же самому классу (I-IV по классификации Вона Уильямса), не принесет никакой пользы. Более того, реакция на лечение может оказаться неадекватной, если какое-то лекарство принималось разными способами. Например, если препарат оказался полезным при введении его внутривенно, то он может не принести никакой пользы при оральном приеме. Накопление активных метаболитов и различная концентрация в миокарде, возникшие в результате постоянного орального приема, могут объяснять некоторые различия, которые возникают при применении препаратов разными путями.

Препараты, которые чаще всего используются в острых случаях

Лидокаин. Это наиболее эффективный препарат, который вводится внутривенно для быстрого устранения угрожающего жизни состояния, гемодинамической нестабильности и непрекращающейся ЖТ. Лидокаин можно вводить болюсно или внутривенно капельно. Сначала, чтобы оценить реакцию организма, препарат вводят болюсно в дозе 1–2 мг/кг. Затем может потребоваться более высокая доза, однако она редко превышает 4 мг/кг. Болюсное введение можно выполнять быстро, в течение 2–3 секунд, однако лучше всего сделать это в течение 30 секунд. Действие лидокаина продолжается очень недолго и уменьшается в течение 10–15 минут или даже раньше. После того как его эффективность подтверждена соответствующей реакцией организма, можно начать капельное введение. Это займет 3–6 часов, после чего лидокаин достигнет устойчивой концентрации. Затем болюсное введение лидокаина потребует снова, чтобы поддерживать антиаритмический эффект. Препарат можно вводить через каждые 10 минут. Чтобы избежать токсичных побочных эффектов, общая доза, даваемая в течение одного часа, не должна превышать 8 мг/кг. В качестве альтернативы повторного болюсного введения препарата можно в течение первого часа лечения прибегнуть к инфузии лидокаина (см. далее) в удвоенной дозе.

Доза лидокаина для капельного введения может варьировать от 25 до 80 мкг/кг в минуту, причем она должна оказывать нужное действие без вызывания токсического эффекта. Скорость введения должна быть уменьшена животным с заболеваниями печени или застойной сердечной недостаточностью. Чтобы приготовить раствор для капельного введения со средней дозой в 50 мкг/кг в минуту, из 500-мл флакона (например, лактатного раствора Рингера) необходимо взять 25 мл. Это количество заменяется 25 мл 2%-ного раствора лидокаина, который обеспечит концентрацию в 1000 мкг/мл. Скорость введения должна быть той же самой, что и при введении собакам стандартного количества раствора (примерно 70 мл/кг в течение 24 часов). Эту скорость можно увеличить за счет увеличения количества жидкости или создания более концентрированного раствора. Когда капельное введение уже не требуется, его можно сразу же прекратить. Лидокаин накапливается в жировой ткани и продолжает высвобождаться из нее в течение нескольких часов. Поскольку скорость введения препарата зависит

от особенностей организма, то для наиболее точного определения скорости постановки капельницы рекомендуется воспользоваться особой формулой (см. далее). Лидокаин, кроме того, можно вводить собакам внутримышечно в дозе 4 мг/кг. У людей терапевтический уровень препарата в плазме крови достигается в течение 10–15 минут, а эффект сохраняется около 90 минут. Однако нельзя вводить лидокаин внутримышечно при наличии шока, поскольку абсорбция этого препарата из области инъекции может иметь непредсказуемый характер.

Лидокаин способен воздействовать на центральную нервную систему, вызывая подергивания, тремор, беспокойство и судорожные реакции. Кошки особенно чувствительны к его нейротоксическим эффектам. Как правило, этих проблем можно избежать с помощью тщательной коррекции дозы. Если же данные симптомы быстро не исчезают, то следует отказаться от введения лидокаина и назначить диазепам. Лидокаин не оказывает влияния на гемодинамические процессы, за исключением временного воздействия на них после внутривенного болюсного введения при наличии дисфункции миокарда. Высокие дозы способны вызывать понижение кровяного давления и сердечного выброса. Это, в свою очередь, может спровоцировать синусовую тахикардию. Впрочем, иногда у людей и кошек наблюдается и сильная синусовая брадикардия.

Прокаинамид. В ветеринарной и гуманной медицине исторически сложилось так, что если лидокаин оказывается неспособен контролировать ЖТ, то внутривенно вводится прокаинамид. Однако не так давно выяснилось, что при лечении людей прокаинамид оказался эффективнее лидокаина с точки зрения избавления от продолжительной мономорфной ЖТ. Какой из этих двух препаратов окажется более полезным, по-видимому, зависит от механизмов, вызывающих аритмию, причем у собак эти механизмы, как правило, выявить не удастся. Для лечения желудочковой аритмии прокаинамид используется чаще, чем хинидин, поскольку он обладает менее выраженными побочными эффектами, в меньшей степени удлиняет QT-интервал, не взаимодействует с дигоксином и вызывает менее сильную гипотензию.

Прокаинамид можно вводить внутривенно болюсно в дозе 10–15 мг/кг через каждые 1–2 минуты. Болюсное введение следует осуществлять медленно, поскольку оно может вызывать гипотензию, хотя у животных с нормально функционирующим миокардом значительная гипотензия встречается редко. Когда существует необходимость в продолжительном парентеральном приеме, то используют капельное введение со скоростью 25–50 мкл/кг в минуту. Чтобы приготовить такой раствор, из 500-мл флакона лактатного раствора Рингера необходимо взять 5 мл. Это количество заменяется 10%-ным раствором (100 мг/мл) прокаинамида. Концентрация раствора составит 100 мкг/мл. Если заданная скорость составляет 70 мл/кг в течение 24 часов (3 мл/кг в час), то необходимо вводить 50 мкг/кг в минуту. Кроме того, можно использовать приведенную ранее формулу определения дозы для капельного введения. Введение прокаинамида внутримышечно не имеет никаких преимуществ перед оральным введением (если только животное не может принимать этот препарат п-

$$\left. \begin{array}{l} \text{Объем (мл) жидкости, кото-} \\ \text{рая должна быть удалена из} \\ \\ \text{и} \\ \\ \text{объем (мл) лекарства, кото-} \\ \text{рое должно быть добавлено} \\ \text{назад} \\ \\ \text{в бутылку или флакон} \end{array} \right\} = \frac{\left[\frac{\text{доза в капельнице}}{\text{1,000 мкг/мл}} \right] \times \text{вес тела (кг)} \times \frac{\text{объем жидкости,}}{\text{который следует ввести}} \times 60 \text{ мин/час}}{\text{скорость} \\ \text{введения жид-} \times \text{концентрация} \\ \text{кости* (мл/час)} \quad \text{лекарства} }$$

* Для обычного ухода объем жидкости, которая должна быть введена, составляет приблизительно 2,5 мл/кг (может изменяться в зависимости от гидратации пациента, выделения мочи и т. д.)

рорально), поскольку время достижения максимальной концентрации в плазме крови после орального и внутримышечного введения примерно одинаково.

Препараты, которые чаще всего используются для длительного лечения

Прокаинамид (и хинидин). Для лечения ЖТ у собак лучше давать им прокаинамид в дозе 10–20 мг/кг п/о каждые 6 часов, чем хинидин. Оральное применение хинидина часто оказывает больше побочных эффектов, хотя угнетение и анорексия случаются при назначении обоих препаратов. Оба препарата стоят относительно недорого, хотя капельное введение является более дорогостоящим. Однако при пероральном лечении собак прокаинамидом пролонгированного действия (прокан SR, 10–20 мг/кг п/о каждые 8 часов) время достижения его адекватной концентрации в крови может сильно варьировать. Если контроль за аритмией установить не удалось, то концентрацию препарата следует скорректировать таким образом, чтобы достичь необходимого уровня его содержания в крови. Сейчас при лечении людей прокаинамид и особенно хинитидин используются не так часто, поскольку оба препарата могут способствовать аритмии. Однако о реальной угрозе возникновения подобного эффекта у собак со спонтанной аритмией ничего не известно.

Мексилетин. Мексилетин (Мекситил) используется в качестве перорального антиаритмического препарата первой линии для собак с ЖТ. На момент написания статьи в Соединенных Штатах мексилетин выпускается лишь в формах, предназначенных для орального применения, однако в Европе выпускают и внутривенные формы. Там же выпускают и капсулы пролонгированного действия. Электрофизиологические свойства мексилетина (фармакокинетика начала/окончания действия, блокада натриевых каналов, предпочтительный эффект в определенных тканях) подобны свойствам лидокаина, а потому антиаритмическая эффективность и побочные эффекты обоих препаратов аналогичны. Как правило, ЖТ, которая успешно лечится лидокаином, может еще более успешно лечиться мексилетином. Однако эффект от лидокаина не всегда позволяет уверенно предсказывать реакцию организма на мексилетин.

Пока еще нет достаточного количества информации, которое позволило бы сделать вывод о том, что в вопросе лечения ЖТ у собак, мексилетин имеет преимущество

перед всеми остальными препаратами, в том числе и прокаинамидом. Однако некоторые исследования, проведенные в гуманной медицине, доказали больший антиаритмический эффект мексилетина по сравнению с прокаинамидом и хинидином. Кроме того, мексилетин не так сильно подавляет функцию миокарда левого желудочка, что имеет большое значение для собак с недостаточностью миокарда. В настоящее время автор использует мексилетин – 4–8 мг/кг п/о каждые 8 часов в комбинации с ателололом – 0,5 мг/кг п/о каждые 12 часов – для лечения опасных желудочковых аритмий. Мексилетин стоит существенно дороже, чем прокаинамид или хинидин, однако уменьшение побочных эффектов сокращает общую стоимость лечения. К побочным эффектам мексилетина относятся тремор, беспокойство, угнетение, судороги – аналогичные побочным эффектам токсичных доз лидокаина. Побочные эффекты, оказываемые мексилетином на желудочно-кишечный тракт, можно уменьшить, если давать его вместе с кормом. Кроме того, мексилетин имеет менее антиаритмические последствия, чем обычно используемые препараты класса Ia.

Бета-адреноблокаторы. Преимущества бета-адреноблокаторов как вспомогательного способа лечения ЖТ у людей были подтверждены сокращением смертности. Бета-адреноблокаторы могут уменьшать ПЖК и ЖТ, особенно те, которые связаны с избытком катехоламинов, возникающим в результате применения определенных видов анестезии (галотан), физических упражнений, а также у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Какое-то время велись споры о том, что частота ПЖК в качестве показателя долговременной пользы по сравнению с неблагоприятными последствиями (смертью) является недостоверной. При лечении людей было установлено, что вызывание одной только бета-адренергической блокады оказывало весьма скромное воздействие на вероятность возникновения ПЖК, хотя и уменьшало смертность. Последнее обстоятельство можно объяснить антифибрилляторными свойствами бета-адреноблокирующего эффекта. Однако эти исследования были проведены на собаках с экспериментально вызванным инфарктом, а потому неизвестно, насколько их результаты применимы к собакам со спонтанной аритмией.

Различные бета-адреноблокаторы аналогичны между собой по характеру антиаритмического действия, поэтому выбор того или иного блокатора осуществляется по другим признакам. Например, метопролол лучше всего

назначать людям с застойной сердечной недостаточностью. Наиболее часто используемые в ветеринарии блокаторы – это атенолол и пропранолол. Однако польза от их использования при застойной сердечной недостаточности должна перевешивать возможные побочные эффекты, особенно подавление функции миокарда.

Новые препараты для постоянного применения

Амиодарон и Соталол. По поводу использования этих препаратов III класса для лечения собак со спонтанной ЖТ имеется лишь малодостоверная информация, поэтому лучше всего полагаться на собственный опыт.

Ранее, при лечении людей, соталол (Бетапас) и особенно амиодарон (Кордарон) использовались лишь в самую последнюю очередь, однако теперь, благодаря удачным клиническим испытаниям, они переведены в разряд препаратов первого выбора. Лучше всего использовать их для лечения собак с заболеванием коронарной артерии, а не собак с сердечной недостаточностью или гипертрофической кардиомиопатией. А поскольку у собак редко встречается заболевание коронарной артерии, ценность этих препаратов еще не нашла своего достаточного подтверждения на практике. Более того, неизвестно даже, что более эффективно – эти препараты или комбинация мексилетина и бета-адреноблокаторов. Испытания соталола на собаках породы боксер с опасной формой ЖТ дали положительные результаты. А исследования, проведенные в гуманной медицине, продемонстрировали, что d,l-соталол эффективнее подавляет аритмию, чем комбинация препарата I класса с бета-адреноблокаторами. Впрочем, с точки зрения выживаемости никакой разницы между двумя группами испытуемых обнаружить не удалось. Это лишнее раз доказывает, что амиодарон и d,l-соталол нельзя полностью отнести к III классу препаратов. Они оба обладают бета-адренергической активностью, что, по-видимому, является главным с точки зрения их эффективности, а амиодарон также обладает активностью I и IV класса.

Из-за сложностей фармакокинетики бывает трудно определить нужную дозу амиодарона. Препарат является высоколипофильным и высокобелковым соединением и обладает значительным объемом распределения. При оральном введении амиодарон начинает действовать далеко не сразу, причем действие происходит самыми различными способами, что затрудняет выявление клинической реакции организма. Для определения необходимой дозы наблюдение за плазменной концентрацией амиодарона может оказаться непоказательным. Он способен вызывать продолжительные и весьма сильные побочные эффекты, поэтому всегда следует использовать лишь минимально необходимые дозы. Кстати, при лечении людей многие из побочных эффектов оказались вызваны именно чрезмерно большими дозами. Опыт применения амиодарона у собак очень ограничен, поэтому следующее замечание можно рассматривать лишь в качестве самой общей рекомендации. Доза в 10 мг/кг п/о каждые 24 часа давалась экспериментальным собакам в течение 7–10 дней в качестве ударной, после чего снижалась до 5 мг/кг каждые 24 часа или 3 раза в неделю.

Исследования людей, принимавших амиодарон, не обнаружило взаимосвязи между дозировкой и эффективностью с точки зрения подавления ПЖК. Более того, воз-

никает вопрос о необходимости мониторинга концентрации препарата в плазме крови. Впрочем, наблюдение за концентрацией может принести определенную пользу для определения достижения эффективного уровня. При лечении амиодароном людей обычно следят за уровнем обратного трийодотиронина (ТЗ), поскольку он блокирует превращение тироксина (Т4) в ТЗ. Повышенный уровень обратного ТЗ вызывает негативные для организма последствия, поэтому рекомендуется каждые 6 месяцев проверять функционирование печени и щитовидной железы, а также выполнять биохимический анализ сыворотки крови. Во время назначения амиодарона и соталола необходимо контролировать частоту сердечных сокращений, а также QT- и PR-интервалы. Эти изменения могут развиваться прямо пропорционально дозам соталола.

Соталол продается в виде рацемической смеси d- и l-соталола. Бета-адреноблокирующая активность d,l-соталола составляет 30% от активности пропранола. Эта активность возникает при более низких дозах, чем те, которые предписывают для возникновения активности III класса. Соталол отличается от амиодарона тем, что он не связывается с протеинами плазмы, выводится почками, гидрофилен, не создает активных метаболитов, не воздействует на концентрацию дигоксина, а длительное применение не изменяет его кинетику с концентрацией препарата в плазме крови в зависимости от дозы. Исследования его фармакокинетики и дозировки проводились на собаках. Общая рекомендация – 0,5–2 мг/кг п/о каждые 12–14 часов.

Амиодарон и соталол стоят довольно дорого и могут вызывать побочные эффекты, что явно препятствует их более широкому применению. Многочисленные побочные эффекты (нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, легочный фиброз, гипертиреоз, гипотиреоз, помутнение роговицы и печеночная недостаточность) амиодарона, а также проаритмические и отрицательные инотропные эффекты соталола, скорее всего, вызваны чрезмерными дозами. Применение низких доз амиодарона рекомендуется в качестве средства достижения адекватного антиаритмического эффекта без всяких побочных последствий. У людей риск возникновения веретенообразной выраженной формы ЖТ связан с дозой соталола. Амиодарон и соталол могут вызывать проблемы при наличии застойной сердечной недостаточности.

Комбинированная терапия

Комбинированное назначение антиаритмических препаратов является в определенной степени опасным, поскольку способно вызывать синергетический эффект. Исследования, проведенные в гуманной медицине, и эксперименты на собаках показали, что когда монотерапия оказывается неэффективной, комбинация антиаритмических препаратов может успешно уменьшать ЖТ и фибрилляцию желудочков. Более того, комбинированная терапия в умеренных дозах легче переносится организмом, чем максимально высокие дозы монотерапии. Наиболее распространенной комбинацией является препарат класса Ia (прокаинамид или хинидин) с препаратом класса Ib (лидокаин и мексилетин). Препараты класса Ia или Ib оказывают больший противоритмический эффект, когда назначаются в комбинации с бета-блокатором. Например, эффективность мексилетина может быть

усилена, если его применять вместе с бета-блокатором (атенололом, пропранололом, надололом, метопрололом). Прокаинамид или хинидин в комбинации с соталолом экспериментально подтвердили свою эффективность в лечении желудочковой аритмии. Как уже упоминалось ранее, некоторые препараты, относящиеся к III классу (*d,l*-соталол, амиодарон), в действительности проявляют определенные антиаритмические признаки бета-блокаторов, благодаря чему достигается эффект комбинированной терапии.

Однако с использованием комбинации антиаритмических препаратов связаны некоторые проблемы. Определить эффективную дозу каждого препарата бывает труднее, чем когда их назначают по отдельности. По этому поводу стоит заметить следующее: необходимо начинать с дозы, которая меньше той, что используется, когда каждый из препаратов применяется отдельно. Побочные эффекты могут потребовать отмены обоих препаратов, хотя только один из них оказывает негативное действие. Целью комбинированной терапии является синергизм, однако неблагоприятные последствия могут возникать как непосредственно из-за препаратов, так и по причине их элиминации.

РЕАКЦИЯ НА ЛЕЧЕНИЕ

Чтобы судить о подлинном урежении частоты желудочковой аритмии, необходимо провести 24-часовую запись ЭКГ, а не ограничиваться обычной записью, которая продолжается всего несколько минут. Неадекватность этой записи подтвердили исследования, которые продемонстрировали часовую спонтанную изменчивость частоты аритмии. Эта изменчивость достигает своего максимума, когда частота ПЖК является не высокой (> 1000 ударов в час), а низкой (< 200 ударов в час). Более того, когда интервал между записями увеличивается, спонтанная изменчивость аритмии варьирует еще сильнее. Таким образом, чтобы отчетливо увидеть положительный эффект лечения, следует провести повторное исследование в течение короткого периода времени и точно вычислить процент сокращения аритмии. Долговременное обследование состоит из изучения состояния животного после отмены препаратов. Кроме того, при принятии диагностических и терапевтических решений следует учитывать ограниченность методов исследования, а при необходимости прибегать к холтеровскому мониторингу.

Кроме урежения частоты желудочковой аритмии, можно пользоваться и другими методами изучения успешности проведенного лечения. В некоторых условиях полностью устранить ЖТ не удастся, тем не менее, можно настолько уменьшить скорость тахикардии, что с точки зрения гемодинамики она станет вполне допусти-

мой. Урежение частоты аритмии не означает полного избавления от риска внезапной смерти. Антиаритмические препараты могут иметь самый минимальный антифибрилляторный эффект. Напротив, порог фибрилляции может возрастать, а частота аритмии — оставаться стабильной. Определенную ценность может иметь концентрация лекарственных средств, что зависит от их вида.

Литература

- Campbell RWF: Class IB antiarrhythmic agents. In: Podrid PJ, Kowey PR, eds: *Cardiac Arrhythmias: Mechanisms, Diagnosis, and Management*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, p 391. *Review of class Ib antiarrhythmic drugs and their use in humans.*
- Gomoll AW, Lekich RF, Bartek MJ, et al: Comparability of the electro-physiologic responses and plasma and myocardial tissue concentrations of sotalol and its d-stereoisomer in the dog. *J Cardiovasc Pharmacol* 16:204, 1990. *Reference for drug dosing in an experimental dog model.*
- Link MS, Homoud M, Fote CB, et al: Antiarrhythmic drug therapy for ventricular arrhythmias: Current perspectives. *J Cardiovasc Electro-physiol* 7:653, 1996. *Review article that provides up-to-date information concerning the drug treatment of ventricular arrhythmias.*
- Moise NS, De Francesco T: Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography (Holler monitoring). In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 792. *Instructions on the use, application, and interpretation of Holler monitoring in the dog.*
- Moise NS, Gilmour RF Jr, Riccio ML, et al: Diagnosis of inherited ventricular tachycardia in German shepherd dogs. *J Am Vet Med Assoc* 210:403, 1997. *Review (complete references of syndrome given) of the inherited sudden death that occurs in young German shepherds.*
- O'Callaghan PA, McGovern BA: Evolving role of sotalol in the management of ventricular tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 78:54, 1996. *Information in humans on how sotalol rose from a last-chance antiarrhythmic to one of the most favored in the treatment of ventricular arrhythmias.*
- Patterson E, Eller BT, Abrams GD, et al: Ventricular fibrillation in a conscious canine preparation of sudden coronary death: Prevention by short- and long-term amiodarone administration. *Circulation* 68:857, 1983. *Reference for the determination of dosing of amiodarone.*
- Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R: Role of sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmias. *Circulation* 82 (Suppl 1):I-03, 1990. *Reviews the important role that sympathetic tone plays in the triggering of arrhythmias and how this influences treatment.*
- Stanton MS: Class I antiarrhythmic drugs: Quinidine, procainamide, disopyramide, lidocaine, mexiletine, tocainide, phenytoin, moricizine, flecainide, propafenone. In: Zipes DP, Jalife J, eds: *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1296. *Complete review of class I antiarrhythmic drugs.*
- Woolsey RL: Role of plasma concentration monitoring in the evaluation of response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 62:9H, 1988. *Although an older paper, it contains valuable information regarding measuring drug concentrations and relating the results to treatment.*

Врожденный порок сердца у кошек

РЕБЕККА Л. СТЕПЬЕН

ЭЛИО ОТРАН ДЕ МОРЕ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Неправильное строение сердца и крупных сосудов – врожденный порок сердца (ВПС) – по-видимому, чаще встречается у собак, чем у кошек. Исследования, проводившиеся в 1970–1980 годах, показали, что распространение ВПС у доставленных в клиники кошек составляет 0,2%, и 1,9–2,8% – при некропсийных исследованиях. Поскольку теперь мы больше знаем о ВПС у кошек и обладаем усовершенствованными инструментами тестирования, данная болезнь диагностируется чаще. Способность многих кошек, несмотря на наличие врожденных сердечных пороков, жить относительно полноценной жизнью делает точную диагностику этих отклонений важной частью клинической практики.

Распространенность ВПС зависит от породы и региона, однако митральная дисплазия (МД) и дефекты межжелудочковой перегородки (ДМП) встречаются чаще всего. Другими распространенными дефектами являются дисплазия трехстворчатого клапана (ДТК), открытый артериальный проток (ОАП), сосудистые нарушения, стеноз аорты (АС) или субаортальный стеноз (СС), тетрада Фалло (ТФ), дефекты предсердной перегородки (ДПП), общий атриовентрикулярный канал (дефекты формирования перегородки атриовентрикулярного канала или дефект эндокардиальных подушечек ДЭП) и стеноз легочной артерии (СЛА). Хотя в одном из обзоров эндокардиальный фиброэластоз занимал третье место среди всех видов ВПС, в практике авторов данной статьи это отклонение встречалось довольно редко. У собак многие случаи ВПС возникают на генетической основе, однако опубликованных отчетов о систематических генетических исследованиях кошек с ВПС не существует. У кошек вообще отмечается меньшая родовая предрасположенность к специфическим видам ВПС, чем у собак.

ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА

Клиническая диагностика ВПС у кошек может быть затруднена проблемами аускультации данных пациентов, способностью кошек вести относительно нормальный образ жизни даже при наличии серьезных сердечных заболеваний, а также разнообразием врожденных пороков и интенсивностью отклонений. Хотя самым распространенным признаком ВПС являются шумы в сердце, при некоторых видах ВПС они вообще не слышны (например, при митральном стенозе и некоторых видах ТФ). Кроме того, некоторые приобретенные заболевания, особенно гипертрофическая кардиомиопатия, могут вызывать шумы в очень раннем возрасте. Тем не менее, обнаружение сердечных шумов является первым значительным шагом в диагностике большинства видов ВПС у кошек.

Шумы в сердце

Чаще всего сердечные шумы обнаруживаются во время обследования, проводимого перед вакцинацией. По-

скольку многим кошкам ставится диагноз ВПС при отсутствии явных клинических симптомов, важно учитывать разницу между «безобидными» или функциональными шумами и теми, которые вызваны ВПС. Когда исследуется молодое животное, то необходимо придерживаться системного подхода. Вначале необходимо зарегистрировать момент возникновения шумов, затем определить точку максимальной интенсивности и выяснить, что из себя представляет иррадиация шумов (см. таблицу 1). Шумы могут возникать во время систолы или диастолы, или в процессе сердечного цикла (продолжительные шумы). Большинство ВПС у кошек порождает систолические шумы. Шумы, которые возникают только во время диастолы, редко встречаются у кошек с ВПС, тогда как продолжительные шумы заставляют с уверенностью предположить наличие ОАП. По степени интенсивности можно произвести градацию шумов от I до VI, причем к шумам первой степени относятся едва различимые шумы, а к шумам последней степени – слышимые даже без стетоскопа. Иногда интенсивность шумов может быть вызвана серьезностью дефекта (так, громкие шумы могут быть вызваны более сильными отклонениями), однако это истинно далеко не всегда. Поэтому исходя только из наличия громких шумов не стоит огорчать владельцев печальными прогнозами.

«Безобидные» или функциональные шумы

Шумы, возникающие у котят, функциональные шумы и мягкие шумы – все это систолические шумы у маленьких (моложе 16 недель) котят. Этиология данных шумов остается неясной, однако функциональные шумы, по-видимому, чаще преобладают у собак, чем у кошек (возможно потому, что маленьких котят труднее прослушать). При наличии этих шумов ветеринарный врач должен решить: то ли немедленно рекомендовать владельцу дальнейшее кардиологическое обследование его питомца, то ли подождать их возможного исчезновения. Характеристики шумов и клиническая ситуация помогут принять правильное решение (таблица 2). Если функциональные шумы слышатся у животного моложе 16 недель, то рекомендуется провести повторное обследование по достижении данного возраста. Если шумы сохранились, то необходима дальнейшая диагностика. Если же шумы имеют особенности, не характерные для функциональных шумов, или если у котят наблюдаются клинические симптомы заболевания сердца или сердечной недостаточности, то диагностику следует проводить и в более раннем возрасте. К надежным клиническим показателям врожденных пороков в умеренной или сильной степени относятся летаргия (может быть интерпретирована как чрезмерное спокойствие животного), замедленный рост (по сравнению с остальными животными помета), цианоз или симптомы застойной сердечной недостаточности (ЗСН), сопровождаемые постоянными шумами.

Таблица 1. Клинические данные о врожденном пороке сердца у кошек

ВПС *)	Момент возникновения сердечных шумов/ТМИ	Иррадиация шумов	Рентгенографические изменения	ЭКГ-изменения	Эхо-изменения
ДПП	Систолический Л-основание (шумы, родственные ЛС)	Дорсальное	УПП, УПЖ, увеличенные легочные аа/вв	УПЖ • Сдвиг П-оси	Дилатация ПП/ПЖ/ЛА Эхо-выпадение на уровне дефекта перегородки. Низкая скорость кровотока через этот дефект
СА или СС	Систолический Л-основание	П-основа	УЛП, УЛЖ	УЛЖ	Утолщение стенки ЛЖ, перегородки Видимая обструкция аорты/субаортальная обструкция Высокая скорость кровотока через обструкцию +/- МР
ДЭП	Систолический +/- диастолический или продолжительные Правая грудинная граница +/- левая верхушка	Изменчивое	Сильная кардио-мегалия (4 камеры) Увеличенные легочные аа/вв	УЛЖ УПЖ	Четырехкамерная дилатация Эхо-выпадение: низкие предсердные и высокие желудочковые перегородки +/- общий атриовентрикулярный клапан МР/ТР
МД	Систолический Л-верхушечное	Дорсо-краниальное	УЛП, УЛЖ	УЛЖ	Дилатация ЛП/ЛЖ, патология клапанов/сухожильных струн; патология папиллярных мышц МР
ОАП	Продолжительное Л-основание +) +/- 2° МР-шум	П-основа	УЛП, УЛЖ, аортальное утолщение стенки Увеличенные легочные аа/вв	УЛЖ	Дилатация ЛП/ЛЖ/ЛА Длительный турбулентный кровоток в ЛА +/- видимый проток
СЛА	Систолический Л-основание +/- 2° ТР-шум	Дорсальное	УЛП, УЛЖ	УПЖ Сдвиг П-оси	Утолщение стенки ПЖ, перегородки Дилатация ПП Видимая обструкция легочного выходного протока Высокая скорость кровотока через легочный клапан +/- ТР
ДТК	Систолический П-верхушечное	Краниальное	УЛП, УЛЖ	УПЖ Сдвиг П-оси	Дилатация ПП/ПЖ; патология клапанов/сухожильных струн; патология папиллярных мышц, ТР
ТФ	Систолический Л-основание	Изменчивое	УПЖ, маленькие легочные сосуды	УПЖ Сдвиг П-оси	Утолщение стенки ПЖ, перегородки Большой ДЖП, экстрапозиция аорты Обструкция легочного выходного протока
ДМП	Систолический П-грудинная граница +/- 2° родственные ЛС шумы	Л-грудинная граница	УЛП, УЛЖ, увеличенные легочные аа/вв	УЛЖ	Дилатация ЛП/ЛЖ/ЛА Эхо-выпадение на уровне дефекта перегородки. Высокая скорость кровотока через дефект, если он является маленьким

*) Индивидуальные вариации и комбинации врожденных пороков могут привести к различным данным при любом виде ВПС.

+) У некоторых кошек диастолические шумы едва слышны.

Аббревиатуры различных видов ВПС приводятся в тексте. ТМИ – точка максимальной интенсивности, ЭКГ – электрокардиограмма, Эхо – эхокардиограмма, Л – левый, П – правый, УЛП – увеличение левого предсердия, УЛЖ – увеличение левого желудочка, УПП – увеличение правого предсердия, УПЖ – увеличение правого желудочка, ЛА – легочная артерия, аа – артерии, вв – вены, ЗСН – застойная сердечная недостаточность, МР – митральная регургитация, ТР – регургитация через трехстворчатый клапан, 2 – вторичный, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Многие виды ВПС предварительно диагностируются на основании клинических, рентгенографических и электрокардиографических данных, однако для уверенной постановки диагноза могут потребоваться двумерная и доплеровская эхокардиография, а также сердечная катетеризация. Как можно более ранняя и точная постановка диагноза особенно важна для животного, чьи врожденные пороки поддаются временному облегчению с помощью хирургического вмешательства (например, ОАП) или являются настолько сильными, что угрожают жизни животного. С точки зрения владельца, самым важным результатом клинической диагностики нередко является проведение границы между угрожающими жизни, влияющими на образ жизни и клинически не проявляющимися пороками сердца у котят с сердечными шумами.

Таблица 2. Характеристики и клинические симптомы, связанные с функциональными шумами, по сравнению с шумами, вызванными ВПС

Функциональные шумы	Врожденный порок сердца
Обычно степень < III/VI Систолические	Степень ≥ III/VI Возникновение шумов возможно в любой момент ТМИ: м.б. любая
ТМИ: обычно в области основания сердца слева Характеристики шумов изменяются вместе с изменением положения животного	Аналогичные шумовые характеристики в любом положении
Уменьшение интенсивности с возрастом	Такая же или возросшая интенсивность до и после 16 недель жизни
Неслышимы после 16 недель Животное является клинически здоровым	Продолжается после 16 недель Задержка роста, цианоз или симптомы сердечной недостаточности

Таблица 3. Показания, рекомендованная терапия и меры предосторожности при ВПС у кошек

ВПС	Показания и рекомендованная терапия	Паллиативная или радикальная терапия	Меры предосторожности
ДПП	Плевральный выпот, асциты Торацентез Фуросемид Эналаприл Слабая систолическая функция Добутамин (в острых случаях) Дигоксин (при длительной терапии)	Паллиативная хирургия (перевязка легочной артерии)	Фуросемид предрасполагает к гипокалиемии и гипомagneмией, особенно если у животного анорексия. Проявляйте осторожность при использовании эналаприла (низкие дозы, внимательное наблюдение за клиническим состоянием, функционированием почек, концентрацией калия и кровяным давлением). Используя добутамин для лечения кошек, старайтесь избежать интоксикации (судороги)
СА или СС	Одышка, отек легких Нитроглицериновая мазь (2%), Фуросемид +/- эналаприл Усиленная диастолическая функция БКК ББ	Паллиативная баллонная дилатация (может быть неосуществима у мелких животных)	Предельная осторожность при использовании эналаприла (очень низкие дозы), чтобы избежать гипотензии при наличии обструкции выходного тракта. Сочетанное применение ББ и БКК противопоказано. При использовании ББ или БКК необходимо следить за частотой сердечных сокращений, чтобы избежать чрезмерного урежения (менее 130 ударов в минуту)
МД	Одышка, отек легких (как при СА) Систолическая функция ослабевает на поздних стадиях (как при ДПП)	Отсутствует	Проявляйте осторожность при использовании эналаприла для лечения животных с дегидратацией или получавших высокие дозы диуретиков
ОАП	Одышка, отек легких Нитроглицериновая мазь Фуросемид Эналаприл	Даже при отсутствии клинических симптомов кошкам моложе 2 лет рекомендуется хирургическое лигирование. При отсутствии симптомов кошки старше двух лет должны быть обследованы	Перед хирургическим вмешательством может потребоваться лекарственное устранение симптомов ЗСН
СЛА	Плевральный выпот, асциты Торацентез Фуросемид Слабая систолическая функция (как при СА) Усиленная диастолическая функция (как при ДПП)	Паллиативная баллонная вальвулопластика (может быть неосуществима у мелких животных) Хирургическое расширение выходного тракта	Избегайте чрезмерного урежения частоты сердечных сокращений. При наличии ЗСН избегайте использования ББ или БКК.
ДТК	Как при ДПП	Отсутствует	Как и в случае ДПП
ТФ	Цианоз ББ, чтобы уменьшить функциональный компонент обструкции втекания Полицитемия Терапевтическая флеботомия, когда ПЖК превышает 65–70%	Паллиативная хирургия Создание шунта слева направо, чтобы увеличить легочный кровоток и уменьшить гипоксемию	
ДЖП	Одышка, отек легких (как при СА), при ЗСН обоих желудочков можно наблюдать плевральный выпот Торацентез Слабая систолическая функция (как при ДПП)	Паллиативная хирургия (перевязка легочной артерии)	

Аббревиатуры, как и в таблице 1. ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

Первичная диагностика

Самые распространенные ВПС у кошек и их клинические симптомы представлены в таблице 1. После распознавания данного шума и определения его особенностей можно составить список необходимой диагностики. В обычной практике рекомендации даются на основании клинических, рентгенографических и электрокардиографических исследований. Окончательный диагноз подтверждают доплеровская эхокардиография и двумерная эхокардиография. К рентгену грудной клетки прибегают для подтверждения наиболее вероятного диагноза, который вместе с данными физического обследования позволит установить степень запущенности заболевания и диагностировать наличие или отсутствие сердечной недостаточности. Благодаря рентгеновскому снимку грудной клетки можно определить степень увеличения раз-

меров сердца (это увеличение, как правило, соответствует серьезности ВПС) и легко обнаружить симптомы ЗСН. Состояние животных с подозрением на ВПС и клиническими симптомами ЗСН должно быть стабилизировано с помощью препаратов, после чего их можно будет подвергнуть дальнейшему обследованию. Электрокардиография предоставляет дополнительную информацию относительно наличия или отсутствия увеличения желудочков, а также нарушения ритмов. В некоторых случаях первоначальное тестирование позволяет предположить умеренные отклонения, после чего владельцу можно сообщить об относительно небольшом риске развития серьезных осложнений. Кроме того, обнаруживаются и более серьезные пороки, однако определенные типы заболеваний (например, некоторые виды цианоза, СА или СС) могут быть упущены из виду. Кроме того, электро-

кардиография может недооценить интенсивность этих заболеваний.

Направление к кардиологу

Если ветеринарный врач недостаточно опытен в вопросе лечения ВПС или если нет возможности провести электрокардиографическое обследование, животное необходимо направить к ветеринарному кардиологу. Идентификация и постановка диагноза при умеренных врожденных отклонениях особенно важны для молодых животных, которых предполагают использовать в программах разведения. Если животные обладают более серьезным ВПС, то полное диагностическое обследование позволит лучше определить их шансы на выживание или возникновение осложнений, основываясь на данных, полученных при обследовании аналогичных пациентов. Если клинические данные являются двусмысленными, имеются нарушения ритма или клинические симптомы быстро прогрессируют, то необходимо как можно раньше направить животное к кардиологу.

ТЕРАПИЯ

Клинические симптомы отсутствуют

Котятам, у которых нет клинических симптомов заболевания, рекомендовано хирургическое лигирование ОАП, поскольку для них велик риск возникновения ЗСН или дисфункции миокарда. Способы лечения бессимптомных животных с другими дефектами не столь очевидны. Животным с гипертрофическими заболеваниями (например, СА, СС, СЛА) можно назначать бета-блокаторы или блокаторы кальциевых каналов, чтобы замедлить частоту сердечных сокращений и увеличить диастолическое наполнение. На момент написания статьи имелось недостаточно информации по поводу возможного риска и пользы от долговременного применения этих препаратов для лечения кошек с нормальным синусовым ритмом и отсутствием клинических симптомов. Во многих случаях ВПС, пока у животного не возникнут нарушения в функционировании сердца, клинические симптомы или аритмии, лечения вообще не требуется.

Застойная сердечная недостаточность и нарушения ритма

Животные с ВПС и признаками ЗСН для поддержания нормального качества жизни нуждаются в применении паллиативных или лечебных процедур, или агрессивной медикаментозной терапии. Типы ВПС у кошек, которые нуждаются в паллиативной терапии в виде хирургической коррекции или катетеризации, приводятся в таблице 3. Если при наличии ЗСН или других клинических симптомов ВПС не удалось выявить, то животное следует поддерживать в стабильном состоянии с помощью медикаментозной терапии до тех пор, пока нельзя будет перейти к инвазивным методам. Однако во многих случаях ВПС радикальная или паллиативная терапия оказываются трудноприменимыми, а потому для поддержания жизни пациента остается использовать лишь медикаментозную терапию. Выбор препаратов основывается на типе нарушения и динамике дисфункций (таблица 4). Врожденные пороки, которые приводят к состоянию объемной нагрузки, – это как правило, атриовентрикулярная дисплазия и сброс кро-

Таблица 4. Дозировка препаратов, обычно используемых для лечения врожденных пороков сердца у кошек

Препарат	Приблизительная доза
Атенолол	6,25–12,5 мг п/о каждые 12–24 часа
Дигоксин	0,0035–0,0055 мг/кг п/о каждые 12–24 часа
Дилтиазем	0,5–2,0 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Добутамин	2,5–10 мкг/кг/мин капельно
Эналаприл	0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 12–48 часов
Фуросемид	1–4 мг/кг в/в, в/м, п/к, п/о каждые 8–12 ч.
Пропранолол	2,5–5,0 мг п/о каждые 8 часов
Нитроглицериновая мазь (2%)	2–4 мг наносить на кожу каждые 12–24 часа

ви слева–направо (например, ОАП, ДМП, ДЭП) – обычно требуют лечения диуретическими и сосудорасширяющими средствами. Если у кошки выявлены ДТК или ДПП, то сосудорасширяющие препараты следует использовать с осторожностью; некоторое уменьшение постнагрузки животное может перенести, но даже «нормальные» дозы артериальных дилататоров, даваемые животным с правосторонней ЗСН, могут привести к артериальной гипотензии. В большинстве случаев ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) уменьшают задержку жидкости в зависимости от степени расширения сосудов, к чему могут быть толерантны большинство животных. Если иАКФ применяются вместе с умеренными или высокими дозами диуретических препаратов, то их следует использовать с осторожностью, поскольку диуретики могут привести к дегидратации организма и преренальной азотемии. Если присутствуют систолические нарушения (слабый пульс, гипотензия, уменьшение фракции укорочения на эхокардиограмме), то можно воспользоваться положительными инотропными препаратами (в остром случае – добутамином, для постоянного применения – дигоксином). При использовании бета-блокаторов (например атенолола [тенормин]) или блокаторов кальциевых каналов (например дилтиазема [кардизема]) для лечения обструкции выносящего тракта (например СС, СА, СЛА) в качестве клинического улучшения может быть достигнута переносимость физических нагрузок. Хотя опубликованных отчетов об исследованиях, которые изучали бы эффективность этих препаратов для лечения врожденной обструкции выносящего тракта у кошек, не существует, из опыта авторов известно, что тщательная коррекция доз для контроля над синусовой тахикардией приводит к клиническим улучшениям. Атенолол и дилтиазем могут понижать систолическую функцию, а потому давать эти препараты следует лишь тем животным, у которых ЗСН существует совсем недавно. Комплексные ВПС (например, многочисленные дефекты) или сброс крови справа–налево следует лечить из-за их основных нарушений. Нарушения ритма, осложняющие ВПС, лечатся так же, как и те, которые осложняют приобретенные заболевания сердца.

Литература

- Bonagura JD: Cardiovascular diseases. In: Sherding RG, ed: The Cat: Diseases and Clinical Management, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994, p 819. *An extensive and well-illustrated article summarizing clinical diagnosis and treatment of congenital and acquired feline cardiovascular disease.*
- Darke PGG, Bonagura JB, Kelly DF: Color Atlas of Veterinary Cardiology. London: Mosby-Wolfe, 1996. *Well-illustrated atlas of*

cardiovascular disease, including photographs of and clinical data on examples of feline congenital lesions.

Harpster NK, Zook BC: The cardiovascular system. In: Holzworth J, ed: Diseases of the Cat: Medicine & Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1987, p 871. *A review of congenital heart disease in cats, including the prevalence of congenital*

heart disease based on clinical and necropsy diagnoses over a 23-year period.

Liu SK: Pathology of feline heart disease. Vet Clin North Am 7:323, 1977. *A review of cardiac lesions and the prevalence of congenital and acquired heart disease in cats based on necropsy findings over a 14-year period.*

Интервенционная кардиология: катетерная окклюзия открытого артериального протока у собак

МЭТЬЮ У. МИЛЛЕР

ВВЕДЕНИЕ

В самом широком смысле термин «*интервенционная кардиология*», или «*интервенционная катетеризация*», обозначает любую катетеризацию, в процессе которой предпринимаются некоторые терапевтические процедуры. В гуманной медицине интервенционная кардиология чаще всего применяется для расширения или стентирования стеноза коронарной артерии. Интервенционная катетеризация впервые была применена для лечения врожденного порока сердца еще в 1966 году, когда доктор Уильям Рашкинд (*Rashkind*) сообщил об использовании баллонных катетеров для создания дефекта предсердной перегородки у детей с транспозицией основных сосудов. С тех пор было создано руководство для педиатрической терапевтической катетеризации, содержащее показания и противопоказания по поводу баллонной и клиновидной атриальной септостомии, баллонной дилатации всех четырех сердечных клапанов, баллонной дилатации периферических сосудов, включая аорту и легочные артерии, имплантацию окклюзионных устройств, а также удаления инородных тел и абляции патологических путей проведения. В ветеринарной медицине интервенционная катетеризация состоит из процедур, при которых поражения, вызывающие обструкцию, расширяются, проводится окклюзия патологических сосудистых сообщений и прерывание патологических сосудистых путей проведения (катетерная абляция), а инородные тела удаляются. Эта статья посвящена только баллонной дилатации и катетерной окклюзии.

БАЛЛОННАЯ ДИЛАТАЦИЯ

Баллонная дилатация применяется для лечения врожденного легочного, субаортального и трехстворчатого стеноза у собак. В 1987 году Брайт (*Bright*) с коллегами сообщили об успешном применении этого метода для лечения легочного стеноза у собак. С тех пор последовало еще несколько сообщений, подтвердивших эффективность и безопасность этой процедуры. Долговременная эффективность от баллонной дилатации субаортального стеноза (СС) находит менее универсальное подтверждение. Делеллис (*Delellis*) с коллегами сообщили о благоприятных результатах этой процедуры, примененной для

лечения 9 собак с СС, однако долговременные результаты оказались не столь обнадеживающими. Предварительные данные, полученные от других исследователей, позволяют предположить, что, несмотря на обнадеживающие начальные результаты через 6 месяцев почти у половины собак будет зафиксировано постепенное уменьшение положительного эффекта как минимум на 50%. К важным вопросам, которые остаются без ответов, можно отнести следующие: улучшает ли баллонная дилатация качество или продолжительность жизни и насколько значительное влияние оказывает эта процедура на риск внезапной смерти. Так, или иначе, можно предположить все более широкое распространение данной процедуры. Автор использовал баллонную дилатацию для устранения обструкции, возникшей на фоне образования трехпредсердного сердца, и знает как минимум один случай успешного излечения от данного поражения.

КАТЕТЕРНАЯ ОККЛЮЗИЯ

Окклюзия (закрытие) патологических сосудистых сообщений (обычно врожденных) представляет собой важное применение метода интервенционной катетеризации. Двумя наиболее часто встречающимися случаями сосудистых пороков являются портосистемные шунты (ПСШ) и открытый артериальный проток (ОАП). Существует лишь одно сообщение об успешной трансвенной окклюзии внутрипеченочного портосистемного шунта у собаки. Согласно этому сообщению, был использован ряд процедур для последовательного размещения сосудистой окклюзионной спирали Джантурко, чтобы постепенно закрыть внутрипеченочный шунт. Одним из возможных осложнений, вызванных окклюзией ПСШ, является развитие портальной гипертензии. Поэтому до того как данная процедура получит широкое распространение, необходимо научиться справляться с этим потенциально опасным осложнением. Недавно автор разработал трансвенный подход к идентификации и катетеризации ПСШ. Улучшение визуализации и более точная оценка связанной с ПСШ гемодинамики будут способствовать улучшению проведения чрескожной окклюзии.

Относительно недавно появилось несколько отчетов, описывающих применение сосудистых окклюзионных

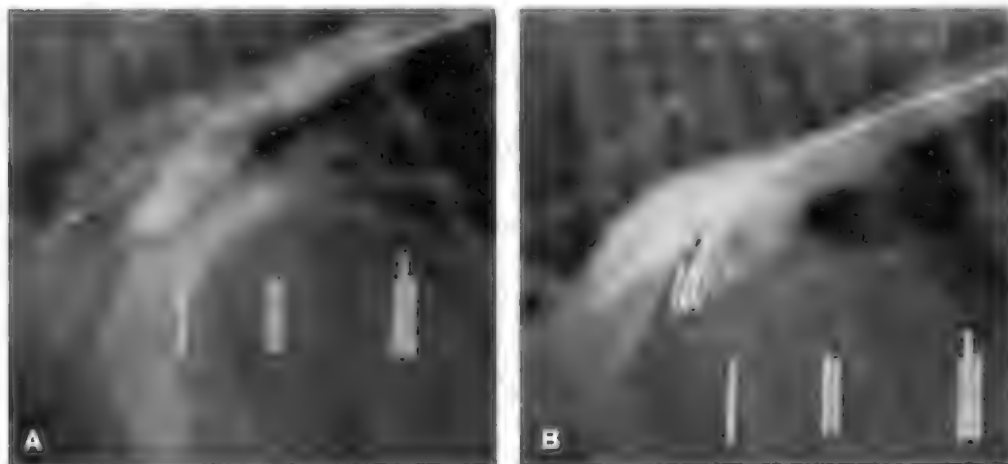


Рис. 1. А – праволатеральная ангиограмма аорты демонстрирует шунт ОАП слева направо. Обратите внимание, что эти аорта и легочная артерия одинаково и мгновенно затемнились. В – праволатеральная ангиограмма аорты, сделанная через 15 минут после размещения двух сосудистых окклюзионных спиралей Джантурко. Обратите внимание, что здесь нет остаточного шунта. Рентгеновские маркеры внизу снимков в ширину составляют 1, 2 и 3 мм

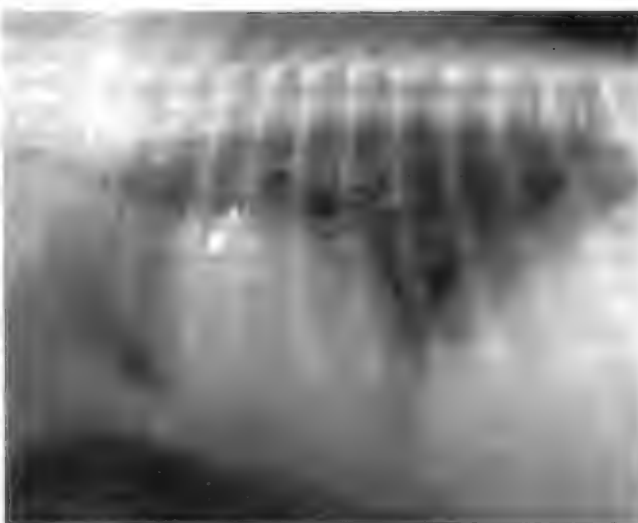
устройств для терапии ОАП со сбросом крови по шунту справа-налево. В этих отчетах высказывается предположение о том, что чрескожная окклюзия протока является вполне оправданной альтернативой хирургическому лигированию. Хотя существует уже несколько устройств для чрескожной окклюзии протока, некоторые из них стоят весьма дорого и могут применяться лишь с катетерами больших размеров, что препятствует их использованию для лечения молодых собак. Самым популярным из таких устройств в ветеринарной медицине является сосудистая окклюзионная спираль Джантурко. Это устройство представляет собой пружину, выполненную из хирургической стали и покрытую лавсановым волокном по всей длине. Спираль с помощью катетера доставляется через артерию в просвет сосуда, который необходимо

закрыть. Тромбогенные свойства лавсановых волокон обеспечивают формирование тромба с последующим закрытием сосуда. Автор со своими коллегами успешно закрыли этими спиралью ОАП с шунтом слева направо у 35 собак с массой тела от 2 до 25 кг. Продолжающееся усовершенствование все новых окклюзионных устройств, вероятно, сделает чрескожную окклюзию протока более распространенной процедурой.

Успех этой процедуры заключается в установлении подходящей по размеру спирали в правильном положении внутри протока. Знание анатомических особенностей протока имеет первостепенное значение, поскольку морфологические различия протоков могут помешать подбору соответствующей спирали. Кроме того, необходимо точно определить минимальный диаметр протока, чтобы



Рис. 2. Вентродорсальный и латеральный рентгеновские снимки, полученные при исследовании того же самого животного, что и на рисунке 1, через 24 часа после чрескожной окклюзии протока. Спираль хорошо видны внутри расширения протока



решить, подходит ли данный пациент для чрескожной окклюзии протока. В настоящее время единственным способом надежно определить морфологию протока является ангиография. Несмотря на простую идентификацию протоков с помощью трансторакальной эхокардиографии, описание объемного строения протока с помощью данного метода является весьма ограниченным. Трансэзофагальная эхокардиография может предоставить необходимую анатомическую информацию, позволяющую избежать необходимости проведения ангиографии.

Ангиография начинается с бедренной артерии путем введения в нее многостороннего перфорированного катетера, который затем продвигается на уровень нисходящей аорты. Для получения адекватного изображения протока необходимо быстрое введение контрастного вещества под большим давлением (рис. 1А). Если анатомия протока позволяет безопасную установку спирали, это осуществляется с помощью катетера. Спирали подбираются такие, которые имеют внешний диаметр, как минимум вдвое превышающий минимальный диаметр ОАП. У большинства животных окклюзия осуществляется достаточно быстро (менее чем через 15 минут) с использованием одной или двух спиралей (см. рис. 1Б). После установки спирали изменения ее положения случаются крайне редко. Поскольку спирали изготавливают из хирургической стали, их положение легко оценить с помощью рентгенографического исследования грудной клетки (рис. 2). У некоторых животных даже после установки спирали наблюдается остаточный кровоток. Этот кровоток не связан со слышимыми шумами, однако его можно определить с помощью цветного доплеровского исследования. Значение этого гемодинамически остаточного потока является предметом многочисленных споров. Согласно опыту лечения собак автором и опыту других исследователей, лечивших детей, существует множество пациентов с персистирующим шунтом слева–направо, у которых остаточный поток был полностью закрыт через 12 месяцев после установления спирали.

К осложнениям, вызванным данной процедурой, относятся кровотечение в области прокола артерии, незначительный остаточный шунт, как это описывалось выше, и не слишком удачное расположение спирали, приводящее к легочной или системной эмболии. Хотя большинство спиралей, попавших в легочный круг кровообращения, не были устранены, они не вызывали каких-либо заметных клинических симптомов. Оценка состояния легочных сосудов с помощью ядерного сканирования позволяет предположить минимальные долговременные изменения перфузии в легочной ткани. Автор со своими сотрудниками проводил эксперимент с тремя эмболиями артерий. Те спирали, которые были помещены в дистальную часть аорты, легко удалялись из бедренной артерии через кожный покров без видимых клинических последствий.

РЕКОМЕНДАЦИИ НА БУДУЩЕЕ

Хотя применение интервенционной катетеризации весьма впечатляет своими достижениями, не стоит использовать эту методику лишь потому, что она является менее агрессивной и не слишком дорогой. Мы должны критически подходить к оценке ее безопасности и эффективности. Это

особенно истинно, когда интервенционная катетеризация применяется при тех заболеваниях, для лечения которых уже имеются другие виды успешной терапии.

Литература

- Allen HD, Driscoll DJ, Pricker FJ, et al: Guidelines for pediatric therapeutic catheterization. *Circulation* 84:2249, 1991. *Detailed recommendations as put forth by a subcommittee of the American Heart Association regarding indications and contraindications for pediatric interventional catheterization.*
- Birchard SJ, Bonagura JD, Finland RB: Results of ligation of patent ductus arteriosus in dogs: 201 cases (1969-1988). *J Am Vet Med Assoc* 196:2011, 1990. *Retrospective evaluation of the clinical outcome of 201 cases of patent ductus arteriosus treated with surgical ligation.*
- Bright JM, Jennings J, Toal R, et al: Percutaneous balloon valvuloplasty for the treatment of pulmonic stenosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 191:995, 1987. *Single case report detailing the diagnosis and percutaneous dilation of pulmonic stenosis in a dog.*
- Brown WA, Thomas WP: Balloon valvuloplasty of tricuspid stenosis in a Labrador retriever. *J Vet Intern Med* 9:419, 1995. *Single case report detailing the diagnosis and percutaneous dilation of tricuspid stenosis in a dog.*
- Delellis LA, Thomas WP, Pion PD: Balloon dilation of congenital subaortic stenosis in the dog. *J Vet Intern Med* 7:153, 1993. *Reports the technique and short-term hemodynamic and clinical results of balloon dilation in nine dogs with subaortic stenosis.*
- Griška RG, Miller MW, Frischmeyer KJ, et al: Transcatheter occlusion of a patent ductus arteriosus in a Newfoundland puppy using the Gianturco-Griška vascular occlusion device. *J Vet Intern Med* 10:42, 1996. *Single case report detailing percutaneous occlusion of PDA in a dog with a Gianturco-Griška vascular occlusion device.*
- Lehmkuhl LB, Bonagura JD: CVT update: Canine subaortic stenosis. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 822. *Reports the technique and both long- and short-term hemodynamic and clinical results of balloon dilation in 20 consecutive dogs with subaortic stenosis.*
- Miller MW, Bonagura JD, Meurs KM, et al: Percutaneous catheter occlusion of patent ductus arteriosus. *Proceedings of the 13th Annual Forum, American College of Veterinary Internal Medicine*, 1995, p 308. *Describes the technique and initial clinical results of percutaneous ductal occlusion in dogs with Gianturco vascular occlusion coils.*
- Partington BP, Partington CR, Biller DS, et al: Transvenous coil embolization for treatment of patent ductus venosus in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 202:281, 1993. *Single case report detailing the technique and clinical outcome of percutaneous occlusion of a PSS in a dog with Gianturco vascular occlusion coils.*
- Shim D, Fedderly RT, Beekman RH, et al: Follow-up of coil occlusion of patent ductus arteriosus. *J Am Coll Cardiol* 28:207, 1996. *Reports the prevalence and fate of residual ductal shunting following coil occlusion of patent ductus arteriosus in 75 people.*
- Sisson DD, MacCoy DM: Treatment of congenital pulmonic stenosis in two dogs by balloon valvuloplasty. *J Vet Intern Med* 2:92, 1988. *Reports the technique and clinical outcome of balloon dilation in two dogs with pulmonic stenosis.*
- Snaps FR, Me Entee K, Saunders JH, et al: Treatment of patent ductus arteriosus by placement of intravascular coils in a pup. *J Am Vet Med Assoc* 207:724, 1995. *Single case report detailing percutaneous occlusion of a PDA in a dog with multiple Gianturco vascular occlusion coils.*
- Thilen U, Astrom-Olsson K: Does the risk of infective endarteritis justify routine patent ductus arteriosus closure? *Eur Heart J* 18:364, 1997. *Retrospective study of endocarditis associated with PDA challenging the current belief that the risk of endocarditis is a valid reason for occlusion of hemodynamically insignificant PDA.*

Современные показания для кардиохирургического лечения

Э.КРИСТОФЕР ОРТОН

Кардиохирургия все чаще применяется для лечения врожденных и приобретенных сердечных заболеваний у домашних животных. Некоторые из ее методов являются широкодоступными, в то время как другие, особенно те, которые требуют сердечно-легочного шунтирования, пока еще доступны лишь в региональных ветеринарных центрах. Достижения в кардиохирургии, ветеринарной анестезии и тщательный послеоперационный уход оказали огромное влияние на рост числа успешных операций на животных. Сердечно-легочное шунтирование и операция на открытом сердце могут успешно проводиться на собаках, весящих не менее 5 кг. К сожалению, шунтирование пока недоступно для домашних кошек, хотя им подходят другие методы, позволяющие выполнять операции на открытом сердце, например окклюзия вносящей вены или состояние гипотермии. С накоплением опыта возрастает возможность проведения более сложных операций в ветеринарной кардиохирургии. Данная статья содержит обзор текущего состояния кардиохирургии домашних животных, с акцентом на текущих рекомендациях и ожидаемых результатах.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ (БОТАЛЛОВ) ПРОТОК

Открытый артериальный проток (ОАП) представляет собой персистирующее открытие эмбрионального сообщения между легочным и системным кругами кровообращениями. Большинство животных с ОАП преждевременно умирают от прогрессирующей левосторонней сердечной недостаточности. Со временем вторичная митральная недостаточность и вызванная чрезмерной нагрузкой кардиомиопатия могут привести к прогрессирующей сердечной недостаточности. Почти всем собакам и кошкам с ОАП показано хирургическое лигирование, которое может быть сделано в любое время по достижении животным 8-недельного возраста (свыше 0,5 кг веса). Эта хирургическая операция способна вылечить животное, если она проводится на животных в возрасте 6 месяцев. Митральная недостаточность и вторичная кардиомиопатия в основном являются обратимыми состояниями, но лишь при условии раннего хирургического вмешательства. Если животное старше 9 месяцев и является собакой крупной породы, то эти заболевания приобретают необратимый характер. После операции животного с митральной или миокардиальной недостаточностью ему может быть назначены иАКФ с целью уменьшения нейрогормональной активности и прогрессирующего ухудшения функции миокарда. Животным с застойной сердечной недостаточностью требуется агрессивное лечение фуросемидом (лазикс) в дозе 1–4 мг/кг в/в, в/м, п/к или п/о каждые 8 часов, а затем, по достижении стабильного состояния, что происходит, как правило, в течение 24–48 часов, — хирургическое лигирование. Перед операцией

нет необходимости проводить дигитализацию, если только у животного не наблюдается фибрилляции предсердий. Животные с легочной гипертензией могут быть подвергнуты ОАП-лигированию, если давление в легочной артерии не достигает уровня системного давления. Хирургическое лигирование ОАП с шунтом справа–налево противопоказано.

Смертность, вызванная ОАП-лигированием, напрямую зависит от опыта хирурга. Самый большой риск связан с разрывом протока во время диссекции и вызванным этим сильным кровотечением. У опытных хирургов количество успешных операций достигает 98%.

СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Стеноз легочной артерии у собак обычно является клапанным, хотя встречаются случаи надклапанного и подклапанного стеноза. Клапанный стеноз может быть *простым*, состоящим из соединения клапанных листков, или *диспластическим*, характеризующимся гипоплазией колец клапана и утолщением неподвижных клапанных листков. У более 80% собак с клапанным стенозом легочной артерии в той или иной степени наблюдается дисплазия клапанов. Прогноз для собак с клапанным стенозом легочной артерии зависит от выраженности обструкции и степени компенсаторной гипертрофии правого желудочка. Выраженность стеноза можно оценить с помощью записи градиента систолического давления между правым желудочком и легочной артерией, а также непосредственно с помощью правосторонне-сердечной катетеризации, или косвенно, благодаря доплер-эхокардиографии. Доплер-эхокардиография является неинвазивным методом, при проведении данного исследования не требуется применения седативных препаратов или анестезии. Градиент систолического давления через обструкцию, который превышает 80 мм рт.ст. у бодрствующего животного, является доказательством сильного стеноза легочной артерии. Таким пациентам рекомендуется хирургическое вмешательство для уменьшения риска внезапной смерти или прогрессирующей правосторонней сердечной недостаточности.

Хирургическое вмешательство при выраженном стенозе легочной артерии состоит из дилатационной баллонной вальвулопластики и трансплантационной “лоскутной” вальвулопластики. Баллонная дилатационная вальвулопластика проводится с помощью специальных баллонных катетеров, которые размещают поперек стеноза и раздувают в процессе сердечной катетеризации. Эта процедура проводится во многих ветеринарных центрах Северной Америки. Она может совершаться и хирургическим путем, с помощью закрытого трансвентрикулярного проведения дилатирующего инструмента. Однако использование баллонных катетеров является менее инвазивной, в большинстве случаев более эффектив-

ной, а потому и более предпочтительной процедурой. При стенозе легочной артерии дилатационная вальвулопластика может считаться не столько излечивающей, сколько паллиативной процедурой. Степень достигнутого после нее улучшения определяется по степени уменьшения градиента давления. Однако после этой процедуры градиент давления редко приходит в норму, а первоначальное уменьшение может оказаться непродолжительным. Методика дилатации наиболее эффективна для лечения простого клапанного стеноза легочной артерии, который не связан с чрезмерной гипертрофией правожелудочкового выносящего тракта. Стоит отметить и относительно низкую степень риска такой операции.

Трансплантационная вальвулопластика рекомендуется собакам с выраженным стенозом легочной артерии, который характеризуется дисплазией клапана, или простым стенозом клапана с функциональной обструкцией выносящего тракта, возникшей на фоне гипертрофии последнего. Чаще всего трансплантационная вальвулопластика проводится на собаках, которым не помогает паллиативная баллонная дилатационная вальвулопластика. Известны несколько хирургических методик, которые производят лоскутную трансплантацию в области правожелудочкового выносящего тракта, не прибегая к помощи аппарата искусственного кровообращения. Открытая легочная трансплантационная вальвулопластика, проводимая на фоне умеренной гипотермии и окклюзии вносящей вены, обычно приводит к существенному и продолжительному уменьшению градиента давления. Однако смертность при этой процедуре составляет примерно 25%. Кроме того, такая операция может проводиться с помощью аппарата искусственного кровообращения, что снижает операционный риск и позволяет более тщательно совершить трансплантацию, благодаря чему заметно повышается эффективность этой процедуры. К ее недостаткам можно отнести высокую стоимость и несколько повышенную послеоперационную заболеваемость пациентов.

Английские бульдоги и боксеры со стенозом легочной артерии представляют собой серьезную проблему, ввиду возможной патологии левой коронарной артерии. У собак с подобным дефектом левая коронарная артерия начинается из правого коронарного отверстия и проходит через правый желудочковый выносящий тракт, поэтому есть риск повредить ее во время дилатации клапана или трансплантационной лоскутной вальвулопластики. Поэтому перед терапевтическим вмешательством собаки таких пород должны быть подвергнуты сердечной катетеризации, что позволит оценить строение коронарной артерии. Одним из способов лечения является создание искусственного канала между правым желудочком и легочной артерией.

НАДКЛАПАННЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ

Надклапанный аортальный стеноз (НАС) является широко распространенным врожденным дефектом у некоторых собак крупных и гигантских пород. Этот дефект имеет самые различные морфологические вариации и степени выраженности. Обычно он представляет собой дискретную надклапанную фиброзную мембрану, расположенную на 1–3 мм ниже клапанных листков аорты, которые направлены поперек желудочковой перегородки и затекают клапанный листок митральной перегородки.

Данный дефект зачастую осложняется гипертрофией мышечной перегородки различной степени выраженности и сужением выносящего тракта. Как и при стенозе легочной артерии, интенсивность заболевания и вероятность прогноза определяются величиной градиента систолического давления, которое устанавливается благодаря доплер-эхокардиографии в области данного дефекта. Собаки, у которых пик этого градиента превышает 100 мм рт.ст., подвержены значительному риску внезапной смерти, которая нередко наступает до достижения ими трехлетнего возраста.

Для хирургического лечения выраженного НАСа можно прибегнуть к дилатационной вальвулопластике или открытой резекции мембраны. Метод дилатации может проводиться двумя путями: с помощью чрескожного введения баллонного катетера или с помощью закрытого трансвентрикулярного способа. К сожалению, уменьшение градиента давления после этого метода лечения является непостоянным, умеренным и иногда непродолжительным. Принимая во внимание эти данные, мало оснований полагать, что дилатация НАСа обеспечит значительное улучшение течения данного заболевания, хотя дальнейшие исследования способны подтвердить эффективность и важность данной процедуры. В настоящее время открытая резекция стеноза (то есть мембранэктомия, сопровождаемая или не сопровождаемая миксотомией перегородки) с помощью аппарата искусственного кровообращения является самым многообещающим способом лечения НАСа у собак. У собак с выраженной степенью заболевания после операции наблюдалось продолжительное снижение градиента давления на 60–90%. Успешной оказалась и операция на собаках, у которых систолический градиент давления превышал 200 мм рт.ст. Общая смертность после данной операции в университете штата Колорадо составляла менее 20% и продолжает уменьшаться по мере совершенствовании технологии проведения данной операции. Что касается людей, то у них она сокращает, но не полностью устраняет риск внезапной смерти, а потому считается не столько лечебной, сколько паллиативной. Собаки, которые были успешно прооперированы, умирали внезапной смертью не ранее чем через 40 месяцев после операции. Таким образом, операция и для них может считаться паллиативной.

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) является существенным врожденным дефектом у собак и кошек. *Перимембранозные дефекты* локализуются рядом с мембранозной перегородкой, медиально к трехстворчатому листку перегородки и вентрально к наджелудочковому гребню. *Воронкообразные (надгребешковые) дефекты* возникают в выходном отверстии мышечной перегородки дорсально к суправентрикулярному гребню. *Мышечные дефекты* возникают в выводном отверстии или трабекулярной мышечной перегородке.

Патофизиологические последствия ДМЖП зависят от размера и локализации данного дефекта. Большие ДМЖП перегружают левый и, возможно, правый желудочек и приводят к прогрессирующей сердечной недостаточности. Иногда высокий поток через шунт может вызвать прогрессирующую левостороннюю застойную легочную артериопатию, приводящую к повышению ле-

гочного сосудистого сопротивления и шунту справа–налево (*синдром Эйзенменгера*). Позднее околоаортальная локализация данного дефекта может привести к пролапсу аортального листка и прогрессирующей аортальной недостаточности. Таким образом, при больших ДМЖП показано хирургическое вмешательство, которое должно предотвратить прогрессирование сердечной недостаточности и развитие легочной гипертензии. Такое же вмешательство необходимо и тогда, когда существует прогрессирующая аортальная недостаточность, даже если ДМЖП при этом небольшой.

К диагностическим исследованиям, выявляющим гемодинамически значимые изменения при ДМЖП, относятся рентгенографическое выявление гипертрофии легочных сосудов, рентгенографическое или эхокардиографическое выявление дилатации левого желудочка, а также скорости потока через шунт, измеренной с помощью доплер-эхокардиографии и составляющей менее 3,5 м/сек. У животных с подобными нарушениями следует провести катетеризацию сердца для определения соотношения легочно-системного потока (Qp:Qs) и сопротивления легочных сосудов. В отношении животных, у которых соотношение Qp:Qs превышает 2:1 или у которых сопротивление легочных сосудов превышает 4 Ед/м², необходимо рассмотреть возможность проведения хирургической операции.

Эта операция может состоять из перевязки легочной артерии или окончательного закрытия данного дефекта. Перевязка легочной артерии представляет собой паллиативную коррекцию, которая состоит из наложения суживающей повязки на легочную артерию. Предполагаемым результатом должно стать увеличение систолического давления в правом желудочке и уменьшение потока шунта слева–направо через данный дефект. Тем самым данная процедура обеспечивает определенную защиту как против прогрессирующей сердечной недостаточности, так и против легочной гипертензии. От перевязки легочной артерии в гуманной медицине давно отказались в пользу метода окончательного закрытия данного дефекта. Однако данная процедура необходима для кошек и собак, когда окончательное закрытие дефекта оказывается невозможным. По поводу долговременного облегчения состояния информация ограничена, хотя, согласно некоторым малодостоверным данным, продолжительность жизни у некоторых животных после этой операции может составлять до 10 лет. Возможные осложнения после перевязки легочной артерии состоят из слишком плотного стягивания повязки, что приводит к обратному потоку через шунт и недостаточности трехстворчатого клапана.

Полное закрытие ДМЖП может быть проведено в условиях искусственного кровообращения, но только если собака весит более 5 кг. Возможным осложнением этой операции является полная атриовентрикулярная блокада, возникающая после повреждения проводящей ткани.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) приводит к чрезмерной перегрузке правой стороны сердца. Эхокардиография позволяет диагностировать данное заболевание даже без помощи катетеризации сердца. Решение провести операцию по коррекции ДМПП должно ос-

новываться на клинических симптомах и гемодинамической значимости данного дефекта. Как и в случае с ДМЖП, катетеризация сердца позволяет определить соотношение Qp:Qs, которое является «золотым стандартом» для оценки степени ДМПП. Если данное соотношение превышает 2:1 и считается гемодинамически значимым, то хирургическая коррекция данного дефекта необходима для того, чтобы избежать преждевременной смерти от сердечной недостаточности. Скорость кровяного потока через предсердную перегородку, превышающая 0,45 м/сек, предполагает, что соотношение Qp:Qs превышает 2:1.

Хирургическая операция по исправлению ДМПП на открытом сердце может быть сделана с помощью аппарата искусственного кровообращения. Дефект перегородки закрывается аутогенным перикардом.

ТЕТРАДА ФАЛЛО

Тетрада Фалло состоит из большого дефекта межжелудочковой перегородки, стеноза легочной артерии, гипертрофии правого желудочка и экстропозиции аорты («верхом» на ДМЖП). Патологические последствия данной тетрады зависят от относительной величины двух физиологически значимых дефектов: стеноза легочной артерии (СЛА) и ДМЖП. У одной группы животных представлены большой ДМЖП и незначительный СЛА. Это приводит к тем же функциональным результатам, что и при одном большом ДМЖП. У другой группы животных — выраженный СЛА, супрасистемное систолическое давление в правом желудочке и шунт справа–налево. Результатом всего этого является цианоз в умеренной или выраженной степени, непереносимость физических нагрузок и прогрессирующая полицитемия. Такие животные часто умирают преждевременной смертью от осложнений, связанных с хронической гипоксемией, полицитемией и тромбоэмболией. Среднее положение занимают животные, у которых СЛА и ДМЖП сбалансированы, аналогично тому ДМЖП, который возникает после перевязки легочной артерии. Доминирующий шунт слева–направо называется *ацианотической тетрадой*, причем животные в подобном состоянии могут существовать сравнительно нормально, но лишь до тех пор, пока поток шунта не приведет к недостаточности левого предсердия. Позднее прогрессирующая обструкция выносящего тракта правого желудочка в результате воронкообразной гипертрофии может вызвать у некоторых животных развитие цианоза.

Хотя умеренно сбалансированные дефекты у животных без цианоза, как правило, не требуют хирургического вмешательства, не исключен риск того, что они начнут прогрессировать. Однако такое вмешательство необходимо для животных с цианозом, у которых артериальное насыщение кислородом составляет менее 70% в покое. Паллиативная хирургия при тетраде Фалло состоит из изолированной коррекции стеноза легочной артерии или создания системно-легочного шунта. Первая из этих операций несет в себе риск чрезмерной коррекции стеноза, что приводит к излишнему шунту слева–направо. С этой точки зрения дилатационная вальвулопластика по сравнению с имплантационной (с заплатой) является более предпочтительной. С целью паллиативного шунтирования тетрады разработаны несколько системно-легочных шунтов: по Блелоку–Тауссигу (шунт между подключич-

ной и легочной артерией), по Поттсу (аорто-легочный анастомоз), по Уотерстону (шунт между аортой и правой легочной артерией) и по Гленну (анастомоз между правой полой веной и правой легочной артерией). Различные модификации шунта Блелока–Тауссига успешно используются для паллиативной хирургии тетрады у собак. Автор предпочитает использовать левую подключичную артерию в качестве аутогенной заплаты, которая помещается между восходящей аортой и главной легочной артерией. Кроме того, полное устранение тетрады у собак можно осуществить только с помощью аппарата искусственного кровообращения.

ЗАМЕНА СЕРДЕЧНОГО КЛАПАНА

Замена сердечного клапана представляет собой операцию у собак с гемодинамически значимой недостаточностью сердечного клапана. Она выполняется при наличии эндокардита аортального клапана, дегенеративном заболевании митрального клапана и врожденной дисплазии трехстворчатого клапана. Хирург может выбрать свежий или замороженный аллотрансплантант, глутаральдегид-фиксированный биопротез или механический клапан. Кроме того, в гуманной медицине была усовершенствована техника коррекции исходного клапана, поэтому она может быть применена и для лечения собак.

Те собаки, у которых аортальная недостаточность была вызвана бактериальным эндокардитом, являются первыми кандидатами на операцию. Если данное животное является гемодинамически стабильным, то перед операцией проводится интенсивная антимикробная терапия. Хирургическая операция необходима и тем собакам, у которых наблюдаются признаки сердечной недостаточности, или когда измерение конечно-систолического диаметра левого желудочка позволяет предположить развитие вторичной кардиомиопатии. Аллотрансплантаты применяются и для лечения людей, поскольку они могут служить долго, устойчивы к инфекциям и, кроме того, нет необходимости прибегать к антикоагулянтам для предотвращения тромбоэмболических осложнений. Люди хорошо переносят пересадку аллотрансплантатов, однако некоторые экспериментальные исследования позволяют предположить, что проведение этой операции на собаках окажется не столь успешным – возможно, аллотрансплантаты будут служить не столь долго.

Приобретенное заболевание митрального клапана является крайне важной проблемой для собак мелких пород. Создание миниатюрных, гемодинамически эф-

фективных, двулистных механических клапанов, а также усовершенствование методики искусственного кровообращения значительно повысили перспективы хирургического лечения данного заболевания. Замена митрального клапана необходима тем собакам, у которых застойную сердечную недостаточность невозможно вылечить другими способами, причем данная операция должна быть сделана прежде, чем вторичная кардиомиопатия станет необратимой. Эксперименты показали, что по прошествии операции у собак мелких пород наблюдается хорошая способность к восстановлению после дилатации желудочков и дисфункции миокарда. Однако замена митрального клапана противопоказана собакам с рефрактерным хроническим заболеванием респираторного тракта. Замена клапана на механический протез требует пожизненного приема антикоагулянтов. Для людей с двулистыми механическими клапанами рекомендовано международное соотношение нормализации (МСН), составляющее 2,0–2,5. Для собак предпочтительно восстановление естественного клапана, поскольку это не требует дорогостоящего протеза или применения антикоагулянтов. Однако использование данной операции может быть ограничено степенью запущенности заболевания, а также повышенными требованиями к квалификации хирурга.

Литература

- Gravlee GP, Davis RE, Utley JR, eds: *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. *A comprehensive review of theory, pathophysiology, and techniques for cardiopulmonary bypass*.
- Kirlin JW, Barratt-Boyes BG, eds: *Cardiac Surgery*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993. *Definitive review of indications, techniques, and outcomes for cardiac surgery in humans*.
- Monnet E, Orton C, Gaynor J, et al: Open resection of subvalvular aortic stenosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 209:1255, 1996. *Surgical technique and outcome in 17 dogs undergoing surgery for subvalvular aortic stenosis*.
- Orton EC: *Small Animal Thoracic Surgery*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. *A review and illustrations of cardiac surgery techniques in small animals*.
- Orton EC, Bruecker KA, McCracken TO: An open patch-graft technique for correction of pulmonic stenosis in the dog. *Vet Surg* 19:148, 1990. *Surgical technique and outcome in dogs undergoing patch-graft valvuloplasty for pulmonic stenosis*.
- Stark J, de Level M, eds: *Surgery for Congenital Heart Defects*, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1994. *Comprehensive review of the indications for, technique of, and expected outcomes of surgery for congenital heart defects in children*.

Амбулаторное лечение хронической сердечной недостаточности

Венди А. Уэйр

Брюс У. Кин

Клинический синдром сердечной недостаточности может являться конечным результатом разнообразных сердечных заболеваний, которые поражают домашних животных. Чаще всего у собак развивается хроническое поражение клапанного аппарата сердца и дилатационная кардиомиопатия, а кошек – гипертрофическая кардиомиопатия. Хотя причины и патофизиология каждого из этих заболеваний различны, нейрогормональная реакция организма, так же как и ответная на нее реакция сердца, аналогичны. Нейрогормональная реакция (первичная активация симпатической нервной системы и системы ренин-ангиотензин-альдостерон) является эффективным кратко- и среднесрочным компенсаторным механизмом, который поддерживает сердечный выброс и кровяное давление во время острого снижения объема или кровотока. Однако продолжительная активация данного механизма при постоянно ослабленном функционировании сердца оказывает, как правило, неблагоприятное действие на организм. Хотя клиническое преимущество от подавления этих реакций теоретически должно быть относительно независимо от причин или патофизиологии основного сердечного заболевания, и у людей и у собак оно чаще всего наблюдалось в условиях дилатационной кардиомиопатии.

Благодаря пониманию того, что этот компенсаторный механизм активируется множеством сердечных заболеваний (что является пагубным с точки зрения долгосрочной выживаемости), терапевтическая стратегия лечения хронической сердечной недостаточности в настоящее время использует ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) и/или препараты, которые уменьшают или блокируют активность симпатической нервной системы, безотносительно к основной этиологии. К исключениям из этого правила относятся те причины сердечной недостаточности, которые можно подвергнуть непосредственной коррекции (например, перикардальное заболевание и некоторые врожденные сердечные заболевания), индивидуальные противопоказания относительно какого-то из этих препаратов или общественно-экономические факторы.

РЕАКЦИЯ НА ДИСФУНКЦИЮ СЕРДЦА

Когда в результате ослабления работы сердца активизируются симпатическая нервная, ренин-ангиотензин-альдостерон и антидиуретико-гормональная (вазопрессин) системы, то они начинают действовать вместе для увеличения объема сосудов (путем задержки натрия и воды и усиления жажды) и повышения сосудистого тонуса. Это приводит к увеличению сердечного выброса и артериального кровяного давления, что может оказаться полезным при острой сердечной недостаточности, однако в услови-

ях выраженного хронического сердечного заболевания подобное поддержание объема зачастую приводит к отеку легких или выпотам в брюшную или грудную полости. Системная вазоконстрикция артериол увеличивает рабочую нагрузку на сердце, уменьшает ускоренный сердечный выброс и значительно увеличивает регургитацию крови через клапаны. Хроническая нейрогормональная активация также может служить непосредственной причиной дальнейшего ухудшения сердечной функции в результате повреждения миокардиальной интерстициальной ткани и мышечных клеток.

Хроническая стимуляция симпатической системы уменьшает количество и чувствительность сердечных бета-рецепторов, которые связываются со стимулятором G-протеинов, но, по-видимому, не влияет на те, которые связываются с ингибитором G-протеинов (относительно недавно описанные бета₃-рецепторы). Вероятно, это является защитным механизмом от потенциального кардиотоксического и аритмогенного воздействия катехоламинов, ухудшающих функционирование желудочков и повышающих непереносимость физической нагрузки. Бета-блокаторы (или вещества, которые уменьшают активность симпатической нервной системы) могут спо-

Таблица 1. Лечение наиболее распространенных осложнений прогрессирующей сердечной недостаточности

Рефрактерный отек легких и асциты
Постепенно увеличивать дозу иАКФ
Постепенно увеличивать дозу фуросемида
Дальнейшее ограничение поступления натрия; обеспечение необходимого уровня белка (увеличение его поступления, если уровень альбуминов понижен)
Добавлять гидралазин в низкой дозе (особенно если отмечается первичная митральная регургитация)
Добавлять спиронолактон или гидрохлоротиазид-спиролактон
Коллапс или обморок
Скрининг (ЭКГ) и лечение аритмии
Насколько возможно, уменьшать физические нагрузки или перевозбуждение
Если к обмороку приводит кашель, необходимы противокашлевые препараты, но только если отек легких находится под контролем
Персистирующий кашель
Скрининг основной причины заболевания респираторного тракта, если отек легких находится под контролем
Для уменьшения кашля, вызванного механическим раздражением при увеличении левого предсердия, контролируйте отек легких, используйте иАКФ + гидралазин, чтобы, насколько возможно, уменьшить регургитацию; по мере необходимости используйте противокашлевые препараты (например, гидрокодон)
Плевральный выпот или хилоторакс
По возможности устраняйте скопление жидкости, назначьте интенсивное медикаментозное лечение для уменьшения ее накопления.
Рекомендованные дозы см. в тексте

иАКФ – ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента
ЭКГ – электрокардиограмма

способствовать восстановлению количества и чувствительности бета-рецепторов, однако в некоторых случаях способны усугубить сердечную недостаточность.

Сокращение двигательной активности при сердечной недостаточности, вероятнее всего, является результатом уменьшения диастолической функции желудочка, неадекватного ускоренного выброса, отека легких или плеврального выпота, а также слабости скелетной мускулатуры и уменьшения ее массы. Кроме того, большое значение имеют нарушения в работе периферических сосудов. Деятельность местного эндотелия наравне с общей нейрогормональной активацией способна приводить к повреждению сосудорасширяющей способности скелетной мускулатуры, наблюдаемой при хронической сердечной недостаточности. Улучшение двигательной активности у людей и собак в результате постоянного применения иАКФ позволяет предположить, что система ренин-ангиотензин может играть в этом деле важную роль.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель постоянной терапии состоит в улучшении качества и продолжительности жизни пациента. Лечение хронической сердечной недостаточности сосредоточено на блокировании хронической нейрогормональной активации, которая характеризует прогрессирующую сердечную недостаточность, контролирует венозное давление и в то же время обеспечивает адекватность сердечного выброса при обычной активности и умеренных физических нагрузках. Контроль над отеком легких и/или выпотом в полости позволяет животному чувствовать себя комфортно, а лечение аритмии необходимо для поддержания гемодинамической стабильности и, если возможно, уменьшения риска внезапной смерти. Терапия должна быть строго индивидуальной и следовать за прогрессированием заболевания с помощью коррекции дозировки препаратов, образа жизни и диеты. При прогрессировании заболевания придется прибегнуть к интенсивной терапии (см. таблицу 1). У пациентов с хронической прогрессирующей сердечной недостаточностью часто возникают приступы острой, декомпенсированной застойной сердечной недостаточности, требующие стационарного лечения и диуреза.

Общая стратегия лечения

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ)

иАКФ обеспечивают расширение сосудов и уменьшение задержки натрия и воды за счет блокирования синтеза ангиотензина-II и уменьшения циркуляции альдостерона. Эти эффекты могут усиливаться сосудорасширяющим кинином, который обычно подавляет АКФ и препятствует его деятельности в стенках сосудов. иАКФ имеют преимущество перед веществами, непосредственно расширяющими мелкие сосуды (например, гидралазином), поскольку они подавляют чрезмерную нейрогормональную реакцию. Вместе с диуретиками и дигоксидом иАКФ обеспечивают продолжительное клиническое улучшение при сердечной недостаточности, вызванной заболеванием миокарда, или чрезмерной перегрузке сердца, и при этом продлевают жизнь. Хотя эти препараты, как правило, являются безопасными и эффективными,

ми, вполне возможны побочные эффекты в виде гипотензии, желудочно-кишечных нарушений, ухудшения функционирования почек и гиперкалиемии (особенно когда они применяются с калиево-сберегающим диуретиком или калиевой добавкой).

В настоящее время эналаприл (Энакард) является единственным из иАКФ, который одобрен к использованию в Соединенных Штатах для лечения сердечной недостаточности у животных, хотя для лечения людей используются и другие иАКФ, а бенazeприл (Лотензин) применяется для лечения собак в Канаде и некоторых странах Европы. Рекомендуемая начальная доза эналаприла для собак и кошек составляет 0,5 мг/кг каждые 24 часа, хотя некоторые собаки лучше реагируют, когда эта доза дается дважды в день. Бенazeприл (0,25–0,5 мг/кг каждые 24 часа), каптоприл (Капотен, 0,5–2 мг/кг каждые 8–12 часов) и лизиноприл (Принивил, 0,5 мг/кг каждые 12–24 часа) также используются для лечения животных.

Диета и физическая нагрузка

Потребление натрия. Ограниченное потребление натрия уменьшает рабочую нагрузку на сердце вне зависимости от основной причины сердечного заболевания. Поскольку сердечная недостаточность ухудшает способность организма выводить натрий и воду, то для контроля над скапливанием жидкости рекомендуется ограничить потребление соли. Как только происходит накопление жидкости, рекомендуется умеренное ограничение соли (например, использование диетических кормов Hill's k/d, Purina CNM NF-formula, Science Diet Canine Senior, Purina CNM GL-formula). По мере прогрессирования сердечной недостаточности ограничение на потребление соли все более ужесточается (используются диеты Hill's h/d, Purina CNM CV-formula или корма с низким содержанием натрия, приготовленное в домашних условиях), хотя при этом возрастает риск развития азотемии, если эти ограничения сочетаются с подавлением эффекта АКФ и относительно высокими дозами диуретиков. Жесткая или дистиллированная вода может помочь в тех регионах, где в питьевой воде содержится большое количество натрия. Слишком сильные ограничения могут чрезмерно усилить нейрогормональную активацию и привести к гипонатриемии.

Другие диетические замечания. Ожирение усиливает метаболические и гемодинамические процессы в отношении работы сердечно-сосудистой системы; более того, избыточное отложение жира в грудной клетке может привести к механическому нарушению процесса дыхания и осложнить сердечно-легочную деятельность. Поэтому животным с избыточным весом следует ограничить количество потребляемого корма, причем желательно сделать это до того, как появятся признаки сердечной недостаточности.

При прогрессировании сердечной недостаточности очень часто развивается анорексия. За этим могут последовать затруднение дыхания, недомогание, сопровождающиеся побочными эффектами от назначенных препаратов. Кроме того, слабая перфузия кровотока через внутренние органы, отек кишечника и поджелудочной железы, а также вторичная кишечная лимфангиэктазия могут уменьшить усвояемость питательных веществ и способствовать утрате протеина. Для стимуляции аппетита ре-

комендуется подогревать корм, добавлять небольшое количество продуктов со стола (например, несоленое мясо или подливку, супы с пониженным содержанием натрия), заменители соли, чесночный порошок или другие специи; а также кормить с рук, причем несколько раз в день маленькими порциями. Любые изменения в рацион должны происходить постепенно. Сердечная кахексия является основанием для неблагоприятного прогноза. Утрата нежировой массы тела приводит к слабости, вялости и понижению иммунитета. Помимо многих других факторов, вызвать анорексию и гипекатаболизм могут некоторые цитокины, особенно фактор-альфа опухолевого некроза и интерлейкин-1 β . Омега-3 жирные кислоты теоретически способны уменьшить синтез этих цитокинов, однако эффект от добавления этих кислот в корма для животных с сердечной недостаточностью пока еще недостаточно изучен.

Добавки аминокислот. При дилатационной кардиомиопатии пищевые добавки некоторых аминокислот могут сыграть большую роль. У собак с дилатационной кардиомиопатией была обнаружена низкая концентрация в крови таурина и дефицит L-карнитина в миокарде. При экспериментальном исследовании дефицит карнитина в миокарде был обнаружен примерно у 40% животных с дилатационной кардиомиопатией, хотя у значительно меньшего процента из них была выявлена заметная клиническая реакция на добавки аминокислот. Тем не менее, собакам с дефицитом карнитина и таурина рекомендуется давать подобные добавки. Эндомиокардиальная биопсия является инвазивным и редко применяемым методом (причем уровень содержания в плазме карнитина является недостаточно чувствительным показателем концентрации карнитина в миокарде), поэтому владельцу животного можно предложить попробовать в течение трех месяцев добавлять в пищу своего питомца L-карнитин. Для больших собак его средняя доза составляет 2 г 3 раза в день, что стоит приблизительно 100 долларов в месяц, причем владелец должен понимать, что подобная терапия не принесет пользы собаке, которая не испытывает дефицита данной аминокислоты. Дилатационная кардиомиопатия у американских кокер спаниелей связана с дефицитом и карнитина, и таурина, а потому добавки первого (1 г п/о каждые 8–12 часов) и второго (500 мг п/о каждые 12 часов) рекомендуются в качестве вспомогательного средства, добавляемого к традиционным видам препаратов.

Кошкам с дилатационной кардиомиопатией тоже следует давать тауриновые добавки (250–500 мг п/о каждые 12 часов) и делать это до тех пор, пока не станет точно известно, что пациенты больше не испытывают дефицита в данной аминокислоте. Большинство видов промышленно кормов для кошек содержат таурин в количестве, которого вполне достаточно для предотвращения дилатационной кардиомиопатии.

Физическая активность. Хотя активные физические нагрузки могут спровоцировать респираторные симптомы, вялость и/или коллапс, регулярные тренировки, от слабых до умеренных могут оказаться полезными. Они должны поддерживаться на том уровне, который не вызывает чрезмерно тяжелого и учащенного дыхания или слабости. При этом никогда не следует принуждать животное к продолжению тренировки.

Терапия с использованием диуретических препаратов

Терапия диуретиками рекомендуется для начального лечения и постоянной профилактики задержки жидкости, а при лечении кардиогенного отека легких она может оказаться просто жизненно необходимым. Перед началом лечения следует устранить (если он, конечно, присутствует) выраженный плевральный выпот или асцит с целью стабилизации дыхания. Для постоянного лечения используется самая низкая доза фуросемида, которая только способна предотвратить развитие отека или выпота. Подобная доза является строго индивидуальной (обычно 0,5–2 мг/кг в день) и по мере прогрессирования заболевания может изменяться. На ранних стадиях сердечной недостаточности, последовавшей за начальным диурезом, в ежедневном назначении фуросемида нет необходимости, особенно если животное получает иАКФ. Пробные дозы фуросемида (например, 1–3 мг/кг п/о каждые 12–24 часа) иногда помогают дифференцировать симптомы левосторонней сердечной недостаточности (отек легких) от первичного респираторного заболевания; быстрое устранение симптомов сопровождается избавлением от отека легких, хотя данная реакция не всегда является столь определенной. Фуросемид больше не рекомендуется в качестве единственного средства лечения хронической сердечной недостаточности — прежде всего потому, что он связан с активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, а также с уменьшением выживаемости по сравнению с иАКФ, что было подтверждено данными гуманной медицины. Тем не менее, по мере прогрессирования сердечной недостаточности ветеринарный врач бывает вынужден назначать все более высокие дозы диуретиков. Частота и тип дыхательных движений, гидратационный статус, масса тела, толерантность к физическим нагрузкам, функция почек, концентрация электролитов в сыворотке крови и артериальное кровяное давление — все это принимается во внимание при наблюдении за реакцией организма на назначение диуретиков. Побочные эффекты обычно связаны с чрезмерной потерей жидкости и/или электролитов.

Если даже максимальные дозы фуросемида и сосудорасширяющих средств не способны контролировать скопление жидкости при прогрессировании сердечной недостаточности, то можно добавить спиронолактон (1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов) или гидрохлоротиазид спиронолактона (1–2 мг/кг в комбинации 25 мг/25 мг препарата). Спинолактон является антагонистом натрий сберегающего альдостерона, поэтому животным, получающим иАКФ или добавки натрия, его следует назначать с осторожностью. Диурез достигает своего максимума в течение 2–3 дней. 3–4 дня следует тщательно следить за функцией почек и электролитами сыворотки крови, а затем продолжить наблюдение через неделю и в дальнейшем повторять его через периодические интервалы. Спинолактон может уменьшить клиренс дигоксина.

Дигоксин

Дигоксин назначают при сердечной недостаточности, вызванной дилатационной кардиомиопатией, а также при прогрессирующей атриовентрикулярной клапанной недостаточности. Эффект от применения дигоксина заключается в умеренно положительном инотропном

действию, подавлении суправентрикулярной аритмии, прямом повышении чувствительности артериальных барорецепторов и понижении активности симпатической нервной системы. В начале лечения используются оральные дозы дигоксина: собакам – от 0,005–0,01 мг/кг каждые 12 часов до максимум 0,375 мг/кг или иногда 0,5 мг в день; кошкам – 0,007 мг/кг каждые 48 часов. Дозы рассчитываются в зависимости от нежировой массы тела, особенно у животных с ожирением, поскольку дигоксин характеризуется плохой растворимостью в жирах. Лечебная концентрация его в сыворотке достигается в течение 2–5 дней у собак и в течение 10 дней у кошек.

Сывороточная концентрация дигоксина измеряется через 5–10 дней после назначения или после изменения дозы, причем сыворотка берется через 8–10 часов после очередного приема этого препарата. Лечебная концентрация составляет 1–2 мг/мл, причем предпочтительнее всего концентрация в 1,3 мг/мл. Если концентрация составляет менее 0,8 мг/мл, то доза дигоксина повышается на 30%, после чего концентрация измеряется снова. Если нет возможности ее измерить, зато есть подозрение на токсичность, то применение препарата прекращается на 1–2 дня, а затем возобновляется в половине исходной дозы.

На интоксикацию дигоксином указывают анорексия, рвота, диарея или нарушение сердечного ритма. Умеренные дозы и измерение сывороточной концентрации помогают предотвратить развитие интоксикации. Сывороточная концентрация препарата увеличивается с ухудшением функции почек. Дигоксин очень хорошо связывается со скелетной мускулатурой, поэтому у животных с уменьшенной мышечной массой или почечной недостаточностью легко может развиваться интоксикация дигоксином, даже при тщательно выверенных дозах. Стоит напомнить о том, что хинтидин (и некоторые другие препараты) способны повышать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, а гипокалиемия усиливает его токсичность.

Сосудорасширяющие препараты, не являющиеся иАКФ

Гидралазин непосредственно расширяет мелкие артерии, а потому может улучшить сердечный выброс и уменьшить митральную регургитацию. Именно поэтому он используется в клиниках для лечения выраженного отека легких. Для контроля над отеком легких при клапанной или миокардиальной недостаточности могут использоваться непосредственные вазодилаторы, однако эти препараты способны усиливать нейрогормональную реакцию при сердечной недостаточности, что делает их менее пригодными для постоянного применения. Сочетание гидралазина (0,5–2 мг/кг п/о каждые 12 часов) и нитрата (например, нитроглицериновая мазь 1,5–3,5 см каждые 8–12 часов на кожу, или изосорбид динитрат, 0,5–2 мг/кг п/о каждые 8 часов) может обеспечить сбалансированный сосудорасширяющий эффект, при переносимости иАКФ или при невозможности их применения. Нитраты способны увеличивать емкость сосудов и уменьшать давление при сердечном наполнении, однако высокие дозы, частое применение или препараты пролонгированного действия должны использоваться лишь при лекарственной толерантности.

Гидралазин следует применять с осторожностью для усиления эффекта от лечения собак с рефрактерным отеком легких, который возник в результате митральной недостаточности и больше не поддается лечению иАКФ, диуретиками или дигоксином. Побочными эффектами являются гипотензия и рефлексорная тахикардия.

Повторный осмотр животных с сердечной недостаточностью

Периодический осмотр животных с сердечной недостаточностью позволяет своевременно выявить осложнения. Ветеринарный врач должен обсудить с владельцем все необходимые вопросы, включая виды препаратов и их дозировку, возможные побочные эффекты, проблемы с введением препаратов, изменение аппетита у животного, диету, уровень допустимой активности животного и т.п. Владельца животного следует научить, как следить за частотой дыхания и сердцебиения своего питомца, когда он находится в покое. Частота дыхания обычно не должна превышать 30 дыхательных движений в минуту; отек легких в результате увеличения нефункционирующей части приводит к ускорению частоты неглубоких дыхательных движений. Устойчивое увеличение частоты дыхательных движений в покое как минимум на 20% или неспособность спать спокойно могут явиться первыми признаками ухудшения сердечной недостаточности. А устойчивое возрастание частоты сердечных сокращений может стать сигналом повышенного симпатического тонуса при декомпенсированной недостаточности.

Помимо тщательного физического обследования, необходимо провести ряд тестов, включая измерение артериального кровяного давления, снятие ЭКГ (особенно если уже прослушивается или пока только подозревается аритмия), рентген грудной клетки, анализ сыворотки (особенно для оценки состояния почек и кислотно-щелочного баланса), эхокардиограмму и измерение сывороточной концентрации дигоксина. При выборе методов оценки состояния животного ветеринарному врачу следует руководствоваться собственным здравым смыслом.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У КОШЕК

Гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию характеризует повышение жесткости (уменьшение податливости) желудочков и нарушение адекватного их наполнения. Тахикардия в дальнейшем нарушает наполнение желудочков, предрасполагая к ишемической болезни сердца и способствуя венозному застою за счет укорочения периода диастолического наполнения. Вторичная регургитация через митральный клапан может усиливать сердечную недостаточность. Динамическая обструкция выходного тракта левого желудочка (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) повышает давление на стенки миокарда и его потребность в кислороде. Терапия должна облегчить наполнение желудочков, уменьшить застой, начать контроль за аритмией, минимизировать ишемию и предотвратить развитие артериальной тромбоэмболии.

Рекомендации по лечению

Стрессы, уровень физической активности и, если возможно, потребление натрия должны быть сведены до ми-

нимума. Наполнение желудочков можно улучшить за счет замедления сердцебиений и усиления расслабления. Дилтиазем или бета-адреноблокаторы являются основными препаратами для постоянной оральной терапии; выбор зависит от индивидуальных особенностей заболевания, реакции на препараты или предпочтений самого врача. У кошек без явного отека легких может отмечаться хорошая ответная реакция на назначение только одного из этих препаратов. Дилтиазем (1,75–2,5 мг/кг п/о каждые 8 часов) хорошо переносится и во многих случаях оказывает нужный эффект, однако для многих владельцев оказывается затруднительно давать его своим питомцам три раза в день. Фармакологические исследования показали, что некоторые препараты дилтиазема пролонгированного действия (Дилакор) хорошо переносятся кошками в дозе 30 мг (полная доза) каждые 12 часов. Основной эффект заключается в расширении коронарной артерии, усилении расслабления желудочков, мягком урежении частоты сердечных сокращений и сократимости. Это может уменьшить и систолический градиент выброса, если только расширение периферических сосудов не усилит сократимости желудочков.

Бета-адреноблокаторы нередко способны урежать частоту сердечных сокращений сильнее, чем дилтиазем, поэтому оказываются полезными для контроля тахикардии, а также уменьшения систолической обструкции выносящего тракта и потребности миокарда в кислороде (благодаря своему отрицательному инотропному эффекту). Уменьшение частоты сердечных сокращений и ишемии миокарда может косвенно улучшить диастолическую функцию левого желудочка. Широко используется такой неселективный бета-блокатор, как пропранолол (2,5–5 мг на кошку каждые 8 часов), однако его применение может вызвать у некоторых кошек бронхоспазм, летаргию или анорексию. Бета₁-селективный блокатор ателнолол (6,25–12,5 мг на кошку каждые 12–24 часа) переносится лучше и имеет более продолжительный эффект. При лечении кошек с обструкцией выносящего тракта выраженной степени или пароксизмальной аритмией авторы отдают предпочтение ателнололу, а не дилтиазему. Иногда на прогрессирующей стадии заболевания бета-блокаторы назначаются вместе с дилтиаземом – например, когда прогрессирующая гипертрофия осложняется выраженной обструкцией выносящего тракта или тахикардией. Однако такую комбинацию следует использовать с осторожностью во избежание брадикардии или гипотензии.

Как уже отмечалось ранее, отек легких следует лечить фуросемидом в самых низких дозах, которые только позволяют контролировать симптомы. Сильный плевральный выпот можно устранять с помощью торацентаза. При гипертрофической кардиомиопатии дигоксин противопоказан, поскольку он усиливает потребность миокарда в кислороде и его употребление может привести к функциональной обструкции выносящего тракта. Применения препаратов, которые увеличивают частоту сердечных сокращений и вызывают гипотензию, следует избегать.

Эналаприл в первую очередь используется для лечения кошек с рефрактерным отеком легких или рецидивирующим выпотом в плевральную полость. Изначально

низкие дозы следует постепенно увеличивать до поддерживающей дозы в 0,5 мг/кг каждые 24 часа (или каждые 12 часов, по необходимости); при начале или коррекции терапии и АКФ необходимо следить за кровяным давлением и функционированием почек. При рефрактерной сердечной недостаточности стоит воспользоваться повышенными дозами фуросемида (до 4 мг/кг каждые 8 часов), максимальными дозами дилтиазема и бета-блокаторов или добавить еще один диуретический препарат, например гидрохлортиазид/спиронолактон (2–3 мг/кг в день). При этом надо регулярно следить за функцией почек и электролитами сыворотки крови. При прогрессирующей застойной сердечной недостаточности результатом предотвращения опасных для жизни отеков или выпота может оказаться азотемия в слабой или умеренной степени. При отсутствии обструкции выносящего тракта рефрактерную правостороннюю сердечную недостаточность также можно лечить дигоксином.

Литература

- COVE Study Group: Controlled clinical evaluation of enalapril in dogs with heart failure: Results of the cooperative veterinary study group. *J Vet Intern Med* 9:243, 1995. *Multicenter randomized clinical trial documenting the benefits of enalapril.*
- Ferguson DW: Digitalis and neurohormonal abnormalities in heart failure and implications for therapy. *Am J Cardiol* 69:24G, 1992. *Review of the role of digoxin in reducing sympathetic nervous activation and restoring baroreceptor sensitivity in heart failure.*
- Hamlin RL, Benitz AM, Ericsson GF, et al: Effects of enalapril on exercise tolerance and longevity in dogs with heart failure produced by iatrogenic mitral regurgitation. *J Vet Intern Med* 10:85, 1996. *Experimental study documenting the positive effect of enalapril on exercise tolerance in heart failure.*
- IMPROVE Study Group: Acute and short-term hemodynamic, echocardiographic, and clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: Results of the invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril study. *J Vet Intern Med* 9:234, 1995. *Multicenter randomized clinical trial documenting the hemodynamic benefits of enalapril in acute heart failure.*
- Johnston CI, Fabris B, Yoshida K: The cardiac renin-angiotensin system in heart failure. *Am Heart J* 126:756, 1993. *Review of the implications of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure.*
- Kittleson MD, Keene B, Pion PD, et al: Results of the Multicenter Spaniel Trial (MUST): Taurine- and carnitine-responsive dilated cardiomyopathy in American Cocker Spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J Vet Intern Med* 11:204, 1997. *Results of a multicenter randomized clinical trial comparing the efficacy of the combination of taurine and L-carnitine supplementation to placebo in the treatment of dilated cardiomyopathy in American Cocker spaniels.*
- Roudebush P, Allen TA, Kuehn NF, et al: The effect of combined therapy with captopril, furosemide, and a sodium-restricted diet on serum electrolyte levels and renal function in normal dogs and dogs with congestive heart failure. *J Vet Intern Med* 8:337, 1994. *Experimental study documenting the potential decrease in renal function when severe sodium restriction is combined with ACEI and high doses of diuretics.*
- Ware WA, Lund DD, Subieta AR, et al: Sympathetic activation in dogs with congestive heart failure caused by chronic mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 197:1475, 1990. *Results of a study that present evidence of activation of the sympathetic nervous system in dogs with heart failure.*

Терапия рефрактерной застойной сердечной недостаточности у собак

Дэвид Сиссон

ОБСЛЕДОВАНИЕ СОБАК С РЕФРАКТЕРНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Увидев перед собой собаку с рефрактерной сердечной недостаточностью, практикующий ветеринарный врач должен в первую очередь выяснить – все ли препараты животное получало в необходимых дозах и правильно ли их давали. Кроме того, необходимо установить – соблюдалось ли требование ограничения потребления натрия. Необходимо отметить и записать главные особенности поведения животного, а также провести тщательное обследование его физического состояния. У многих собак с рецидивирующими симптомами застойной сердечной недостаточности наблюдаются явные системные нарушения, которые ускоряют декомпенсированную сердечную недостаточность. В качестве примеров уместно привести системную гипертензию, системное воспаление, новообразования, гипотиреоз, гипертиреоз или избыточные тиреоидные добавки, анемию, пневмонию, гиперандренокортицизм, тромбоэмболию легочной артерии и почечную недостаточность. Симптомы застойной сердечной недостаточности нередко уменьшаются после того, как вышеперечисленные осложнения успешно выявляются и эффективно излечиваются или хотя бы уменьшаются. Помня об этом, всегда следует: 1) измерять кровяное давление; 2) определять количество эритроцитов, лейкоцитов и электролитов сыворотки крови, а также проводить биохимический анализ сыворотки крови; 3) проводить обследование на любое предполагаемое эндокринное заболевание; 4) внимательно изучать рентгенографические снимки грудной клетки на предмет обнаружения сопутствующих респираторных заболеваний. Клинический анализ мочи нередко помогает получить согласие владельца животного на ограничения в рационе и назначение диуретических препаратов. В некоторых случаях необходимо определить плазменную концентрацию назначенных препаратов, например дигоксина и антиаритмических средств для уточнения дозировки или предотвращения развития интоксикации.

Причина внезапной сердечной декомпенсации может стать очевидной, когда врач в процессе обследования вдруг обнаруживает новую аритмию, новые или видоизмененные шумы, перикардальный выпот или признаки наличия системной или легочной тромбоэмболии. Состояние собак с первично компенсированным сердечным заболеванием быстро ухудшается с развитием фибрилляции предсердий. Предсердное давление быстро растет, что приводит к застою в легких и уменьшению сердечного выброса, а это, в свою очередь, ухудшает толерантность физических нагрузок. Предсердная или желудочковая тахикардия, блокада сердца и другие серьезные нарушения ритма могут усиливать симптомы сердечной недостаточности. Правильное лечение аритмии зачастую способствует уменьшению этих симптомов.

У многих собак бывает трудно или невозможно определить точную причину прогрессирования сердечной недостаточности, поэтому необходимо проконсультироваться с кардиологом. У собак с рефрактерной сердечной недостаточностью необходимо провести эхокардиографическое обследование. К другим диагностическим методам относятся амбулаторная запись электрокардиограммы и инвазивное измерение внутрисердечного или сосудистого давления. Для успеха лечения могут потребоваться самые разнообразные лекарственные комбинации, неизвестные опытному ветеринарному врачу, причем такая терапия влечет за собой возможность побочных эффектов и неожиданного взаимодействия препаратов между собой. Неизбежный риск лекарственных осложнений намного выше у собак с рефрактерной сердечной недостаточностью, а не у тех, у которых заболевание еще не достигло подобной стадии. В таких случаях назначать лечение и диагностику следует, лишь посоветовавшись со специалистом.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Со временем сердечное заболевание начинает прогрессировать, переходя из бессимптомной стадии на выраженную, и даже практически неизлечимую. У собак с дегенеративным заболеванием клапана или дилатированной кардиомиопатией лечение умеренной или сильной хронической застойной сердечной недостаточности обычно заключается в назначении диуретиков (как правило, фуросемида), ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ), например, эналаприла (энакард, вазотек) или лизиноприла (цестрил, привинил), а также дигоксина. Если у собаки отмечается прогрессирование признаков сердечной недостаточности, то перед назначением дополнительных препаратов следует оптимизировать обычную терапию. С развитием основного заболевания и продолжающимся действием неблагоприятных физиологических реакций симптомы сердечной недостаточности постепенно рецидивируют. Как правило, доминируют застойные явления, однако в результате ослабления сердечного выброса начинает прогрессировать дисфункция внутренних органов и нередко возникает почечная недостаточность. В большинстве случаев рефрактерный отек легких лучше всего устраняется изменением доз диуретического или сосудорасширяющего препарата (комбинированная терапия), что позволяет уменьшить венозное давление. Для лечения таких пациентов разработано немало других стратегий, поэтому вопрос выбора наилучшей из них продолжается. Труднее всего лечить рефрактерную сердечную недостаточность с пониженным выбросом, за исключением тех случаев, когда это ускоряется повышенными дозами диуретиков. В этом случае приоритетом лечения должна стать оптимизация

первоначальной нагрузки за счет умеренного использования диуретиков. У собак с повышенным или нормальным давлением сердечный выброс иногда улучшается в результате понижения постнагрузки. Для этих целей обычно выбирают препараты, расширяющие артерии (гидралазин или амлодипин), однако они противопоказаны собакам с пониженным сердечным выбросом и гипотензией. Таких животных лучше лечить введением потенциально положительных инотропных препаратов.

ИНГИБИТОРЫ АКФ И ВАЗОДИЛАТОРЫ

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) являются наиболее эффективным препаратами для успешного лечения хронической сердечной недостаточности. Оптимальная доза для них не установлена, поэтому у каждого пациента она должна быть своей. Эналаприл и лизиноприл действуют достаточно эффективно, если их назначать собакам 2 раза в день по 0,5 мг/кг. Если же клиническая реакция на эту дозу является неадекватной, то ее следует увеличить до 0,75 мг/кг 2 раза в день, причем за животным должно быть установлено надлежащее наблюдение, позволяющее контролировать отсутствие дисфункции почек или других побочных эффектов (например, гипотензии).

Если животное проявляет нетолерантность к иАКФ, то их можно заменить комбинацией из гидралазина (Ап-ресолин) и нитрата. Хотя эта комбинация является не столь эффективной, как иАКФ, она способна смягчать симптомы и продлевать жизнь пациентам с сердечной недостаточностью. Начальная доза гидралазина для собак — это 0,5 мг/кг 2 раза в день. Постепенно ее можно увеличивать до максимальной — 1,5 мг/кг или до тех пор, пока не наступит уменьшение клинических симптомов. Гидралазин вызывает гемодинамическое улучшение у собак с митральной недостаточностью, но может провоцировать тахикардию. Этот неблагоприятный эффект можно свести к минимуму за счет сопутствующего назначения дигоксина или — в некоторых случаях — низких доз препаратов, блокирующих бета-рецепторы. Гидралазин и нитрат можно добавлять к обычной (иАКФ) терапии собак с рефрактерной застойной сердечной недостаточностью. Однако безопасность и эффективность подобного подхода еще не нашли своего окончательного подтверждения. Поэтому безопаснее всего будет сначала добавить только нитрат, а гидралазин добавлять по мере необходимости. Когда используется комбинация вазодилаторов, то крайне важно начинать с низких доз и лишь затем постепенно их повышать. Для наблюдения за ходом лечения надо постоянно измерять кровяное давление. Главная цель — добиться того, чтобы систолическое давление составляло 95–110 мм рт. ст., хотя многие животные чувствуют себя вполне нормально и при немного пониженном давлении.

Нитроглицерин и органические нитраты в первую очередь расширяют венозную и коронарную артерии, оказывая менее заметный эффект на соматические мелкие артерии. Нитроглицерин назначается в виде 2%-ной мази, которая наносится на внутреннюю поверхность ушной раковины и применяется для лечения собак и кошек с острой и хронической застойной сердечной недостаточностью. Эффективность этого лечения неизвестна, а используемая доза является эмпирической и составля-

ет 1,5–2 см каждые 6–8 часов. У людей усвоение нитроглицериновой мази зависит от области ее нанесения, количества мази и площади поверхности, покрытой препаратом. Ни один из этих факторов не изучался при лечении кошек и собак. Люди быстро приспосабливаются к коррекции дозы и методу применения нитроглицериновой мази, поскольку она главным образом используется для облегчения боли в грудной клетке. Но это невозможно при лечении животных, а потому автор предпочитает использовать орально принимаемые органические нитраты, прекрасно сознавая, что дозировка этих препаратов еще не установлена.

Изосорбида динитрат продается в виде раствора для сублингвального использования, обычных таблеток и капсул. Основываясь на изучении собак с экспериментально вызванным инфарктом миокарда, установленную дозу изосорбида динитрата варьируют от 0,5 до 2 мг/кг каждые 6–8 часов при использовании обычных таблеток (Изордил). Людям с ангиной обычно рекомендуется делать интервал в 10–12 часов с целью предотвращения возникновения феномена толерантности. Можно ли посоветовать то же самое для лечения кошек и собак, пока неизвестно. Изосорбида моонитрат (ИСМО) является основным метаболитом изосорбида динитрата и тоже используется для оральной терапии в дозе 0,25–2,0 мг/кг каждые 6–8 часов.

Амлодипин (Норваск) относится к группе 1,4-дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов. Он является вазодилатором, смягчающим симптомы и улучшающим переносимость физических нагрузок у людей с застойной сердечной недостаточностью. В отличие от многих других блокаторов кальциевых каналов, амлодипин не увеличивает частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний или смертность, но, напротив, продлевает жизнь людям с дилатационной кардиомиопатией. Эффективность этого препарата для лечения собак с дилатационной кардиомиопатией или дегенеративным поражением клапанов пока не установлена. Предварительные исследования позволяют предположить, что амлодипин можно с успехом применять для лечения собак с сердечной недостаточностью, осложненной системной гипертензией, и собак с рефрактерной сердечной недостаточностью, давление которых находится в норме.

Однако безопасные и эффективные дозы амлодипина для лечения таких животных пока не установлены. Если у собаки имеется повышенное почечное давление, то разовая оральная доза в 1,0 мг/кг амлодипина существенно понижает кровяное давление, причем максимальный эффект (сокращение давления на 31 мм рт. ст.) достигается через 8 часов после применения препарата. Столь большая доза сопровождается тахикардией, если только сразу не дать препарат, блокирующий бета-рецепторы. Если 1 раз в день давать амлодипин в дозе 0,05 мг/кг, то у вышеупомянутых собак это вызовет более умеренное и постепенное понижение кровяного давления (приблизительно на 20 мм рт. ст.). Период полувыведения этого препарата в организме собаки занимает 30 часов, а максимальный эффект достигается через 4–7 дней. В другом эксперименте с теми же животными единовременная доза для понижения систолического и диастолического кровяного давления на 30 мм рт.ст. составила 0,3 и 0,4 мг/кг соответственно. Постоянное применение амлодипина 1 раз в день в дозе 0,2 мг/кг эффективно понижает кровяное давление

у собак с повышенным почечным давлением, не вызывая при этом тахикардии. Основываясь на этих данных, исследовании, проведенном в гуманной медицине, и наших собственных результатах, вполне разумно попытаться уменьшить симптомы рефрактерной сердечной недостаточности у собак с помощью добавления амлодипина к обычной терапии, используя для начала дозу в 0,05 мг/кг и по мере необходимости повышая ее до 0,20 мг/кг 1 раз в день.

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

У некоторых животных с хронической застойной сердечной недостаточностью вырабатывается устойчивость к орально вводимому фуросемиду. Это может быть вызвано диетическими просчетами, ухудшением биодоступности, нарушением транспорта фуросемида в канальцы почек, сердечной недостаточностью, а также лекарственным взаимодействием и другими причинами. Клиническая эффективность диуретиков зависит от строгого следования диете с ограниченным поступлением натрия. У большинства собак с сердечной недостаточностью умеренных ограничений на поступление натрия (16–20 мг/кг в день) вполне достаточно. Собакам с сильной или рефрактерной застойной сердечной недостаточностью требуются более строгие ограничения (6–8 мг/кг в день).

У животных с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми собаками скорость экскреции натрия из организма в ответ на применение фуросемида замедляется. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации понижаются вместе с прогрессирующим сокращением сердечного выброса, а доставка фуросемида в место его действия замедляется по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Данное фундаментальное ограничение диуретической терапии еще больше осложняет процесс постоянного лечения в результате гипертрофии периферических канальцев почек. Эти адаптивные изменения увеличивают скорость дистальной реабсорбции натрия, уменьшая натрий-уретический эффект фуросемида. После болюсного введения фуросемида наступает уменьшение внеклеточного объема жидкости, что стимулирует почечные канальцы удерживать хлорид натрия до поступления следующей дозы препарата. Подобные ограничения нередко удается ослабить благодаря повышению дозы или увеличению частоты введения фуросемида.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью выраженной степени скорость абсорбции фуросемида снижается, что приводит к уменьшению максимальной его концентрации в крови и моче и неадекватному диурезу. Эту проблему удается решить с помощью парентерального введения данного препарата, причем дозы следует повышать до тех пор, пока не исчезнут симптомы застойной сердечной недостаточности. Большинство собак с рефрактерным застоем можно успешно лечить таким способом во время 1–2-дневного пребывания в стационарных условиях. Когда реакция возрастает, периодические дозы парентерально вводимого фуросемида ($> 4,4$ мг/кг) оказываются неадекватными, а потому стоит прибегнуть к постоянному внутривенному вливанию той же самой ежедневной дозы. Благодаря этому удается существенно увеличить количество выводимых из организма натрия и воды. При этих условиях ветеринарный врач должен особенно позаботиться о том, чтобы уменьшение объема плазмы,

спровоцированное введением диуретика, не сопровождалось прогрессирующей почечной недостаточностью, особенно если животное одновременно получает и АКФ. Следует внимательно следить за функционированием почек и сывороточными электролитами и в соответствии с этим корректировать дозу диуретиков. Возможно, появится необходимость следить за давлением заклинивания в легочных капиллярах и системным артериальным давлением, чтобы оптимизировать преднагрузку и сердечный выброс. Через 1–2 дня парентеральное введение фуросемида может быть заменено его пероральным назначением.

Для максимального оказания диуретического эффекта фуросемид должен быть доставлен в просвет канальцев почек с помощью органических кислот. Уремические токсины и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) конкурируют с фуросемидом за эти кислоты и тем самым сокращают транспорт фуросемида. Кроме того, он связывается с альбуминами, благодаря чему у животных с выраженной протеинурией эффективность фуросемида может быть еще ниже. В таких условиях лечение почечной недостаточности, экскреция НПВП и повышенные дозы фуросемида зачастую улучшают скорость экскреции натрия. Очень высокие дозы фуросемида (250–4000 мг в день) успешно используются для лечения людей с уменьшенным функционированием почек и рефрактерной сердечной недостаточностью сильной степени. Высокие дозы фуросемида имеют определенные побочные эффекты, такие как быстрая дегидратация, почечная недостаточность и гипокалиемия. Возможно, что они оказывают ототоксический эффект. Поэтому животные, которым требуются высокие дозы фуросемида, должны находиться в условиях стационара и под внимательным наблюдением. Масса тела, поступление натрия и воды, электролиты сыворотки крови, функция почек и экскреция мочи — все это должно быть под контролем при использовании высоких доз фуросемида, особенно если одновременно назначены и АКФ.

Для постоянного амбулаторного лечения альтернативой высоких доз или постоянного введения фуросемида служит комбинация диуретиков. Сочетание различных диуретиков приводит к синергическому эффекту благодаря блокаде адаптивной реакции дистальных канальцев почек, которая ограничивает возможности монотерапии. Для лечения людей с рефрактерной застойной сердечной недостаточностью обычно используется такой тиазидоподобный препарат, как метолазон, в комбинации с фуросемидом или буметанидом. Для лечения собак и кошек автор, как правило, использовал комбинацию фуросемида с хлоротиазидом (Диурил) в дозе 20–40 мг/кг каждые 12–24 часа или гидрохлоротиазидом (ГидроДИУРИЛ) в дозировке 2–4 мг/кг. Ежедневная комбинированная терапия фуросемидом и тиазидными диуретиками имеет те же самые неблагоприятные последствия, что и терапия высокими дозами фуросемида, то есть приводит к дегидратации, почечной недостаточности и истощению запасов электролитов. Добавление каждые 2–3 дня тиазидных диуретиков к обычному режиму лечения, как правило, способствует устранению рефрактерного застоя в легких, не вызывая при этом дегидратации. Гипокалиемию можно предотвратить с помощью орального применения калиевых добавок или спиронолактона (Алдакто-

на) в дозировке 2 мг/кг каждые 12 часов. Спиронолактон является минералокортикоидным антагонистом, который в комбинации с иАКФ вызывает выраженный диурез и уменьшает симптомы у людей с сердечной недостаточностью. Сообщается о том, что спиронолактон является причиной серьезной гипокалиемии у людей, принимавших иАКФ, однако подобное осложнение редко возникает у собак. Тем не менее, после начала лечения следует контролировать сывороточную концентрацию калия. Считается, что спиронолактон уменьшает фиброз миокарда и, как недавно было показано, предотвращает ингибирующий эффект альдостерона, который тот оказывает на каротидные синусовые барорецепторы. Возможная польза от подобных действий заключается в улучшении диастолической функции и урежении частоты сердечных сокращений. В настоящее время клиническая важность этого еще не ясна, однако в гуманной медицине сейчас уже проводится большое клиническое испытание эффективности спиронолактона.

Нередко в грудной клетке, брюшной полости или в околосердечной сумке собак или кошек с бивентрикулярной или правосторонней сердечной недостаточностью скапливается большой объем жидкости. Может даже возникнуть необходимость в мануальном дренировании этой жидкости, причем лекарственная терапия должна предотвратить ее повторное накопление. Некоторым пациентам с рефрактерной правосторонней сердечной недостаточностью для сохранения комфортных ощущений требуется периодическое проведение центра. Эта процедура легко выполняется и хорошо переносится большинством собак, многие из которых после этого живут месяцы или годы.

ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для лечения людей с острой, декомпенсированной или хронической сердечной недостаточностью применяется периодическое инфузионное введение милринона или добутамина. Пациентам с хронической рефрактерной сердечной недостаточностью инфузионное введение положительных инотропных препаратов является частью комплексной амбулаторной программы, требующей терпеливого изучения и неукоснительного выполнения. Инфузионное введение добутамина (Добутрекс) иногда помогает при лечении собак с дилатационной кардиомиопатией и рефрактерной сердечной недостаточностью. При использовании в низких дозах, 2,0–5,0 мкг/кг в минуту, добутамин вводится инфузионно в течение 12–24 часов. Это введение повторяется через интервал, который может составлять от 2 до 6 недель в зависимости от состояния животного. У некоторых отмечалось существенное улучшение состояния, однако доказательств того, что подобная терапия продлевает жизнь, пока не существует. Также неизвестна и степень риска внезапной смерти от желудочковой аритмии. Однако степень этого риска находится в допустимых границах, поскольку других видов терапии, кото-

рые существуют в гуманной медицине, например, пересадки сердца или кардиомиопластики, для собак просто не существует. Инфузионное введение милринона применяется точно таким же способом для лечения людей с рефрактерной сердечной недостаточностью.

Литература

- Baker DW, Konstam MA, Bottorff M, et al: Management of heart failure: I. Pharmacologic treatment. *JAMA* 272:1361, 1994. *Review article of the drug therapy for heart failure due to left ventricular systolic dysfunction.*
- Burges R, Dodd MG, Gardiner DG: Pharmacologic profile of amlodipine. *Am J Cardiol* 64:101, 1989. *Reviews pharmacodynamics of the calcium channel blocker amlodipine.*
- Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK: Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 154:1905, 1994. *Review article summarizing the rationale and current use of diuretics for the treatment of sodium retention and edema.*
- Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: Its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114:886, 1991. *Reviews the sites and mechanisms of action of commonly used diuretics and combinations.*
- Gerlag PGG, van Meijel JJM: High-dose furosemide in the treatment of refractory heart failure. *Arch Intern Med* 148:286, 1988. *Clinical study illustrating the successful use of high-dose furosemide to treat refractory heart failure in 35 human patients.*
- Hamlin RL, Nakayama T: Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal beagles. *J Vet Intern Med* 12:93, 1998.
- The IMPROVE Study Investigators: Clinical effects of enalapril maleate in dogs with naturally acquired heart failure: Results of the invasive multicenter prospective veterinary evaluation of enalapril. *J Vet Intern Med* 9:234, 1995. *Results of a blinded, placebo-controlled trial detailing the hemodynamic efficacy of enalapril.*
- Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, et al: Impact of left ventricular unloading after late reperfusion of canine anterior myocardial infarction on remodeling and function using isosorbide-5-mononitrate. *Circulation* 92:926, 1995. *Research study demonstrating improved ventricular function and decreased remodeling in dogs with late reperfusion of acute anterior myocardial infarction treated with isosorbide-5-mononitrate.*
- McDonald KM, Francis GS, Matthews J, et al: Long-term oral nitrate therapy prevents chronic ventricular remodeling in the dog. *J Am Coll Cardiol* 21:514, 1993. *Research study documenting attenuation of ventricular remodeling by long-term oral nitrate therapy in a dog model of discrete myocardial damage.*
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK: Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 335:1107, 1996. *Results of a randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in human heart failure.*
- Pitt D: ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: Rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J* 16(SupplN):107, 1995.
- Wang W, McClain JM, Zucker IH: Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension* 19:270, 1992.
- Williams JF Jr, Bristow MR, Fowler MB, et al: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 26:1376, 1995.
- Yamanaka K, Suzuki M, Ishiko J: Antihypertensive effects of amlodipine, a new calcium antagonist. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 97:115, 1991.

Скрытая кардиомиопатия у доберманов

Клэй Э. Колверт

КАТРИН М. МЬЮРС

Кардиомиопатия (КМ) у доберманов является широко распространенным, медленно прогрессирующим первичным заболеванием миокарда, которое поражает оба пола и имеет выраженную тенденцию передаваться по наследству. Во многих исследованиях отмечалось, что кобели сильнее подвержены данному заболеванию. У доберманов КМ характеризуется продолжительной (2–3 года, иногда и больше) и скрытой или предзастойной фазой сердечной недостаточности (ЗСН), при которой наблюдаются преждевременные сокращения желудочков и, по-видимому, предсердий; причем это следует за прогрессирующей дисфункцией левого желудочка и формированием тенденции к развитию более сильной желудочковой тахикардии (ЖТА, рис. 1). Внезапная смерть в результате желудочковой тахикардии-фибрилляции наступает во время предзастойной фазы сердечной недостаточности у 25–30% заболевших собак примерно за год до того времени, когда проявится ЗСН. После возникновения явной ЗСН (обычно левосторонней) продолжительность жизни резко сокращается (2–4 месяца), и 90% собак умирают в течение ближайшего года. Если в момент диагностирования ЗСН уже отмечались фибрилляция предсердий или двусторонняя ЗСН, то смертность значительно увеличивается в течение первого месяца. Кроме того, возникновение двух этих осложнений у собак, чье состояние было стабилизировано, предвещает ускоренное ухудшение. После развития ЗСН 25–30% собак умирают внезапной смертью.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Доберманы страдают от КМ чаще других собак и составляют примерно 50% всех случаев подобного заболевания. Некоторые исследования обнаружили, что приблизительно у 20–30% очевидно здоровых взрослых доберманов были выявлены признаки (включая эхокардиографические отклонения или нарушения сердечного ритма) КМ при первом же обследовании. В результате нескольких последовательных обследований здоровых собак было выявлено преобладание этих признаков у животных в возрасте 8–10 лет; причем в некоторых семействах предрасположенными оказались свыше 50% собак. Поскольку клиническая КМ может никак не проявляться до зрелого возраста, некоторые старые и больные собаки умирают от сопутствующих заболеваний без проявления явных симптомов КМ.

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология КМ у доберманов установлена недостаточно хорошо, в большей степени предполагают генетический фактор. У некоторых пород собак причиной КМ может стать недостаток питательных веществ, таких как таурин и карнитин, однако у доберманов он явно не является единственной причиной данного заболевания. Ви-

русная инфекция может вызывать систолическую дисфункцию и расширение левого желудочка, однако гистопатологический анализ образцов миокарда, взятых у заболевших доберманов, не подтвердил вирусного происхождения КМ.

Биохимическое исследование миокарда показало, что главным в патогенезе КМ у доберманов является нарушение внутриклеточного энергетического гомеостаза. Прогрессирующее сердечное нарушение происходит параллельно с ухудшением работы клеточной АТФ. Дефицит проявления генетической активности некоторых специфических ферментов способен привести к отклонениям в данной ферментной системе, а в итоге — к дефициту клеточной энергии.

Когда изучается сфера распространения и частота возникновения КМ у доберманов, то проявление наследственности кажется вполне очевидным. Однако подтверждение работы фактора наследственности затрудняет недостаток информации о многих членах данного семейства, о начале заболевания у взрослых и возможности наличия скрытой фазы заболеваний у старых его членов. Авторы наблюдали несколько заболевших и состоящих в кровном родстве доберманов, причем как кобелей, так и сук. Впрочем, высокая степень распространенности КМ, случайность возникновения его в некоторых семействах, возрастной диапазон к началу проявления явных симптомов, процент заболеваемости обоих полов и вероятность возникновения у смешанных семейств значительно затруднили выявление генетической составляющей данного заболевания.

ДИАГНОСТИКА СКРЫТОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Явные признаки ЗСН указывают на конечную стадию заболевания, которая с трудом поддается лечению, поэтому продолжительность жизни заболевшего животного начинает исчисляться уже месяцами, а может быть, и неделями. Очевидно, что для правильного лечения максимально важна ранняя диагностика. Изучение комбинированной, долговременной (24-часовой), снятой в амбулаторных условиях электрокардиограммы (мониторинг по Холтеру) и эхокардиограммы позволяет выявить заболевшую собаку намного раньше, чем у нее появятся клинические симптомы. Поэтому владельцам доберманов рекомендуется ежегодное обследование здоровых собак в связи с их предрасположенностью к данному заболеванию.

Мониторинг по Холтеру

Мониторинг по Холтеру является ценным диагностическим тестом, позволяющим выявить скрытую КМ, особенно когда этот тест дополняется эхокардиографией. Наличие и частота ЖТА может быть определена с точностью до 80–90%, если эта запись будет получена и проанализирована с помощью современной компьютерной технологии.

Количество преждевременных желудочковых сокращений (ПЖС), которое может считаться для доберманов ненормальным, пока не определено. Хотя несколько ПЖС являются вполне нормальными, они могут сопутствовать самым первым признакам КМ. Количество здоровых доберманов с нормальными электрокардиограммами, чьи 24-часовые записи Холтера содержат несколько ПЖС, составляет примерно 20% среди собак моложе 4 лет и 50–70% среди собак старше 4 лет. Свыше 100 ПЖС за 24-часовой период должно считаться ненормальным, особенно при наличии парной, триплетной, беглой или желудочковой тахикардии (ЖТ). Если КМ не удалось выявить на самой ранней стадии, то большинство заболевших доберманов будут демонстрировать по меньшей мере несколько сот, а то тысяч ПЖС за 24-часовой период.

Эхокардиография

Эхокардиограмма является ценным диагностическим тестом, особенно когда он дополняется записью Холтера. Умеренные и сильные отклонения идентифицировать довольно легко, однако уверенная идентификация самых ранних отклонений представляется гораздо более трудным делом. Абсолютно нормальные величины для этой породы собак трудно установить из-за широкой распространенности скрытой КМ и доверия к линейной оценке общей функции левого желудочка. Для доберманов внутренние размеры левого желудочка (ВРЛЖ) в норме, взятые с правой парастернально-сакитальной плоскости, составляют менее 46 мм в диастоле (ВРЛЖд) и менее 39 мм в систоле. Левожелудочковая фракция укорочения (ФУ), которая превышает или равна 30%, считается нормой, в то время как показатель в 26–29% авторы считают сомнительным. Е-точка отделения перегородки (EPSS) не чувствительна к ранней дисфункции и должна составлять менее 9 мм. Нормальные или сомнительные эхокардиографические результаты в сочетании с высококачественным 24-часовым мониторингом содержат свыше 100 ПЖС, что указывает на раннюю стадию КМ, если только не имеется другой, достаточно очевидной причины ПЖС. Любые ПЖС, наблюдаемые во время ультразвукового обследования, связаны с КМ, хотя их отсутствие отнюдь не исключает наличия данного заболевания. Прогрессирование недостаточности миокарда лучше всего видно при серии ВРЛЖ, EPSS и измерениях левого предсердия, а не при исследовании ФУ.

Статическая электрокардиография

Электрокардиограмма не способна выявить ранние стадии КМ. Однако любые ПЖС записанные на 6-минутной электрокардиографической полосе ритма, вызывают сильные подозрения по поводу наличия данного заболевания, хотя, как уже говорилось выше, отсутствие ПЖС его не исключает. Частота появления или отсутствие ПЖС на коротких электрокардиографических полосах не может быть использовано для выявления риска внезапной смерти. Удлинение Р-зубцов ($> 0,04$ сек) и комплекса QRS ($> 0,06$ сек) возникают только на прогрессирующей стадии КМ и обозначают, что ЗСН уже присутствует или без надлежащего лечения возникнет в течение ближайших 6–9 месяцев.

Рентгенографическое исследование

Рентген не позволяет выявить слабое или умеренное увеличение левой части сердца. Увеличение левого предсердия связано с прогрессирующей стадией КМ, а потому при отсутствии лечения ЗСН возникнет в течение ближайшего года.

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ

Внезапная смерть зачастую является первым явным проявлением КМ у доберманов. Многие собаки не переживают первого спровоцированного ЖТА, коллапса, большинство не переживают второго, а пережить третий вообще крайне маловероятно. Если данное состояние не лечится, то интервал между первым коллапсом и внезапной смертью редко превышает 6 недель, а зачастую составляет менее 2 недель. Статистика связывает его с историей продолжительности ЖТ и умеренно выраженной дисфункцией левого желудочка. Заболевшие собаки с нормальными или сомнительными эхокардиографическими данными редко (а то и никогда) испытывают сильную ЖТА или умирают от внезапной смерти.

ЛЕЧЕНИЕ

Скрытая кардиомиопатия

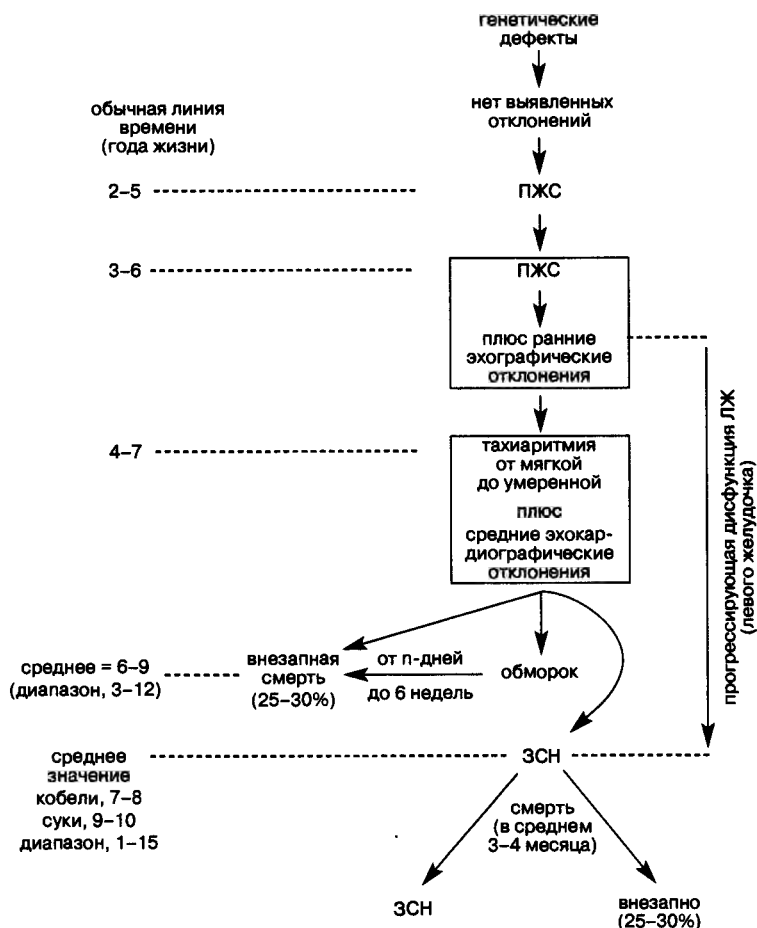
Часто задается вопрос: когда необходимо начинать лечение, если обнаружена скрытая КМ? При отсутствии ежегодного обследования у большинства заболевших собак недостаточность миокарда обнаруживается уже на прогрессирующей стадии. Согласованное решение относительно специфического лечения доберманов со скрытой кардиомиопатией пока не найдено.

Недостаточность миокарда

Для того чтобы задержать развитие данного заболевания, необходимо как можно раньше приступить к лечению бессимптомных пациентов с пониженной функцией левого желудочка. Авторы рекомендуют использовать ИАКФ для доберманов с явными электрокардиографическими доказательствами умеренной дисфункции левого желудочка, поскольку такое лечение способствует его сократимости, препятствует дилатации и предотвращает фиброз миокарда. Однако такая терапия не оказывает явного влияния на ЖТА. Дигоксин может оказывать умеренно-положительное влияние на сократимость, но при этом ухудшить ЖТА, поэтому авторы советуют прибегать к нему лишь для лечения собак с фибрилляцией предсердий, ритмом галопа (S3) и сильной дисфункцией левого желудочка. Если нет возможности провести эхокардиографию, то следует пораньше приступить к лекарственной терапии, особенно когда имеются рентгеновские или электрокардиографические доказательства увеличения левого предсердия или левого желудочка. Регулярное применение фуросемида рекомендуется при наличии явных доказательств выраженной дисфункции левого желудочка, долевого вздутия легочной вены, отека легких или ритма галопа.

Карведилол (Корег) – это слабый β_1 -селективный блокатор, который также способен расширять мелкие артерии (альфа-адреноблокада) и является антиоксидантом. При лечении людей с КМ карведилол способствует увеличению выживаемости, однако это является результатом не только положительного влияния данно-

Рис. 1. Предположительная клиническая эволюция кардиомиопатии у доберманов, которые не проходили курс лечения. Нарушение сердечного ритма и эхокардиографические изменения могут начаться до 1 года или после 10 лет жизни. Собаки, не подвергавшиеся лечению, с обмороками на стадии, предшествующей ЗСН, в результате желудочковой тахикардии, вряд ли доживут до выраженной стадии ЗСН. После того как ВРЛЖд достигло приблизительно 53–55 мм, а УФ – 19–20%, ЗСН возникает в течение 1 года, если только до этого не наступит внезапная смерть. ЗСН может возникать в возрасте 1–15 лет, если обморок произошел в результате желудочковой тахикардии



го препарата на прогрессирующую недостаточность миокарда, но и на уменьшение случаев внезапной смерти. Бета-блокирующие и антиоксидантные свойства карведилола замедляют деградацию миокарда, в то время как сосудорасширяющий эффект компенсирует его же собственный отрицательный инотропный эффект за счет уменьшения постнагрузки. Действие бета-блокатора, по-видимому, обеспечивает определенную защиту против внезапной смерти в результате аритмии. Карведилол можно выписывать на самых ранних стадиях заболевания, однако его следует применять с осторожностью, особенно когда недостаточность миокарда достигла прогрессирующей стадии – и именно из-за его бета-блокирующих свойств. Не существует опубликованных данных о пользе данного препарата при лечении доберманов, а предварительные исследования показывают, что в дозе примерно 0,3 мг/кг 2 раза в день (12,5 или 18,75 мг 2 раза в день для доберманов, чей вес составляет 36–43 кг) он хорошо переносится животными, у которых ВРЛЖд составляет менее 55 мм, EPSS менее 15 мм, а ФУ превышает или равна 20%. Дозировка в 25 мг 2 раза в день обычно вызывает летаргию и слабость. Как правило, авторы начинают лечение с дозы 6,25 мг и постепенно увеличивают ее спустя неделю. Карведилол можно применять вместе с дигоксинном, иАКФ и противоритмическими препаратами, включая амиодарон. Влияние карведилола на выживаемость ДП со скрытой формой КМ пока не изучено.

Необходимы исследования в области влияния пищевых добавок (особенно L-карнитина и таурина) на прогрессирование данного заболевания. Согласно опыту авторов, коэнзим Q10, витамин Е и добавки селена не оказывают явно выраженного положительного влияния на выживаемость собак с рассматриваемым заболеванием.

Желудочковая тахикартия

Лечение ЖТА по многим причинам является довольно противоречивым. К таким причинам можно отнести отсутствие подтвержденной продолжительной эффективности, невозможность предотвратить внезапную смерть, отрицательный инотропизм, а также про-аритмический эффект большинства противоритмических препаратов. Цель лечения – предотвратить внезапную смерть, устранить ЖТ, сократить количество ПЖС на 70% и более, а также исключить или предотвратить связанные с ЖТА симптомы, такие как обморок, непереносимость физических нагрузок и изменения в поведении.

Приблизительно 25–35% доберманов с умеренной или выраженной дисфункцией левого желудочка подвержены большому риску внезапной смерти. Терапия противоритмическими препаратами рекомендуется в тех случаях, когда быстро выявлена ЖТ, установлено, что обмороки вызваны многочисленными ПЖС, или получена патологическая сигнально-усредненная электрокардиограмма (рис. 2). Когда возникают явные симптомы ЖТА или наступает внезапная смерть, то оказывается, что неза-

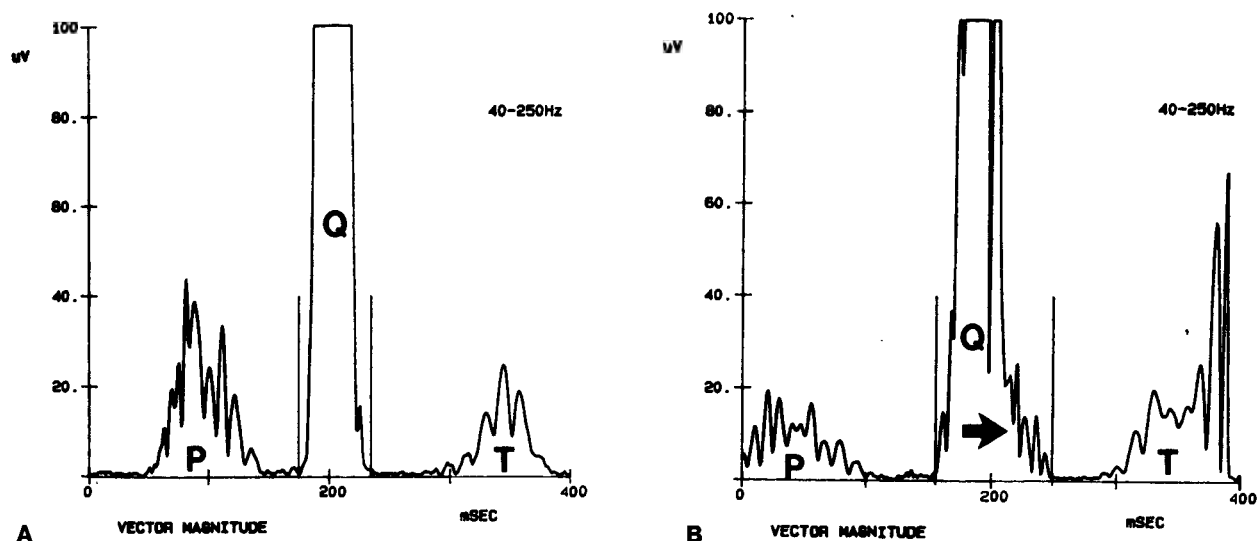


Рис. 2. Нормальная (А) и патологическая (В) сигнально-усредненные электрокардиограммы, полученные при обследовании двух доберманов. Высокочастотный и низковольтный сигналы появляются в заключительном QRS-комплексе и раннем ST-сегменте (стрелка), которые могут быть последними желудочковыми потенциалами. Последние желудочковые потенциалы помогают выявить собак, подверженных высокому риску продолжительной желудочковой тахикардии. Однако отсутствие таких потенциалов не исключает риска внезапной смерти даже в последующие 1–2 месяца. P – P-зубцы, T – T-зубцы, Q – QRS-комплекс, Vector magnitude – абсолютное значение вектора, Hz – гц, mSEC – мкс

долго до этого у большинства собак отмечалось свыше 8000–10000 ПЖС в течение 24-часового периода, ВРЛЖд превышала 50 мм, а ФУ составляла менее 23%. К сожалению, внезапная смерть может наступить и при отсутствии каких-либо предварительных клинических симптомов у собак, которые за 24-часовой период имели всего 500–1000 ПЖС (мониторинг по Холтеру, проведенный за несколько дней или недель до смерти), или даже у собак со вполне нормальной электрокардиограммой.

Некоторых собак, подверженных высокому риску внезапной смерти, можно выявить, других – не удастся. Поэтому необходимо почаще проводить обследование, чтобы выявить прогрессирующую ЖТА вне зависимости от того, получала ли собака противоаритмические препараты или нет. Как правило, первоначальная реакция на прокаиnamид, хинидин, мексилетин и токаиинд является положительной, однако спустя 3–6 месяцев применения их эффективность утрачивается, а многие из получавших их доберманов умирают внезапной смертью. Более того, многие из подобных препаратов, особенно прокаиnamид и хинидин, способны оказывать отрицательный инотропный эффект, так что это следует принимать во внимание, особенно если у собаки имеется умеренная или выраженная недостаточность миокарда.

Бета-адреноблокаторы могут улучшить количественный контроль за ЖТА, но только если назначаются в комбинации с обычно выписываемыми препаратами, поскольку сами по себе неэффективны. Когда применяют рекомендованную дозу для собак с умеренной или сильной недостаточностью миокарда, то бета-блокаторы могут затруднить функционирование левого желудочка. Соталол (Беталас) – это новый комплексный противоаритмический препарат, обладающий бе-

та-блокаторной активностью. Он проявляет меньший отрицательный инотропизм, чем прежние бета-блокаторы, а потому способен обеспечить определенную степень защиты от внезапной смерти. Тем не менее, авторы наблюдали отрицательное влияние соталола на сократимость у собак с умеренной и выраженной недостаточностью миокарда, когда он был назначен в дозах 40–80 мг 2 раза в день, поэтому требуется дальнейшее изучение этого препарата.

Амиодарон (Кордарон) является уникальным противоаритмическим препаратом, который может оказаться более эффективным для предотвращения внезапной смерти, чем традиционные противоаритмические средства. Опыт авторов говорит о том, что начальная цель противоаритмического лечения обычно достигается, однако долговременная эффективность остается неподтвержденной. При использовании дозы в 10 мг/кг 2 раза в день в течение 1 недели и затем 8 мг/кг 1 раз в день рекомендованная концентрация в сыворотке (1–2,5 мкг/мл) достигается в течение одной недели и поддерживается постоянным применением препарата. Измерение сывороточной концентрации в данном случае является не совсем обычным делом, поскольку наибольшее значение имеет концентрация препарата в тканях. Высокие дозы могут оказать гепатотоксический эффект и вызвать нейтропению, которые устраняются после отмены препарата. Авторы рекомендуют ежемесячное проведение развернутого клинического анализа крови и определение активности ферментов печени. Также 1 раз в месяц следует проводить рентгенографическое исследование грудной клетки, чтобы вовремя выявить легочный фиброз – возможный неблагоприятный эффект, с которым авторы уже сталкивались. Ввиду длительно сохраняющей-

ся тканевой концентрации, после 6 месяцев строгого противоаритмического контроля эффективность лечения может быть сохранена и при сокращении дозы до 5 мг/кг раз в день. При сильной ЖТА в случае необходимости можно прибегнуть к последующей стабилизации с помощью лидокаина. Чтобы быть уверенными в эффективности лечения, авторы начинали с мексилетина (Мекситил) в дозе 5–8 мг/кг 3 раза в день в течение 1 недели в комбинации с амиодароном, а затем отменяли мексилетин.

Будущее

Предполагая генетическую основу и учитывая широкое распространение и позднее проявление явных признаков КМ, трудно, если не невозможно, «искоренить» данный дефект. При необходимости можно провести генетическое тестирование щенков. Однако очень вероятно, что благодаря этому удастся найти слишком мало животных без этой болезни.

Литература

- Calvert CA: Long-term ambulatory electrocardiographic (Holler) monitoring as an aid in the diagnosis of occult cardiomyopathy in Doberman pinschers. Proceedings of the 9th Annual Veterinary Medicine Forum, New Orleans, LA. ACVIM, Madison, WI: Omnipress, 1991, pp 691-692. *A quantitation of VPCs in normal and cardiomyopathic DPs.*
- Calvert CA, Hall G, Jacobs G, et al: Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). *J Am Vet Med Assoc* 210:505, 1997. *Echocardiographic and Hotter data, histopathologic descriptions, and incidence of sudden death in DPs with occult cardiomyopathy.*
- Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW, et al: Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 11:323, 1998. *Signalment, survival curves, and the influence of atrial fibrillation and bilateral CHF in DPs with overt heart failure.*
- Ettinger S, Lusk R, Brayler K, et al for the Cooperative Veterinary Enalapril (COVE) Study Group: Evaluation of enalapril therapy in dogs with heart failure in a large multicenter study. Proceedings of the 10th Annual Veterinary Medicine Forum, San Diego, CA. ACVIM, Madison, WI: Omnipress, 1992, pp 584-585. *A prospective study on the safety and efficacy of enalapril in treating dogs with moderate to severe heart failure.*
- Keene BW: Carnitine deficiency in canine dilated cardiomyopathy. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 780. *A review of the role of L-carnitine in myocardial function, diagnosis of carnitine deficiency, and summary of therapeutic results.*
- Keene BW: Evidence for the role of myocarditis in the pathophysiology of dilated cardiomyopathy. Proceedings of the 11th Annual Veterinary Medicine Forum, Washington, DC. ACVIM, Madison, WI: Omnipress, 1993, p 565. *A review of the role of virus infection in myocarditis and cardiomyopathy.*
- Kramer GA, Kittleson MD, Fox PR, et al: Plasma taurine concentrations in normal dogs and in dogs with heart disease. *J Vet Intern Med* 9:253, 1995. *A comparison of plasma taurine concentrations in dogs with cardiomyopathy, acquired valvular disease, and control dogs.*
- O'Brien PJ: Deficiencies of myocardial troponin-T and creatine kinase MB isoenzyme in dogs with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 58:11, 1997. *A comparison of the myocardial concentrations of isoenzymes of creatine kinase in cardiomyopathic DPs and control dogs.*
- O'Grady MR, Home R: Occult dilated cardiomyopathy: An echocardiographic and electrocardiographic study of 193 asymptomatic Doberman pinschers. *J Vet Intern Med* 6:112, 1992. (Abstract.) *A description of echocardiographic data among a large number of overtly healthy DPs.*
- O'Grady M, Home R: Outcome of 103 asymptomatic Doberman pinschers: Incidence of dilated cardiomyopathy in a longitudinal study. *J Vet Intern Med* 9:199, 1995. (Abstract.) *A longitudinal study of the incidence of cardiomyopathy, pertinent echocardiographic data, and sudden death incidence among a population of DPs.*
- O'Grady M, Calvert CA: Canine myocardial diseases. In: Fox PR, Sisson D, Moise NS, eds: *Textbook of Canine and Feline Cardiology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. *An overview of canine myocardial diseases with emphasis on dilated cardiomyopathy.*
- Smucker ML, Kaul S, Woodfield JA, et al: Naturally occurring cardiomyopathy in the Doberman pinscher: A possible large-animal model of human cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 16:200, 1990. *A comparison of echocardiographic and cardiac catheterization data between overtly healthy DPs and mongrel dogs.*

Дилатационная кардиомиопатия у американских кокер спаниелей, вызванная дефицитом таурина и карнитина

МАРК Д. КИТТЛСОН

После того как Пион (*Pion*), Киттлсон (*Kittleson*) и их коллеги в 1987 году открыли, что дефицит таурина вызывает дилатационную кардиомиопатию (ДКМ) у кошек, мы решили выяснить значение дефицита таурина у собак с ДКМ. С группой ученых из Ветеринарного центра в Нью-Йорке мы проверили наличие дефицита таурина у собак с ДКМ (*Kramer et al. 1995*). В этом исследовании был проверен 76 собак с ДКМ, из которых у 13 (17%) плазменная концентрация таурина была ниже 25 нг/мл, что является сильным системным дефицитом. Только у одной собаки без ДКМ плазменная концентрация таурина была ниже 25 нг/мл, и только у 1 из 33 доберманов был выявлен дефицит таурина. Ни у одной чистопородной собаки из группы пород, имеющих предрасположенность к ДКМ, дефицита таурина не было. И наоборот, у всех трех американских кокер спаниелей с ДКМ был дефицит таурина, так же как и у 4 из 6 золотистых ретриверов. Остальные 5 собак с дефицитом таурина были либо смешанных пород, либо относились к породам, не имеющим предрасположенности к ДКМ.

Поскольку у американских кокер спаниелей был выявлен дефицит таурина, мы решили назначить им добавку таурина в надежде на нормализацию миокардиальной функции так же, как это было у кошек с ДКМ. Первым двум собакам назначили по 500 мг таурина каждые 12 часов, их наблюдали в клинических условиях с постоянными ЭКГ в течение 4–6 месяцев. Реакции на лечение не было ни у одной из собак. Одной собаке была проведена эндокардиальная биопсия, что позволило установить низкое содержание карнитина. Плазменная концентрация карнитина у этой собаки была в норме, тогда как состояние отвечало диагностируемому миопатическому или миокардиальному дефициту карнитина. Автор и другие исследователи уже установили дефицит карнитина у других пород, включая боксеров и доберманов с ДКМ. Добавки карнитина обычно бывали эффективными для частичного излечения заболеваний у этих собак. Добавки комбинации таурина и L-карнитина вместе с обычной лекарственной терапией для сердечной недостаточности дали устойчивое клиническое улучшение в эхограммах у трех американских кокер спаниелей в двух различных центрах (улучшение сохранялось даже после прекращения обычной медикаментозной терапии). После получения этих результатов во многих исследовательских центрах были начаты плацебо-контролируемые исследования.

За два года на 14 собаках мы опробовали различные плацебо в сравнении с добавками таурина и L-карнитина. Несмотря на ряд методологических проблем, связанных с клиническими исследованиями, мы выяснили, что у американских кокер спаниелей с ДКМ был выявлен де-

фицит таурина (плазменная концентрация меньше 50 нг/мл) и они реагировали на добавки таурина и L-карнитина. Основываясь на результатах этих пробных исследований и авторском опыте лечения других американских кокер спаниелей с ДКМ, мы пришли к выводу, что хотя функция миокарда не возвращается к норме после лечения таурином и L-карнитином, но достигнутое улучшение позволяет прекратить применение сердечно-сосудистых препаратов. Более того, эти собаки могли вести нормальную жизнь в течение месяцев и даже лет, в зависимости от возраста на момент постановки диагноза. Большинство собак были уже старыми и умерли от других болезней.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

Американским кокер спаниелям с ДКМ назначают 500 мг таурина и 1 г карнитина каждые 12 часов. Оба препарата можно приобрести в аптеках. Хотя при исследовании их назначали каждые 8 часов, автор считает, что достаточно ежедневного двухразового применения. Нужно измерять концентрацию таурина и карнитина в плазме крови. Плазменная концентрация таурина постоянно была пониженной, а карнитина — оставалась в норме. Следовательно, эти показатели не будут абсолютными. После начала применения препаратов эхокардиографическое исследование следует выполнять каждые 1–2 месяца. После дровывшения фракции укорочения на 20% (примерно через 3–4 месяца) можно отменить все сердечно-сосудистые препараты (например, ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента, дигоксин, фуросемид). Автор отмечает ухудшение функции миокарда у одной из собак, владельцы которой пренебрегали добавками. Владелец следует проинформировать, что добавки назначают на очень продолжительный срок, возможно на всю жизнь. Таурин — недорогостоящий препарат, тогда как стоимость карнитина высокая. Следовательно, некоторые владельцы могут отказаться покупать карнитин. Стоимость карнитина в месяц составляет от 50 до 100 долларов в зависимости от его производителя. Автор имеет парадоксальный отчет о лечении одного американского кокер спаниеля, который реагировал только на один из этих препаратов. Также автор наблюдал положительную реакцию трех собак на лечение одним таурином в клинике при Ветеринарной школе Калифорнийского университета в Дэвисе (*Gavaghan et al., 1997*). Следовательно, если владелец отказывается покупать карнитин, то можно начинать лечение одним таурином. Если реакции не будет, карнитин можно добавить позднее. Поскольку мы не давали низких доз карнитина, то не можем сказать, какая минимальная дозировка будет эффективной.

Литература

- Gavaghan BJ, Kittleson MD: Dilated cardiomyopathy in an American Cocker spaniel with taurine deficiency. *Aust Vet J* 75:862, 1997.
- Kittleson MD, Keene B, Pion PD, et al: Results of the Multicenter Spaniel Trial (MUST): Taurine and carnitine responsive dilated cardiomyopathy in American cocker spaniels with decreased plasma taurine concentration. *J Vet Intern Med* 11:204, 1997. *A prospective blinded and placebo-controlled clinical trial of supplementing taurine and carnitine in taurine-deficient American Cocker spaniels with DCM.*
- Kramer GA, Kittleson MD, Fox PR, et al: Plasma taurine concentrations in normal dogs and in dogs with heart disease. *J Vet Intern Med* 9:253, 1995. *A prospective study designed to identify taurine deficiency in dogs with DCM.*
- Pion PD, Kittleson MD, Rogers QR, et al: Myocardial failure in cats associated with low plasma taurine: A reversible cardiomyopathy. *Science* 237:764, 1987. *The first report of taurine deficiency causing DCM in cats.*

Лечение заболеваний миокарда у кошек

Филип Р. Фокс

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Кардиомиопатией называют различные структурные или функциональные изменения в миокарде. При идиопатической (первичной) кардиомиопатии миокард является единственным источником поражения сердца, если, конечно, не выявлена другая этиология, а вторичная кардиомиопатия относится к патологическим изменениям в сердечной мышце в результате метаболических или системных аномалий. Для облегчения классификации нужно получить клиническую, патологическую или физиологическую информацию относительно (1) морфологического фенотипа (гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия), (2) этиологии (недостаточность миокарда, вызванная дефицитом таурина, тиреотоксическое заболевание сердца), (3) функции миокарда (систолическая или диастолическая дисфункция), (4) патологии (инфильтративная кардиомиопатия) и (5) патофизиологии (рестриктивная кардиомиопатия). К сожалению, каждая схема будет ограниченной, поэтому некоторые случаи могут быть незамечены, а другие трудно будет отнести к определенной категории. Несмотря на эти и другие трудности в диагностике и классификации, остается практическая проблема лечения сердечной недостаточности и клинических аномалий, связанных с заболеванием миокарда. Хотя у данных категорий нет четко определенных границ, подразделение кардиомиопатий на гипертрофическую, рестриктивную и миокардиальную недостаточность (дилатационная кардиомиопатия) продолжает иметь клиническое значение.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

У кошек болезни миокарда имеют различные проявления, но часто они заключаются в аритмии, сердечной недостаточности, артериальной тромбоэмболии и внезапной смерти. Для точной диагностики обычно требуются двухмерные и эхокардиограммы, выполненные в М-режиме, и полная база данных. В эту базу данных должны входить анамнез, результаты общего осмотра, рентгено-

графического исследования грудной клетки, электрокардиограммы, величина артериального кровяного давления и некоторые лабораторные анализы (сывороточная концентрация трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), азота мочевины крови, креатинина, электролитов и гематокрит). Для *гипертрофической кардиомиопатии* (ГКМ) типично выявление гипертрофического нерасширенного левого желудочка, у которого толщина перегородки и/или левой свободной стенки, измеренные в конце диастолы, будет больше 6 мм. Обычно присутствует и увеличение (более 16 мм) левого предсердия. *Рестриктивная кардиомиопатия* (РКМ) еще плохо определена, но есть несколько двухмерных характеристик и данных эхографии в М-режиме: расширение левого предсердия (более 16 мм, а чаще более 20 мм) при отсутствии выраженной перегрузки по объему, например при митральной регургитации, в конце систолы внутренний размер левого желудочка в норме (менее 12 мм), а в конце диастолы — нормальный (менее 21 мм) или слегка расширенный, фракция укорочения левого желудочка в норме (более 30%) или слегка пониженная (26–29%), иногда встречается очаговое утончение стенки левого желудочка, связанное с инфарктом миокарда или образованием рубца. При доплеровской эхокардиографии классическим результатом будет ограничение скорости входящего митрального потока. Это типично для повышенной скорости раннего диастолического наполнения (Е-волны больше 1 м/с) и пониженной скорости предсердного наполнения (А-волны меньше 0,4 м/с, когда Е и А-волны не суммированы). Кардиомиопатия, характеризующаяся миокардиальной недостаточностью, включает и дилатационную кардиомиопатию (ДКМ). Она проявляется в легком или среднем увеличении левого предсердия (более 16 мм), расширении внутренних размеров левого желудочка (на конец систолы — более 12 мм, на конец диастолы — больше 21 мм) и уменьшением фракции укорочения левого желудочка (более 30%, но чаще более 25%). Распространен инфаркт миокарда, особенно включающий свободную стенку левого

желудочка. **Эндомиокардиальный фиброз** характеризуется сильным увеличением левого предсердия (часто более 22 мм), очаговым поражением миокарда левого желудочка в виде пятен яркости и межжелудочковым ярким, гиперэхогенным эндокардиальным пятном в виде ленты. При этих нарушениях возможны увеличения правой половины сердца в различной степени и другие структурные и функциональные аномалии.

ЛЕЧЕНИЕ КОШЕК С БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНИ

Кошкам с бессимптомным течением заболевания без застойной сердечной недостаточности диуретические препараты противопоказаны. Диуретики активируют потенциально неблагоприятно действующую систему ренин-ангиотензин-альдостерон (СРАА). Пока еще не было проведено достаточно долгосрочных исследований на предмет, какая терапия предпочтительнее – комбинированная или монотерапия, либо ее отсутствие. Также неизвестны препараты, защищающие от внезапной смерти или прогрессирования заболевания, или улучшающие прогноз в асимптоматических случаях. У большинства кошек с бессимптомным течением кардиомиопатии симптомы могут отсутствовать в течение нескольких лет, и эти животные могут прожить нормальную жизнь. Следовательно, препараты назначают эмпирически на основе клинического опыта, предпочтения и теоретической пользы. Есть ряд ситуаций, когда оправдано лечение кошек с асимптоматическим течением заболевания.

Инфаркт миокарда. Подозрение на инфаркт усиливается при эхокардиографических свидетельствах региональной гипокинезии или дискинезии левого желудочка, утолщении стенки (менее 2 мм) и подъеме ST-сегмента на электрокардиограммах. У людей с хроническим инфарктом смертность пытались устранить применением бета-блокаторов с их антиаритмическим действием и профилактикой повторных инфарктов, особенно при пониженных сокращениях и вентрикулярной аритмии. Для кошек при подозрении на ишемическое повреждение миокарда используют пропранолол (Индерал, *Wyeth-Ayerst*) по 2,5–5 мг п/о каждые 8–12 часов и атенолол (Тенормин, *Zeneca*) по 6,25–12,5 мг п/о каждые 24 часа. Из-за потенциально инотропного и хронотропного эффекта этих препаратов необходимы регулярные эхокардиограммы и электрокардиограммы. Также возможно применение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ), потому что их использование в гуманной медицине показало снижение сердечно-сосудистого ремоделирования и улучшение гемодинамики. Наиболее широко используемым препаратом является эналаприл (Энакард, *Meril Ltd.*) (0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа), хотя возможно применение и других иАКФ: беназеприла (Лотензин, *Novartis*) (0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа), лизиноприла (Принивил, *Merck*) (0,25 мг/кг п/о каждые 24 часа), каптоприла (Капотен, *Bristo-Myers Squibb*) (3,12–6,25 мг на кошку п/о каждые 8–12 часов). Противопоказаниями для применения этих препаратов являются брадиаритмия, выраженная недостаточность миокарда (для бета-блокаторов) или системная гипотензия (для бета-блокаторов или иАКФ).

Тахикардия. Вентрикулярная тахикардия в комплексе заболеваний миокарда связана с некоторой степенью миокардиального некроза или фиброза. Предсердная тахикардия в основном сопровождается явным увеличением левого предсердия. В некоторых случаях тахикардия сопровождается слабостью или обмороками. Для лечения пароксизмальной вентрикулярной тахикардии или частой мультиформной вентрикулярной аритмии используют бета-блокаторы (пропранолол, 5–10 мг п/о каждые 8–12 часов; атенолол, 6,25–12,5 мг п/о каждые 12–24 часа). При предсердной тахикардии можно назначить дигоксин (Ланоксин, *Glaxo Wellcome*) в таблетках по 0,031 мг (1/4 таблетки по 0,125 мг) на кошку весом 4,5 кг перорально каждые 48 часов) или дилтиазем, но для контроля желудочковой частоты сердечных сокращений дополнительно требуются бета-блокаторы (начинать с половины вышеуказанной дозы).

Массивная гипертрофия левого желудочка (ГКМ сильной степени). Заболеваемость и смертность зависят от увеличения массы левого желудочка (при максимальной толщине вентрикулярной перегородки и свободной стенки более 7,5 мм в конце диастолы). Для лечения применяют большое количество препаратов, но их сравнительная эффективность еще не оценена с клинической точки зрения. Бета-блокаторы выбирают из-за их действия, а именно отрицательного хронотропизма, косвенного улучшения диастолического наполнения, снижения динамической обструкции выносящего тракта, снижения миокардиальной утилизации кислорода, антиаритмического действия, притупления симпатической стимуляции миокарда. У средней кошки (весом 4,5 кг) атенолол (6,25–12,5 мг п/о каждые 24 часа) или пропранолол (5–10 мг п/о каждые 12 часов) обычно снижают частоту сердечных сокращений в спокойном состоянии до 140–160 ударов в минуту. В некоторых случаях для достижения этого эффекта нужно увеличить дозировку (атенолол дают каждые 12 часов, а пропранолол – каждые 8 часов). Блокатор кальциевых каналов дилтиазем (Кардизем в таблетках, *Hoescht Marion Roussel*), 7,5 мг каждые 8–12 часов, часто выбирают из-за его действия: препарат непосредственно улучшает диастолическую релаксацию желудочков и их наполнение, что желательно при характерной для ГКМ диастолической дисфункции. В некоторых случаях дилтиазем может уменьшать частоту сердечных сокращений, но обычно это его действие намного слабее, чем у бета-блокаторов. Также могут быть использованы и другие формы дилтиазема например, пролонгированные капсулы Кардизема CD (*Hoescht Marion Roussel*), 10 мг/кг каждые 24 часа. Последней разработкой является дилакор XR (*Rhone-Poulenc Rorer*). Капсулы Дилакора XR по 240 мг соответствуют 4 таблеткам по 60 мг, начальная доза будет 15–30 мг каждые 12–24 часа. Некоторые кошки хорошо переносят дозу 60 мг в день, однако рвота является наиболее распространенным побочным эффектом в этом случае.

Ингибиторы АКФ угнетают нейроэндокринную стимуляцию СРАА и могут предотвратить нежелательную сердечно-сосудистую коррекцию. Использование ингибиторов АКФ остается еще на уровне научных разработок, и их эффективность требует клинического подтверждения.

Недостаточность миокарда. Добавки таурина (250 мг перорально каждые 12 часов) следует назначать сразу после диагностики недостаточности миокарда, даже если еще не определено содержание таурина в крови. В идеале определение концентрации таурина в крови по замороженным образцам нужно делать до назначения таурина (нормальная концентрация – более 60 нмоль/мл, в зоне риска – менее 30 нмоль/мл; концентрация таурина в образце цельной крови: нормальная – более 200 нмоль/мл, в зоне риска – менее 100 нмоль/мл). В случае легкой недостаточности миокарда (процент фракции укорочения (%ФУ) 23–29%, внутренний размер левого желудочка (ВРЛЖ) 12–14 мм) с нормальной концентрацией таурина в крови и синусовым ритмом назначают монотерапию иАКФ. Это основано на противодействии иАКФ активации СРАА и предотвращении разрушительного ремоделирования левого желудочка. Последнее нарушение часто сопровождается постоянной или прогрессирующей недостаточностью миокарда, особенно в связи с инфарктом миокарда. Можно добавить дигоксин при уменьшении сократимости или при развитии суправентрикулярной тахикардии, особенно предсердной тахикардии или фибрилляции предсердий. Дигоксин выделяется через почки, следовательно, необходим мониторинг почечной функции и сывороточной концентрации дигоксина. Терапия бета-блокаторами также может быть успешной при предполагаемом инфаркте миокарда или при тахикардии, которую не могут контролировать другие препараты. Эти препараты могут накапливаться и слишком сильно влиять на большое количество бета-адренергических рецепторов, а также защищать миоциты от разрушительного действия избытка катехоламинов. Но следует помнить о потенциально отрицательном хронотропном и инотропном эффекте этих препаратов. Поэтому рекомендуется начинать с низких доз пропранолола (2,5 мг перорально каждые 12 часов) или атенолола (3,15 мг перорально каждые 24 часа), при этом нужно следить за задержкой жидкости (рентгенография грудной клетки), скоростью сердечных сокращений (ЭКГ) и сократимостью миокарда (%ФУ левого желудочка) на эхокардиограммах.

Рестриктивная кардиомиопатия и эндокардиальный фиброз. Для этих заболеваний пока нет эффективного лечения. Можно рассмотреть использование ингибиторов АКФ для профилактики желудочкового ремоделирования и бета-блокаторов, особенно при подозрении на инфаркт миокарда или тахикардию, а также применение аспирина при сильном увеличении левого предсердия.

ЛЕЧЕНИЕ КОШЕК С КЛИНИЧЕСКИМИ СИМПТОМАМИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лечение преследует следующие цели: (1) устранение застойных явлений (отеков, выпотов) и их клинических симптомов; (2) уменьшение выраженной тахикардии; (3) улучшение сократимости сердечной мышцы (систолической функции) или релаксации и наполнения желудочков (диастолической функции); (4) профилактика и лечение артериальной тромбоэмболии; и иногда (5) устранение обмороков и увеличение переносимости физи-

ческих нагрузок, связанных с обструкцией выносящего тракта левого желудочка или тахикармией. Долгосрочные цели следующие: (1) удлинение продолжительности жизни путем подбора оптимальной лекарственной терапии, поддерживающей сердечную компенсацию; (2) лечение основной этиологической причины; (3) профилактика артериальной тромбоэмболии; (4) теоретически устранение и замедление дисфункции миокарда.

Гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия (диастолическая дисфункция)

Сердечно-сосудистые кризисы являются результатом левосторонней сердечной недостаточности (отек легких), бивентрикулярной недостаточности (отек легких и выпоты) или артериальной тромбоэмболии. Реже встречаются обмороки, тахикармия, перикардальная тампонада или системный венозный застой. Кошек с тяжелым диспноэ не следует подвергать стрессовым ситуациям.

Экстренная помощь. Острый отек легких быстро прогрессирует и угрожает жизни. Для быстрого снятия давления заполнения левого желудочка назначают фуросемид. Максимальный диурез наблюдается в течение 30 минут при внутривенном введении фуросемида (1,0–2,0 мг/кг каждые 4–8 часов). Снятие отека можно ускорить наложением нитроглицериновой мази (мазь Нитро-бид, *Hoescht Marion Russel*) по 0,5–1,5 см внутрь ушной раковины в первые 24–36 часов. В корме не должно быть нитратов в течение 12 часов, нужна кислородная поддержка (газ с содержанием кислорода 40–60%), что улучшает газообмен в легких. Показателями клинического улучшения являются снижение частоты дыхания и улучшение работы дыхательной системы, снижение или исчезновение потрескивания в легких при аускультации и очищение легких от альвеолярных инфильтратов, что видно на рентгеновских снимках через 24–36 часов после терапии. Для снятия дыхательного дистресса, вызванного большим количеством плевральных выпотов, нужен торакоцентез. Эту процедуру проводят с помощью иглы «бабочки» № 23G. Отек легких и плевральный выпот часто сопутствуют друг другу, хотя плевральная жидкость затрудняет идентификацию отека на рентгеновских снимках.

Поддерживающая терапия. Дегидратация и гипокалиемия могут быть результатом повышенного диуреза, особенно у кошек с анорексией. После устранения застойных явлений внутривенное или внутримышечное введение фуросемида заменяют пероральным (обычно 6,25 мг п/о каждые 12–24 часа). Затем в течение примерно 2 недель дозу снижают до самой минимальной эффективной дозы. Состояние некоторых кошек остается стабильным при дозировке 1,1–2,2 мг/кг перорально через день. В некоторых случаях применение диуретиков можно прекратить.

Часто добавляют бета-адренергические блокаторы, пропранолол (5–10 мг п/о каждые 8–12 часов) или атенолол (6,25–12,5 мг п/о каждые 12–24 часа). Эти препараты снижают симпатическую стимуляцию сердца, частоту сердечных сокращений, сократимость левого желудочка и систолическую нагрузку на миокардиальную стенку, и, следовательно, потребность миокарда в кислороде. Снижается и исчезает динамическая левожелудочковая обст-

рукция выносящего тракта. Диастолическая податливость левого желудочка может быть улучшена косвенным путем через снижение частоты сердечных сокращений и миокардиальной ишемии. Также повышается контроль некоторых видов тахикардии.

Для лечения некоторых случаев ГKM могут быть полезны блокаторы кальциевых каналов. Они снижают частоту сердечных сокращений (верапамил намного сильнее, чем дилтиазем) и кровяное давление, оказывают небольшой отрицательный инотропный эффект (снижают потребность миокарда в кислороде) и улучшают быстрое диастолическое наполнение желудочка. Чаше используют дилтиазем (7,5 мг перорально каждые 8–12 часов). Двумя дополнительными препаратами являются Кардизем CD (*Hoescht Marion Roussel*), 10 мг/кг каждые 24 часа и Дилакор XR (*Rhone-Poulenc Rorer*), капсулы Дилакор XR по 240 мг соответствуют 4 таблеткам по 60 мг (начальная доза будет 15–30 мг каждые 12–24 часа).

Поскольку нейрогуморальная активация играет важную роль в сердечной декомпенсации, то могут быть полезны ингибиторы АКФ, которые подавляют систему РАА. Оптимальные время введения и дозировка этих препаратов пока не определены. Некоторые ветеринарные врачи используют иАКФ в качестве начальной терапии ГKM с фуросемидом или без него, но чаще их добавляют к бета-блокаторам или блокаторам кальциевых каналов, особенно при правосторонней сердечной недостаточности или рецидивирующем отеке легких. Есть данные, что несколько неблагоприятный эффект был достигнут при использовании эналаприла (0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа), бенazeприла (0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа) и картоприла (3,12–6,25 мг на кошку п/о каждые 12 часов).

Рецидивирующая и рефрактерная застойная сердечная недостаточность. При рецидивах отека легких или бивентрикулярной недостаточности с предшествующим отеком легких необходима срочная помощь. Для этого парентерально назначают фуросемид (1–2 мг/кг в/в или в/м каждые 4–8 часов) и наносят 2%-ную нитроглицериновую мазь. Затем терапию сердечными препаратами модифицируют по следующим направлениям: (1) повышают дозировку «первичного» препарата (бета-блокатора, блокатора кальциевых каналов или иАКФ), (2) изменяют класс первичного препарата или (3) добавляют второй препарат первого выбора. Когда застой не удается снять фармакологическими манипуляциями, особенно при сильных хронических выпотах, может потребоваться повышенная доза фуросемида (2,2–4,4 мг/кг перорально каждые 8–12 часов), которую вводят после коррекции. На рефрактерную правостороннюю сердечную недостаточность может оказать синергическое действие вторичный диуретический препарат, который действует на дистальный участок нефронов, например, гидрохлортиазид (ГидроДИУРИЛ, *Merck*), 1–2 мг/кг перорально каждые 12–24 часа или гидрохлортиазид-спиронолактон (Алдактазид, *Searle*), 2,2 мг/кг перорально через день. При назначении комбинации диуретиков нужен постоянный мониторинг дегидратации, азотемии, гипонатриемии и гипокалиемии. При отсутствии реакции правосторонней сердечной недостаточности на диуретики назначают дигоксин, иАКФ или другое лечение.

При относительно нормальной почечной функции для кошки среднего размера (4,5 кг) перорально каждые 48 часов назначают 0,031 мг дигоксина (1/4 таблетки по 0,125 мг) и корректируют дозу, оценивая его сывороточную концентрацию в течение 10–14 дней; концентрация 1–2 нг/мл представляет собой терапевтический уровень, если образец сыворотки берут через 8–12 часов после введения последней дозы, когда стабильный уровень уже достигнут. Гипокалиемия и азотемия предрасполагают к интоксикации. При рефрактерной застойной сердечной недостаточности необходимо предпринять ряд дополнительных исследований: (1) провести переоценку базы данных (ЭКГ, рентгенография, эхокардиография, клиническая патология), (2) для кошек старше 6 лет определить сывороточную концентрацию T_3 и T_4 , (3) выяснить, правильно ли принимаются назначенные препараты и (4) проконсультироваться с врачом-кардиологом.

КАРДИОМИОПАТИЯ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩАЯСЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ МИОКАРДА

Экстренная помощь. Начальное лечение направлено на снижение и ликвидацию легочного и системного венозного застоя, улучшение сократимости миокарда и увеличение сердечного выброса. Если выраженный плевральный выпот затрудняет дыхание, требуется торакоцентез. Для уменьшения застойных явлений назначают фуросемид (1,0–2,0 мг/кг в/в или в/м каждые 8–12 часов), но ветеринарный врач должен помнить, что сильный диурез может серьезно уменьшить наполнение желудочков (преднагрузку) и сердечный выброс, вызывая азотемию и нарушение электролитного баланса и удлиняя почечный клиренс дигоксина.

Добавки таурина (эмпирическая доза 250 мг п/о каждые 12 часов) являются безопасной и эффективной терапией при недостаточности миокарда, обусловленной дефицитом таурина. Использование положительных инотропных препаратов основано на мнении, что существует адекватный резерв миокарда и сократимости. Применение дигоксина можно начинать при нормальной почечной функции, дозировку определяют по весу тела. Для кошек весом 2–3 кг 0,031 мг (1/4 таблетки по 0,125 мг) перорально каждые 48 часов; при весе 4–5 кг – 0,031 мг перорально дают каждые 24–48 часов; кошкам весом более 6 кг 0,031 мг дают каждые 24 часа. У здоровых кошек биологический период полувыведения дигоксина после однократного внутривенного введения препарата составляет $33,3 \pm 9,5$ часов, в то время как при постоянном пероральном применении эликсира (0,05 мг/кг каждые 48 часов) этот период составляет 79 часов. У кошек с ДKM, которым давали дигоксин в таблетированной форме перорально (0,007–0,014 мг/кг каждые 48 часов), период полувыведения составил 64 часа, а стабильная сывороточная концентрация была достигнута на 10-й день. При почечной недостаточности значительно снижается клиренс дигоксина и повышается его сывороточная концентрация, поскольку дигоксин экскретируется почками.

Синтетические симпатомиметические амины оказывают более сильный эффект и действуют быстрее, чем дигоксин. Эти инотропные препараты позволяют лечить острый кардиогенный шок. Добутамин (Добутрекс, *Lilly*), 1–10 мкг/кг/мин, в виде инфузии с постоянной скоростью

оказывает непосредственное инотропное действие, которое в первую очередь направлено на стимуляцию бета-адренергических рецепторов миокарда. У него сравнительно умеренное хронотропное, гипертензивное, аритмогенное и сосудорасширяющее действие, особенно по сравнению с допамином, поэтому он обычно предпочтителен из этих двух препаратов. Возможным побочным эффектом во время введения являются судороги, поэтому может потребоваться уменьшение дозировки или замена допамином. С целью клинического улучшения (усиления пульса в бедренной артерии, нормализации кровяного давления, если оно было понижено, усиления верхушечного толчка, усиления сердечных шумов, уменьшения сонливости и нормализации температуры тела) начальную дозу (1–2 мкг/кг) корректируют в сторону увеличения в первые 2–4 часа. Допамин (допамина гидрохлорид для инъекций, *Elkins-Sim*), 1–5 мкг/кг/мин, в виде инфузии с постоянной скоростью непосредственно стимулирует сердечные бета-адренергические рецепторы и вызывает высвобождение норэпинефрина из миокарда. Низкие дозы (1–2 мкг/кг/мин) стимулируют почечные допаминергические рецепторы, усиливая поток крови через кору почек и диурез. Высокие дозы (более 5 мкг/кг/мин) стимулируют бета-адренергические рецепторы с нежелательным увеличением системного артериального и венозного кровяного давления.

Вазодилататоры или ингибиторы АКФ могут использоваться для уменьшения застоя и улучшения работы сердца. Нитроглицериновая мазь (2%) имеет сильное веноорасширяющее действие и оказывает влияние на артериальное русло, поэтому ее лучше оставить на случай сильного отека легких. Возможно, наиболее полезным классом препаратов для лечения декомпенсированной недостаточности миокарда являются иАКФ (например, эналаприл, 0,25–0,5 мг/кг перорально каждые 24 часа), которые снижают преднагрузку и постнагрузку путем подавления системы РАА. Пока нет клинических подтверждений эффективного влияния вазодилататоров и иАКФ на заболеваемость и смертность кошек, но их эффективность для людей и собак уже доказана. Потенциальными побочными эффектами являются анорексия, гипотензия и азотемия, особенно у кошек, истощенных применением диуретиков.

Может быть полезна общая поддерживающая терапия, потому что часто встречается переохлаждение, и тогда требуется адекватная температура окружающей среды. Обычная инфузионная терапия помогает некоторым кошкам с кардиогенным шоком и циркуляторной недостаточностью. При продолжительной анорексии назначают добавки хлорида калия (5–7 мЭкв на каждые 250 мл жидкости). Необходим мониторинг кровяного давления, сывороточной концентрации электролитов и почечной функции.

Поддерживающая терапия. Когда застой в легких находится под контролем, дозу фуросемида снижают до минимальной эффективной дозы или прекращают его прием при развитии азотемии, анорексии и дегидратации. При хронических рефрактерных выпотах необходимо повысить дозу фуросемида (2,2–4,4 мг/кг перорально каждые 8–12 часов). Также в хронических рефрактерных случаях может быть добавлена комбинация гидрохлоро-

тиазида и спиронолактона (2,2 мг/кг перорально каждые 24 часа). Применение иАКФ продолжают, а в случае развития выраженных рефрактерных плевральных и абдоминальных выпотов частоту применения увеличивают с 1 раза до 2 раз в день. Сывороточную концентрацию дигоксина измеряют через 10–14 дней после начала лечения. При взятии крови через 10–12 часов после поступления препарата концентрация в 1–2 нг/мл считается терапевтической. Ранними симптомами интоксикации являются анорексия и угнетение, электрокардиографические доказательства заключаются в изменении ST-сегмента, атриовентрикулярной блокаде 1-й степени и/или удлинении PR-интервала; более тяжелая интоксикация может вызывать прогрессирование атриовентрикулярной блокады, брадикардию и желудочковую аритмию. При токсических дозах дигоксина клинические симптомы интоксикации у здоровых кошек развиваются через 96 часов, а у кошек с азотемией — через 7 дней.

Дефицит таурина встречается редко, но если он есть, то недостаточность миокарда обычно устраняется на фоне добавления таурина и обычного лечения сердечной недостаточности. Для декомпенсированной идиопатической недостаточности миокарда прогноз будет неблагоприятным, а при сопутствующей тромбоэмболии он будет крайне осторожным.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ

Клинические симптомы

Тромбоэмболия является распространенным следствием кардиомиопатии. В патогенез входят циркуляторный стаз и изменения свертывания крови. Факторами риска являются сильное увеличение левого предсердия (более 20 мм), стаз кровотока (особенно при миокардиальной недостаточности или фибрилляции предсердий) и эндокардиальный фиброз. Однако тромбоэмболия может развиваться и у кошек с более легкой формой заболевания. Клинические симптомы соответствуют застойной сердечной недостаточности и повреждению тканей или органов, подвергшихся эмболии (например, азотемия при инфаркте почек), более 90% кошек поступают с парезом тазовых конечностей из-за эмболии седловидным эмболом дистальной части аортальной трифуркации. Передняя большеберцовая и икроножная мышцы часто жесткие или становятся таковыми через 10 часов после эмболии в результате ишемической миопатии. Иногда эмболии подвергается одна плечевая артерия, вызывая монопарез (обычно правой грудной конечности). Коронарная почечная, мезентериальная или легочная эмболия могут привести к быстрой смерти. Переменяющаяся хромота редко предшествует клинической тромбоэмболии. Большинство заболевших кошек поступают в клинику с клиническими признаками дегидратации. В течение 12 часов после эмболии увеличивается сывороточная концентрация аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, и достигает максимума через 36 часов. Сразу после эмболии сильно возрастают сывороточные концентрации ферментов лактатдегидрогеназы и креатининфосфокиназы. Быстро оценить структуру и функцию сердца можно по эхокардиограмме, также по ней можно выявить внутрисердечные тромбы, она облегчает диагностику и способствует лечению и прогнозу.

Лечение

Методы оптимальной профилактики тромбоэмболии не известны. Лечение направлено на (1) уменьшение застойной сердечной недостаточности, которая обычно присутствует, (2) общую поддержку животного, включая правильное кормление и (3) вспомогательную терапию, ограничивающую рост и формирование тромбов, и применение анальгетиков. Во время активного начального лечения следует избегать назначения бета-блокаторов. Хирургическое лечение представляет большой риск для больных кошек вследствие застойной сердечной недостаточности, переохлаждения, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и аритмии. Таким образом, эмболектomia, как правило, противопоказана, а отмеченные результаты были в основном неблагоприятными.

В острых и хронических случаях используются различные медикаментозные протоколы, хотя большинство из них носит эмпирический характер, а их эффективность еще не установлена. Артериолярная дилатация достигается с помощью ацепромазина малеата и гидралазина (Апресолин, *Novartis*). Однако артериолярная дилатация может быть неоднородной, эти препараты потенциально гипотензивны, и они не изменяют уменьшение коллатерального кровотока, обусловленное тромбоцитамии, к которому приводят вазоактивные вещества, такие как серотонин.

Тромболитические препараты часто вызывают еще большую заболеваемость и приводят к гибели, о чем свидетельствуют неопубликованные исследования. Стрептокиназа (Стрептаза, *Astra*) и урокиназа (Аббокиназа, *Abbott*) генерируют неспецифический протеолитический фермент плазмин путем конверсии профермента плазминогена. Этот фермент создает генерализованное литическое состояние, которое опасно кровотечениями. Тканевый активатор плазминогена (Активаз, *Genentech*) обладает высокой специализацией. Он связывает фибрин в тромбах и конвертирует свободный плазминоген в плазмин, который инициирует местный фибринолиз с ограниченным системным протеолизом. Его применяли на ограниченном количестве кошек с различными результатами.

Антикоагулянты (гепарин, варфарин [Кумадин]) не действуют на сформировавшиеся тромбы. Их использование основано на том, что можно предотвратить тромбоз путем задержки синтеза факторов свертывания крови или усиления их дезактивации. Гепарин (гепарин натрия [Ликвемин, *Organon*]) присоединяется к антитромбину-III, увеличивая его способность нейтрализовать активированные факторы XII, XI, X и IX и тромбин, его действие предотвращает активизацию процесса свертывания крови. Опубликованные дозировки широко варьируются. Его можно назначать в начальной внутривенной дозе (1000 единиц) с последующим подкожным введением (50 ед./кг) через 3 часа, что повторяют каждые 6–8 часов. Затем дозу назначают в соответствии со временем свертывания крови (период между введением больше времени свертывания крови в 2–2,5 раза). Кровотечение является основным осложнением, поэтому нужен мониторинг времени свертывания крови (парциального тромбoplastинового времени).

Варфарин (Кумадин в таблетках, *DuPont*) нарушает печеночный метаболизм витамина К, который необходим для синтеза прокоагулянтов (фактора II или про-

тромбина, факторов VII, IX и X). Периоды между введением начальной пероральной дозы устанавливают в 2 раза большими нормального протромбинового времени, либо их можно определить с помощью международного коэффициента нормализации (International Normalization Ratio: INR = (ПВ кошки/контрольное ПВ)^{ISI} (МПЧ)), его значения находятся на уровне 2–3 (лаборатория должна предоставить индекс чувствительности тромбопластинового реагента, который называют международным показателем чувствительности [International sensitivity index (ISI)]). В идеале это должно быть продублировано лечением гепарином в течение 3 дней. Некоторые кардиологи применяют варфарин (перорально) в виде постоянной поддерживающей терапии в случаях прогрессирующего поражения миокарда. Другие ветеринарные врачи более осторожны или оставляют этот препарат на случай артериальной эмболии. У кошек с тромбоэмболией или предрасположенностью к тромбозам антикоагуляционная терапия может снизить риск тромбоэмболии, но при этом повышается риск развития кровотечений. Не следует лечить животных варфарином без соответствующего мониторинга и выбора пациентов.

Препараты, действие которых направлено против агрегации тромбоцитов, полезны во время и после тромбоэмболических эпизодов, чтобы предотвратить последующие случаи эмболизации. Аспирин индуцирует функциональный дефект тромбоцитов путем дезактивации фермента циклооксигеназы, необходимого для синтеза тромбоксана А₂ через его ацетилирование. Тромбоксан А₂ является производным арахидоновой кислоты и индуцирует активацию тромбоцитов. Эта активация происходит в процессе высвобождения из тромбоцитов аденозин дифосфата, что является основным путем агрегации тромбоцитов. К вазоконстрикции приводит высвобождение из тромбоцитов тромбоксана А₂ и серотонина.

Аспирин (25 мг/кг перорально каждые 48–72 часа) эффективно ингибирует функцию тромбоцитов в течение 3–5 дней. Простаглицлин, основной продукт циклооксигеназы, в сосудистом эпителии вызывает артериальную вазодилатацию и подавляет агрегацию тромбоцитов. Для кошек еще не установлена оптимальная доза аспирина, которая бы подавляла производство тромбоксана А₂, но при этом сохраняла синтез простаглицлина в сосудистом эпителии.

В дополнительную терапию входит поддержание водного и электролитного баланса и правильное кормление. Нужно следить за содержанием калия в сыворотке, потому что реперфузия может привести к ее резкому увеличению (калий будет проходить из поврежденных мышечных клеток). Аспирин также используют при миалгии, связанной с ишемической миопатией, хотя он и не может снять сильную боль при тромбоэмболии. Эти боли на 24–36 часов снимают соответствующей анальгезией опатами, такими как буторфанол или бупренорфин. Часто бывает эффективной эпидуральная анальгезия. У большинства заболевших кошек наблюдаются анорексия, дегидратация и гипокалиемия. Срочными мерами являются добавки витамина В и фолатов и коррекция гиперцистеинемии, если она присутствует. При стабилизации застойной сердечной недостаточности можно установить назозофагальную трубку для обеспечения поступления оптимального количества питательных веществ, особенно это необходимо в первую неделю терапии.

Прогноз. Двигательная способность начинает восстанавливаться в течение 10–14 дней. Через три недели восстанавливается уже значительная часть двигательной функции (сгибание и разгибание скакательного сустава), вначале на одной конечности, а затем на другой. Она полностью нормализуется через 4–6 недель, хотя сознательный проприоцептивный дефицит или некоторые аномалии на одной конечности могут сохраняться длительно. Краткосрочный прогноз зависит от природы заболевания и реакции на лечение кардиомиопатических нарушений, сердечной недостаточности и тяжести рабдомиолиза. Острая гиперкалиемия может быть результатом реперфузионного повреждения и влечет неутешительный прогноз. К сожалению, у большинства кошек наблюдаются повторные эпизоды тромбоэмболии через 1–12 месяцев.

Литература

- Atkins CE, Gallo AM, Kurzman ID, et al: Risk factors, clinical signs, and survival in cats with a clinical diagnosis of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy: 74 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 201;613, 1992. *Retrospective study describing clinical signs and prognosis in 74 cats with hypertrophic cardiomyopathy.*
- Bonagura JB, Fox PR: Restrictive cardiomyopathy. In: Bonagura JB, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 863. *A clinical presentation proposing pathophysiology and suggested therapy for feline restrictive cardiomyopathy.*
- Bright JM, Golden AL, Gompf RE, et al: Evaluation of the calcium channel-blocking agents diltiazem and verapamil for treatment of feline hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 5:272, 1991. *Prospective study evaluating the clinical effects of diltiazem, verapamil, and propranolol on clinical outcome in cats with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy.*
- Fox PR: Feline myocardial disease. In: Fox PR, ed: *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, p 435. *A description of feline myocardial diseases, including etiology, pathophysiology, clinical diagnosis, and therapy.*
- Fox PR, Liu SK, Maron B: Echocardiographic assessment of spontaneously occurring feline hypertrophic cardiomyopathy: An animal model of human disease. *Circulation* 92:2645, 1995. *A prospective study recording the phenotypic characterization, gross pathology and microscopic findings, and clinical outcome of 47 cats with idiopathic hypertrophic cardiomyopathy.*
- Keene BW, Rush JE: Therapy of heart failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 867. *A summary and update of drug indications for, use of, and overall strategies for managing congestive heart failure in the dog and cat.*
- Quinones M, Dyer DC, Ware WA, et al: Pharmacokinetics of atenolol in clinically normal cats. *Am J Vet Res* 57:1050, 1996. *Study to determine the pharmacokinetics of atenolol given intravenously and orally in nine clinically normal cats.*
- Sharpe N: Beta-blockers in heart failure. *Heart Failure Rev* 1:5, 1996. *Rationale for the use of beta blockade in heart failure, including neurohumoral alterations and clinical trials are reviewed.*
- Sisson DD, Thomas WP: Myocardial diseases. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 995. *A review of the causes of, pathophysiology of, and therapies for canine and feline cardiomyopathies.*
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, et al: The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336:775, 1997. *A review of clinical presentations of hypertrophic cardiomyopathy in humans and corresponding treatment strategies.*

Инфекционный эндокардит

ТЕРЕЗА С. ДЕФРАНЧЕСКО

Инфекционный эндокардит — это редкое, но очень разрушающее заболевание, вызванное микробной инфекцией эндотелиальной выстилки сердца, приводящее к вегетации сердечных клапанов. Эти вегетативные образования состоят из фибриновых или тромбоцитарных матриц, покрывающих колонии микроорганизмов, что делает их нечувствительными к действию защитных систем организма хозяина и резистентными к антибактериальным препаратам. Инфекционный эндокардит не только трудно лечить, но его диагностика также очень сложна и неопределенна из-за трудностей в оценке внутрисердечных повреждений и вариабельности и неспецифичности клинических проявлений. Последние успехи эхокардиографии (Durack et al., 1994) и идентификация новых каузативных микроорганизмов при эндокардите с отрицательными результатами посева культур увеличили возможности диагностики. Разработка новейших антибактериальных агентов и развитие терапии

застойной сердечной недостаточности могут привести к увеличению продолжительности жизни и улучшению прогноза. Последующее обсуждение сфокусировано на последних клинически применимых достижениях в диагностике, лечении и профилактике инфекционного эндокардита.

ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ХОЗЯИНА

В большинстве ретроспективных отчетов, посвященных клиническим или посмертным обследованиям популяций собак с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сообщается, что уровень заболеваемости инфекционным эндокардитом достаточно низок — 0,1–6,6% в зависимости от изучаемой популяции (Showe and Meier, 1956; Calvert, 1982). Совсем мало информации о заболевании кошек, но ясно, что это крайне редкое заболевание среди данного вида животных. Эндокардит чаще всего поражает кобелей крупных пород старше 4 лет. Предрасположенны-

ми породами считают боксеров, немецких овчарок, золотистых ретриверов, ротвейлеров и доберманов.

Врожденные сердечные заболевания предрасполагают как людей, так и собак к инфекционному эндокардиту, а сходство между породами собак, предрасположенных и к инфекционному эндокардиту и к субаортальному стенозу, скорее отражает причинную связь, нежели является просто случайным совпадением (Keinle et al., 1994). Субаортальный стеноз приводит к сильному увеличению скорости потока, выходящего из левого желудочка, при этом поверхность листков аортального клапана становится шероховатой, что способствует колонизации бактерий. В обзоре анамнеза субаортального стеноза Keinle отмечал, что у 6,3% собак с легким или средним стенозом развивается инфекционный эндокардит (Keinle et al., 1994). Дефекты межжелудочковой перегородки и незаращение артериального протока редко приводят к эндокардиту. Хотя заболевание митрального клапана (эндокардиоз) может теоретически предрасполагать к инфекционному эндокардиту у людей, для собак подобных корреляций пока не выявлено. У людей пролапс митрального клапана повышает риск заболевания инфекционным эндокардитом в 5–8 раз. Предшествующий инфекционный эндокардит, операции на сердце и имплантация трансвенозных пейсмейкеров также являются факторами риска.

Рецидивирующая бактеремия также увеличивает восприимчивость хозяина к инфекционному эндокардиту. К нему предрасполагают также сильный гингивит и периодонтальные заболевания, инфекции мочевыводящих путей и предстательной железы, дерматит, поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта или хронические травматические изменения. Хотя в клинических исследованиях еще не была продемонстрирована связь между болезнями зубов и поражением сердечных клапанов, все нарушения, ослабляющие защитные системы хозяина, включая постоянный прием кортикостероидов, болезнь Кушинга или сахарный диабет, также усиливают риск заболевания эндокардитом, особенно если присутствуют дополнительные факторы риска (например, субаортальный стеноз).

МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Несмотря на то, что инфекционный эндокардит могут вызывать многие микроорганизмы, только несколько видов бактерий считаются наиболее опасными. Более половины заболеваний у собак вызывают виды *Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Escherichia coli* (Calvert, 1982). Другие виды бактерий, такие как *Corynebacterium*, *Pseudomonas aeruginosa* (Sisson, 1994), *Proteus*, *Pasteurella*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Sisson, 1994), тоже вызывают эндокардит.

Эндокардит с отрицательными результатами посева культур

У пациентов с клиническими и эхографическими показателями эндокардита обычные методы культивирования бактерий могут оказаться безуспешными. До постановки диагноза «эндокардит с отрицательными результатами культивирования» все остальные заболевания должны быть исключены. Рабочий диагноз основан на клинических проявлениях, прогрессировании и реакции заболевания на эмпирическое лечение. Потенциальными причи-

нами неэффективности обычных методов культивирования бактерий по выделению причинных микроорганизмов являются предшествующая антибактериальная терапия, неправильные методы культивирования, хронический эндокардит с капсулированными вегетативными разрастаниями, медленный рост отдельных видов, особенно плохо растущих бактерий, и грибковая инфекция. У людей эндокардит с отрицательными результатами культивирования может вызывать *Bartonella spp.* (Spach et al., 1995). *Bartonella spp.* являются плохо растущими грамотрицательными бактериями, которые раньше были известны как *Rickettsia* и *Rochalimaea*, а теперь все чаще их выявляют как причину заболевания людей (болезнь кошачьих царапин). *Bartonella* живут внутри или на поверхности эритроцитов, что создает трудности при их изоляции из крови и требует специальных методов культивирования. Эндокардит, вызванный *Bartonella*, был отмечен у 3-летнего лабрадора ретривера, при этом все результаты аэробного и анаэробного культивирования были отрицательными (Breitschwerdt et al., 1995). Кровь культивировали, одновременно создавая лизис путем центрифугирования, чтобы получить рост *Bartonella vinsonii*. Тем не менее, *Bartonella* остается редкой причиной возникновения эндокардита у людей и собак, хотя в некоторых случаях диагноз «эндокардит с отрицательными результатами культивирования» обусловлен неудачей обычных методов культивирования бактерий. В большинстве случаев инфекции *Bartonella* присутствуют крайне высокие титры антител при иммунофлюоресцентном анализе сыворотки, что можно использовать для диагностики. Генная амплификация путем полимеразной цепной реакции и другие молекулярные методы облегчают изоляцию микроорганизмов, вызывающих эндокардит и другие инфекционные заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Эндокардит часто называют великим имитатором, потому что он поражает многие органы, что дает сильные расхождения в клинических симптомах. Наблюдения владельцев обычно неопределенные, у своего питомца они отмечают летаргию, дрожь, анорексию, слабость, потерю веса и укорочение дыхания. Результаты общего осмотра и анамнеза также очень вариабельны. Основными симптомами являются лихорадка, сердечные шумы, аритмия и хромота. Повышение температуры выше 39,5 °C наблюдалось примерно у 50–70% животных.

Поражение сердца

Сердечные шумы наблюдаются примерно у 50–70% собак с эндокардитом. Эти шумы могут быть вызваны как предшествующим сердечным заболеванием, так и структурным повреждением клапана инфекцией. Инфекция может вызвать перфорацию, разрывы, деформации и трещины листков клапана и/или сухожильных струн, что приводит к изменениям, приводящим к клапанной недостаточности. У собак чаще всего бывают поражены митральный и аортальный клапаны, следовательно, слышимые шумы чаще всего связаны с митральной и аортальной недостаточностью. Комбинация лихорадки у собаки с диастолическими шумами и гипердинамическим артериальным пульсом позволяет с большой вероятностью предположить эндокардит. Диастолический шум аортальной

недостаточности трудно услышать из-за его малой интенсивности, однако это можно облегчить аускультацией поверх области аортального клапана, когда собака лежит на левом боку. Систолический шум у собаки с лихорадкой не указывает на эндокардит, потому что часто встречаются функциональные шумы и дегенеративные заболевания митрального клапана. Развитие новых или измененных шумов у собак и кошек с лихорадкой усиливает подозрение на инфекционный эндокардит. При эндокардите часто находят аритмию и нарушение проводимости, сюда можно включить преждевременную деполаризацию желудочков, пароксизм и устойчивую вентрикулярную и суправентрикулярную тахикардию и атриовентрикулярную блокаду (1-й, 2-й и 3-й степени). Застойная сердечная недостаточность является основным серьезным осложнением инфекционного эндокардита, потому что серьезно влияет на долгосрочный прогноз.

Эмболические проявления

Септические эмболы, отрывающиеся от клапанных разрастаний, могут откладываться в сосудистом русле почек, селезенки, головного мозга, сердца (коронарные артерии), кишечника и кожного покрова. Эти эмболы могут вызывать инфаркты и распространять инфекцию, что приводит к многочисленным нарушениям. Неврологические нарушения наблюдаются у 30% людей с эндокардитом. В ветеринарной медицине неврологические симптомы встречаются не настолько часто. Могут быть отмечены судороги, внезапный парез, дефицит реакции черепных нервов и реакций, отвечающих за расположение тела в пространстве. Эмболы могут вызывать обструкцию периферических артерий, что приводит к болям, отсутствию пульса, бледности и понижению температуры пораженной конечности. Абдоминальные боли может вызвать инфаркт селезенки, почек или кишечника. Другими нарушениями, которые потенциально могут вызвать эмболические явления, могут быть септический артрит, гематурия, кровоизлияния в сетчатку, гифема, петехии (на коже и слизистых оболочках) и эпистаксис.

Иммунологические проявления

Персистирующая бактеремия при эндокардите стимулирует гуморальный и клеточный иммунный ответ. При эндокардите часто наблюдается спленомегалия, что может быть связано с постоянно активированными иммунными реакциями. При эндокардите увеличивается количество антител к иммуноглобулинам классов IgG, IgM и IgA и могут образовываться иммунные комплексы. Наблюдаются положительные результаты тестов на ядерные антитела. Циркуляция иммунных комплексов приводит к полиартриту, что вызывает боли в суставах и выпоты, а также гломерулонефрит.

ДИАГНОСТИКА

Если симптомы, анамнез и результаты общего осмотра предполагают эндокардит, то следует провести посев крови и эхокардиографию, которые являются основными диагностическими мероприятиями. Другие диагностические меры эффективны, но не так специфичны.

Примерно у 50% собак с эндокардитом наблюдается легкая или средняя нерегенеративная, нормоцитарная и нормохромная анемия. Также может наблюдаться лейко-

цитоз, который характеризуется нейтрофилией и моноцитозом. Основным биохимическим нарушением в сыворотке крови является азотемия, которая отражает нарушение почек, вызванное эмболизацией или застойной сердечной недостаточностью. Результатами анализа мочи обычно являются протеинурия и микрогематурия. Анализ суставной жидкости может свидетельствовать о стерильном или септическом артрите. Для исключения нарушения проводимости (атривентрикулярной блокады) и аритмии проводят ЭКГ. Наиболее ценную информацию относительно перегрузки кровеносной системы или застойной сердечной недостаточности (они негативно влияют на прогноз и осложняют лечение) дает рентгенологическое исследование грудной клетки.

Культивирование крови

Изоляция микроорганизмов из крови является важным шагом в диагностике и лечении инфекционного эндокардита. Посев крови следует выполнить для всех собак с лихорадкой неизвестного происхождения. С периодом примерно в 1 час у собаки берут три образца крови из разных вен. Для каждого посева нужно 10 мл крови, этот объем делится поровну между аэробными и анаэробными средами. Культуры следует инкубировать по крайней мере 3 недели, а окраску по Граму делают, даже если при осмотре не выявлено роста бактерий. В дополнение к обычным методам культивирования выполняют лизисное центрифугирование, которое усиливает рост плохо растущих бактерий. Эмпирическое антибактериальное лечение следует начинать сразу же после получения результатов посева крови.

Эхокардиография

Эхокардиография необходима для диагностики инфекционного эндокардита, но она не может заменить культивирования крови. Эхокардиография позволяет визуализировать большинство вегетативных нарушений, а также такие осложнения, как разрыв сухожильных струн, дилатацию желудочков и недостаточность клапанов. Чувствительность и специфичность эхокардиографии зависит от аппаратуры и опыта специалиста. Качество образа является важным фактором в диагностике инфекционного эндокардита. По этой причине в медицине предпочитают трансэзофагеальные эхокардиограммы, а не трансторакальные. Чувствительность трансэзофагеальных эхокардиограмм составляет 90%, по сравнению с 60–70% у трансторакальных (Durack, 1994). Но в ветеринарной медицине трансэзофагеальную эхокардиографию применяют редко. Для людей с инфекционным эндокардитом были разработаны новые диагностические критерии, которые основаны на комбинации результатов эхокардиографии, посева крови и общего осмотра (Durack, 1994). Эти критерии призваны снизить возможность гипер- и гиподиагностики инфекционного эндокардита у людей. Приложение этих критериев к ветеринарной эхокардиографии кажется оправданным при оценке животных с предполагаемым эндокардитом.

Основными являются следующие критерии.

1. Положительные результаты посева крови на инфекционный эндокардит:
 - а) типичные микроорганизмы в двух отдельных образцах крови или

- б) постоянно положительные результаты посева крови (три пробы) на микроорганизмы, участвующие в патогенезе инфекционного эндокардита.
2. Свидетельство вовлечения эндокарда:
- а) эхограмма, положительная на эндокардит
 - (1) осциллирующая внутрисердечная масса на клапане или поддерживающей структуре или
 - (2) околокольцевой абсцесс (эхопрозрачный регион рядом с кольцом клапана);
 - б) новая клапанная регургитация (ухудшение или изменение предшествующих шумов не имеет смысла).

Второстепенные критерии.

1. Предрасположенность (предрасполагающее состояние сердца).
2. Лихорадка.
3. Сосудистые проблемы (артериальная эмболия или инфаркт, внутричерепное кровоизлияние).
4. Иммунологические нарушения (гломерулонефрит, полиартрит).
5. Эхокардиограммы (данные согласуются с эндокардитом, но без основных критериев, приведенных ранее).
6. Микробиологические данные (положительные результаты посева крови, но без основных критериев, приведенных ранее, или положительные результаты серологических анализов на активную инфекцию микроорганизмами, вызывающими эндокардит).

Клинически точный диагноз эндокардита ставят в присутствии двух основных критериев или одного основного и трех или четырех второстепенных критериев. Вероятность эндокардита рассматривают, когда нет точных доказательств инфекционного эндокардита, но полностью он не отвергается. Диагноз эндокардита отвергают при точном альтернативном диагнозе, при исчезновении признаков эндокардита после 4 дней антибактериальной терапии или раньше, либо при отсутствии доказательств инфекционного эндокардита при операции или данных некропсии после 4 дней антибактериальной терапии.

Эхокардиография также полезна для прогноза и лечения эндокардита. Медицинские исследования показали, что при разрастаниях больше 10 мм повышается риск эмболических явлений (*Durack, 1994*). Также увеличение размера разрастаний во время антибактериальной терапии свидетельствует о продолжительной фазе выздоровления и повышает риск осложнений (застойная сердечная недостаточность) вне зависимости от результатов посева крови.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные принципы

Главной целью лечения является уничтожение всех инфекционных микроорганизмов и предотвращение или излечение последствий инфекции. Для радикального уничтожения всех патогенных микроорганизмов и профилактики рецидивов нужна соответствующая продолжительная антибактериальная терапия. Поражение сердечных клапанов лечить трудно из-за плохого проникновения антибиотиков в инфицированные разрастания, измененного метаболического состояния бактерий внутри

разрастаний и отсутствия адекватной реакции защитных механизмов хозяина, которые должны усиливать действие антибиотиков.

Антибактериальное лечение

Применение: пероральное или парентеральное

Несмотря на то, что Американская ассоциация кардиологов ратует против перорального назначения антибиотиков, парентеральное введение антибиотиков дольше 4–6 недель невозможно для животных. Потенциальными недостатками перорального назначения являются пониженная усвояемость, желудочно-кишечные и другие нарушения, многие из которых могут замедлить лечение. Несмотря на эти потенциальные проблемы, правильно выбранные пероральные антибиотики дают возможность быстрее и дешевле лечить животных в условиях стационара без флебитов, вызванных установкой катетеров, или развития инфекций. Несколько медицинских исследований показало эффективность перорального применения препаратов в виде самостоятельного курса или с последующим внутривенным введением препарата для лечения эндокардита. Если животным требуется стационарное лечение по причине их ослабленного состояния или из-за быстрого прогрессирования клинических симптомов, автор рекомендует краткий курс внутривенной терапии (5–10 дней), а затем продолжительное применение антибиотиков перорально. Однако если животному не требуется стационарного наблюдения, тогда следует рассмотреть только пероральное назначение антибиотиков.

Выбор препарата и его дозировки.

Продолжительность лечения

Выбранный антибактериальный препарат должен быть по возможности бактерицидным, а дозировка должна поддерживать сывороточную концентрацию выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) патогенного агента при большинстве интервалов между приемами. Если при посеве крови изолирован микроорганизм, МИК или минимальную бактерицидную концентрацию получают из теста чувствительности к антибиотикам, чтобы удостовериться, что микроб уничтожен, а не оказался резистентным к данному антибиотику. Если результаты посева крови оказались отрицательными, рекомендуется эмпирическая терапия комбинацией антибиотиков широкого спектра действия. Например, при эндокардите животных (кроликов) пенициллин вместе с аминогликозидами быстрее уничтожает микробы в разрастаниях, чем один пенициллин. Оптимальная антибактериальная терапия эндокардита, обусловленного *Bartonella*, еще не определена. В гуманной медицине применяют эффективные ципрофлоксацин, гентамицин, цефтриаксон, доксициклин, эритромицин и азитромицин (*Sprach et al., 1995*). Монотерапия цефалоспорином третьего поколения также дала многообещающие результаты. У них сохранена грамположительная активность препаратов первого и второго поколения и добавлена активность в отношении грамотрицательных организмов с минимальными побочными действиями. Из цефалоспоринов третьего поколения в основном используют цефтриаксон натрия и цефиксим.

Рекомендации по начальной или эмпирической парентеральной терапии (собаки)

Энрофлоксацин (Байтрил, *Bayer*) – 2,5–5 мг/кг в/в или в/м каждые 12 часов *или*

Амикацина сульфат (Амигид-V, *Fort Dodge*) – 11 мг/кг в/в, п/к или в/м каждые 12 часов в течение 5 дней

и

Ампициллин натрия (различные торговые названия и производители) – 22 мг/кг в/в каждые 6–8 часов *или*

Цефазолин натрия (различные торговые названия и производители) – 22 мг/кг в/в или п/к каждые 6–8 часов

Рекомендации по пероральным антибиотикам (собаки)

Амоксициллин с клавулановой кислотой (Клавамокс, *Pfizer Animal Health*) 22 мг/кг п/о каждые 6–8 часов *или*

Цефалексин (Кефлекс, *Dista*) – 22 мг/кг п/о каждые 6–8 часов

и

Энрофлоксацин (Байтрил, *Bayer*) – 2,5–5 мг/кг п/о каждые 12 часов.

При установленной резистентности или при других противопоказаниях к фторхинолонам и аминогликозидам (собаки)
Имипенем-циластатин натрия (Примаксин, *Merck*) – 0,7–1,1 мг/кг в/в каждые 8 часов

или

Цефтриаксон натрия (Роцефин, *Roche*) – 20 мг/кг в/в каждые 12 часов

или

Цефиксим (Супракс, *Lederle*) – 10 мг/кг п/о каждые 12 часов.

Для оценки эффективности антибактериальной терапии необходимы частый общий осмотр, повторное культивирование крови и эхокардиография. Общий осмотр должен быть направлен на изменение сердечных и легочных шумов и частоты сердечных сокращений, а также на симптомы новых сердечных, эмболических и иммунологических осложнений. В идеале повторные посевы крови нужно делать практически сразу после начала терапии (через 3–5 дней), чтобы убедиться в устранении инфекции *in vivo*. Также рекомендуется провести посев крови через 2–4 недели после окончания курса, чтобы сразу идентифицировать возможный рецидив. Эхокардиография будет полезна для оценки эффективности терапии, потому что увеличение размера разрастаний или появление новых после окончания курса предполагает переоценку проведенного лечения. Повторная эхокардиография проводится перед окончанием курса антибактериальной терапии или при возвращении клинических симптомов.

Какова роль аспирина?

При изучении экспериментальных животных было выявлено, что антитромбоцитарная доза аспирина (5 мг/кг п/о каждые 24 часа) уменьшает размер инфекционных разрастаний и увеличивает скорость стерилизации бактерий, если аспирин используют вместе с антибактериальной терапией (*Nicolau et al., 1995*). С этой точки зрения преждевременно давать конкретные рекомендации

относительно использования аспирина для лечения или профилактики эндокардита: нужны дополнительные клинические исследования, чтобы выявить все преимущества и недостатки аспирина.

ПРОФИЛАКТИКА

Антибактериальные препараты могут быть эффективны для профилактики инфекционного эндокардита, поскольку они снижают степень бактеремии, связанной с такими травматическими процедурами, как лечение зубов или полостные операции. Профилактическое назначение антибиотиков рекомендуется собакам с сердечно-сосудистыми нарушениями, такими как субаортальный стеноз или предшествующий эндокардит, которые предрасполагают к инфекционному эндокардиту. Антибиотики назначают парентерально примерно за 1 час до хирургической операции. Мы рекомендуем следующий протокол:

Ампициллин натрия (любой) 30 мг/кг в/в за 1 час до или через 6 часов после процедуры.

Клиндамицина фосфат (Клеоцин, *Pharmacia and Upjohn*) 10 мг/кг в/в за 1 час до или через 6 часов после процедуры.

Литература

- Anderson CA, Dubielzig RR: Vegetative endocarditis in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 20:149, 1982. *A retrospective study of infective endocarditis in 40 dogs.*
- Bayer AS, Ward JI, Ginzton LE, et al: Evaluation of new clinical criteria for the diagnosis of infectious endocarditis. *Am J Med* 96:211, 1994. *Describes improved diagnostic accuracy with the new clinical criteria in infectious endocarditis.*
- Breitschwerdt EB, Kordick DL, Malarkey DE, et al: Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *J Clin Microbiol* 33:154, 1995. *The first case report of Bartonella endocarditis in a dog from the North Carolina area.*
- Calvert CA: Valvular bacterial endocarditis in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 180:1080, 1982. *A retrospective study of the clinical and pathologic features of infectious endocarditis in 61 dogs.*
- Durack DT: Infectious and noninfectious endocarditis. In: Schlant RC, Alexander RW, eds: *Hurst's The Heart*. New York: McGraw-Hill, 1994, p 1681. *A thorough and up-to-date book chapter about the pathophysiology and clinical manifestations of infectious endocarditis in humans.*
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK, and the Duke Endocarditis Service: New criteria for diagnosis of infectious endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 96:200, 1994. *Describes the new clinical and echocardiographic criteria for the diagnosis of human endocarditis.*
- Kienle RD, Thomas WP, Pion PD: The natural clinical history of canine congenital subaortic stenosis. *J Vet Intern Med* 8:423, 1994. *Describes the long-term follow-up of 96 dogs with subaortic stenosis and its association with endocarditis.*
- Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, et al: Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1748, 1995. *Experimental evidence supporting the use of aspirin in the treatment and prevention of infectious endocarditis.*
- Showe CL, Meier H: Acute vegetative endocarditis in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 129:278, 1956. *One of the original clinical and pathologic descriptions of endocarditis in dogs and cats.*
- Sisson D: Bacterial Endocarditis. In: *Proceedings for the Waltham/OSU Cardiology Symposium*. Vernon, CA: Waltham USA, 1994, p 79. *An excellent overview of the current knowledge regarding bacterial endocarditis in veterinary medicine.*
- Spach DH, Kanter AS, Daniels NA, et al: *Bartonella* (Rochalimaea) species as a cause of apparent «culture-negative» endocarditis. *Clin Infect Dis* 20:1044, 1995. *A discussion and review of case reports of Bartonella endocarditis in humans.*

Диагностика и лечение перикардиальных выпотов

ФРЕНСИС В.К. СМИТ-мл.

Джон Э. РАШ

Заболевания перикарда могут быть врожденными (перитонеоперикардиальная диафрагмальная грыжа) и приобретенными (перикардиальные выпоты, констриктивный перикардит и перикардиальные опухоли). Самыми распространенными из них являются перикардиальные выпоты, которые чаще всего нарушают работу сердца. Перикардиальные выпоты — это увеличение объема жидкости внутри перикардиальной сумки. Термин *сердечная тампонада* описывает клиническую ситуацию, при которой перикардиальные выпоты так увеличивают внутрисердечное давление, что нарушается гемодинамическое равновесие. В Ветеринарном госпитале Фостера при Ветеринарной школе Тафтского университета перикардиальные выпоты диагностируют в 7% кардиологических случаев (8% у собак и 7% у кошек). Возможно, что общая заболеваемость перикардиальными выпотами соответствует этим цифрам, но симптоматические перикардиальные выпоты часто наблюдаются у собак и редко — у кошек.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

По мере скопления жидкости в околосердечной сумке постепенно истощается ее способность к растяжению. Дальнейшая аккумуляция перикардиальной жидкости создает высокое внутрисердечное давление, которое приводит к коллапсу правого предсердия и/или желудочка и препятствует наполнению сердца (тампонада). Низкая сердечная преднагрузка приводит к снижению входящего и выходящего потоков. При дальнейшем росте внутрисердечного давления нарушается наполнение левого предсердия и желудочка путем прямого сдавливания или из-за смещения межжелудочковой перегородки в левый желудочек.

Хронический перикардиальный выпот

В результате действия компенсаторных механизмов, которые активирует любое снижение сердечного выходящего потока, активизируется нейрогуморальная система, которая создает задержку жидкости и, следовательно, симптомы застойной сердечной недостаточности. Высокое системное венозное давление также способствует сердечной недостаточности. Ее симптомы проявляются в виде правосторонней сердечной недостаточности и выражаются в асцитах, гепатомегалии, растяжении и пульсации яремной вены и в некоторых случаях приводят к перикардиальному выпоту.

Острый перикардиальный выпот

При внезапном кровотечении в околосердечную сумку (гемангиосаркома правого предсердия с острым кровотечением или разрыв левого предсердия после хронического поражения клапана) резко повышается внутрисердечное давление. В этих ситуациях доминируют острые гемодинамические реакции, а поскольку для накопления натрия и воды организму нужно время, задержки жидкости не происходит. Компрессия сердечных камер приводит

к быстрому падению преднагрузки и соответствующему падению сердечного выброса. Клиническая картина представляет собой острый сердечно-сосудистый коллапс вследствие резкого падения сердечного выносящего потока с коллапсом, слабостью, гипотензией, бледностью и замедлением скорости наполнения капилляров. Может возникнуть обморок.

ПРИЧИНЫ ПЕРИКАРДИАЛЬНОГО ВЫПОТА

В 90% случаев перикардиальных выпотов их провоцируют неоплазия и идиопатические причины, причем неоплазия является наиболее частой причиной, особенно у старых собак. Наиболее распространенным новообразованием, связанным с перикардиальным выпотом, является гемангиосаркома правого предсердия. Могут быть и другие опухоли — мезотелиома, опухоль тела аорты (хемодектома), эктопическая карцинома щитовидной железы и метастазы. Другими причинами перикардиальных выпотов могут быть коагулопатии (антагонист витамина К), инфекции (кокцидионидомикоз, трипаномоз, бактериальный перикардит), застойная сердечная недостаточность, гипоальбуминемия, уремия, перикардиальные кисты, разрыв левого предсердия и инородные тела в перикарде.

В некоторых отчетах сообщалось, что самой распространенной причиной перикардиальных выпотов у кошек является инфекционный перитонит кошек (ИПК). Застойная сердечная недостаточность является второй по распространенности причиной, особенно у кошек с плевральными выпотами и значительным увеличением сердца. Другими причинами перикардиальных выпотов у кошек могут быть бактериальный перикардит, уремия, коагулопатии, лимфома и метастазы, разрыв левого предсердия и идиопатический перикардит.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Породная предрасположенность

Перикардиальный выпот чаще всего диагностируют у собак крупных пород старше 5 лет. У молодых собак причины, скорее всего, будут идиопатические. Причиной выпотов у собак старше 7 лет чаще всего оказываются новообразования. Золотистые ретриверы, немецкие овчарки и лабрадоры ретриверы наиболее предрасположены к гемангиосаркоме правого предсердия. Собаки пород золотистый ретривер и немецкая овчарка, а также кобели других пород предрасположены к идиопатическим перикардиальным выпотам. Боксеры, английские бульдоги и бостон терьеры предрасположены к хемодектомам, но они представляют собой малый процент собак с перикардиальными выпотами.

Клинические симптомы

Хронический перикардиальный выпот

Хронический перикардиальный выпот вызывает правостороннюю застойную сердечную недостаточность. Вла-

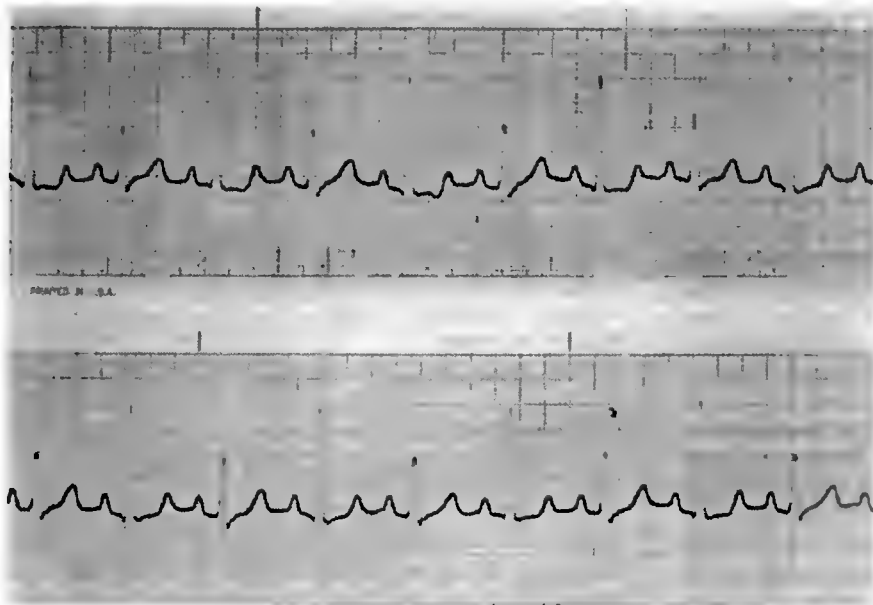


Рис. 1. II отведение электрокардиограммы, записанной со скоростью 50 мм/с у собаки с перикардиальным выпотом. Скорость сердечных сокращений составляет 160 ударов в минуту, ритм синусовый с электрическими альтернациями

делцы отмечают летаргию, анорексию, слабость, коллапс, вздутие живота, тахипноэ, беспокойство ночью и мышечное истощение. Часто, но в различной форме, во время общего осмотра выявляют асцит, приглушение сердечных тонов, слабый артериальный пульс, парадоксальный пульс, тахипноэ, линию плевральной жидкости, тахикардию и расширение яремной вены. Парадоксальный пульс вызывает усиление падения кровяного давления во время вдоха. Он определяется при пальпации в виде сильного пульса на вдохе и очень слабого — при выдохе. Могут быть отмечены бледность слизистых оболочек и замедление скорости наполнения капилляров. Лихорадка встречается редко, но может присутствовать при септическом перикардите.

Острый перикардиальный выпот

При остром перикардиальном выпоте все симптомы связаны с внезапным коллапсом. Может быть обморок. Перед коллапсом владельцы отмечают краткий период летаргии, анорексии или слабости. При быстром развитии коллапса большинство животных быстро слабеют и не могут встать. Артериальный пульс слабый, может присутствовать парадоксальный пульс. Слизистые оболочки бледные, а скорость наполнения капилляров понижена. Также присутствуют тахикардия, тахипноэ и расширение яремной вены.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Лабораторные анализы

У собак с гемангиосаркомой наблюдаются анемия, ядерные эритроциты, шизоциты или акантоциты или тромбоцитопения. У кошек с ИПК может быть нейтрофилия и лимфоцитопения. Биохимический профиль сыворотки обычно в норме, однако может быть умеренное увеличение печеночных ферментов из-за хронического пассивного застоя. Также может быть отмечена легкая азотемия, обычно преренальная. У собак с хроническими перикардиальными выпотами и асцитами наблюдается гипопротеинемия, гипонатриемия, гипохлоремия или ги-

перкалиемия. Гиперглобулинемию часто отмечают у кошек с ИПК. Анализ мочи обычно в норме. В эндемичных областях необходимо провести серологию на кокцидиодомикоз. При клинических подозрениях на коагулопатию перед перикардиоцентезом следует провести некоторые анализы на свертывание крови (например, активированное время свертывания крови, активированное парциальное тромбопластиновое время и одностадийное протромбиновое время).

Рентгенография

При рентгенографическом исследовании грудной клетки можно выявить увеличение силуэта сердца от умеренного до выраженного. В случае острого кровотечения в околосердечную сумку увеличение обычно небольшое. При хронических перикардиальных выпотах силуэт сердца сильно увеличен. Сердечный силуэт часто округлый. Обычно трудно определить увеличение отдельных сердечных камер, за исключением разрыва левого предсердия у собак с хроническим поражением клапанов. На дорсоventральных снимках края сердечного силуэта обычно «острые» из-за отсутствия артефактов, связанных с движением сердца. Может быть отмечен небольшой плевральный выпот, а в некоторых случаях присутствуют метастазы в легкие. Отека легких обычно нет. Другими изменениями могут быть подъем трахеи (особенно при хемодектоме), расширение каудальной полой вены и сниженное кровоснабжение легких. На абдоминальных снимках можно обнаружить гепатоспленомегалию или асцит. У собак с гемангиосаркомой правого предсердия может быть выявлено новообразование селезенки.

Электрокардиография

Часто наблюдается синусовая тахикардия, возможна вентрикулярная или суправентрикулярная аритмия. У собак могут быть выявлены низковольтажные QRS-комплексы ($QRS < 1$ мВ во всех отведениях от конечностей и грудной клетки). Реже наблюдаются электрические альтернации или подъем ST-сегментов. Электрические аль-



Рис. 2. Двухразмерная продольная эхокардиограмма, показывающая правое предсердие (RA), левый желудочек (LV) и аорту (Ao) собаки с перикардиальным выпотом и новообразованием правого предсердия (MASS). Перикардиальный выпот (PE) выявляется в виде анэхогенного пространства между перикардом и сердечной стенкой. (Фото Dr. Donald P. Schrope)

тернции, которые являются результатом колебания сердца внутри околосердечной сумки, обычно выражаются в регулярных или повторяющихся вариациях высоты и морфологии QRS- и T-зубцов (рис. 1), но они могут быть найдены только при сильных выпотах. Хотя у кошек также были найдены электрические альтерации, у них по ЭКГ трудно диагностировать перикардиальные выпоты. Подъем ST-сегмента предполагает перикардит. Наличие перикардиального выпота нельзя исключать при хорошем результате ЭКГ.

Эхокардиография

Лучшей диагностической процедурой для подтверждения присутствия перикардиального выпота является эхокардиография. Анэхогенное пространство между перикардом и эпикардиальной поверхностью сердца очень четко идентифицируется даже при малом объеме перикардиального выпота (рис. 2). Диастолический коллапс правого предсердия и/или правого желудочка подтверждает клинический диагноз сердечной тампонады. При сильных выпотах видны колебания сердца внутри околосердечной сумки. Могут быть выявлены новообразования сердца. Эхокардиографию следует выполнять от правой к левой половине грудной клетки, чтобы увеличить вероятность обнаружения новообразований сердца. Новообразования легче идентифицировать в присутствии значительного количества перикардиального выпота. Если состояние животного не является критическим, перед перикардиоцентезом желательно выполнить эхокардиографию и исследование новообразования.

Анализ перикардиальной жидкости

Большинство выпотов у собак являются геморрагическими, поэтому их цитологическая оценка не имеет смысла. Реактивные мезотелиальные клетки могут быть очень похожими на неопластические клетки, что делает затруднительной дифференциацию между этими двумя клеточными типами. В случае грибкового (кокцидиоидомикоз) или бактериального перикардита могут быть идентифицированы микроорганизмы. У кошек анализ перикардиальной жидкости может дать больше результатов по причине высокой заболеваемости лимфомой, бактериальной

инфекции, ИПК или высокой частоты обнаружения метастазов. В случае застойной сердечной недостаточности, приведшей к перикардиальному выпоту, анализ выявляет неспецифический измененный транссудат. Чистый транссудат может наблюдаться у собак с новообразованиями в области основания сердца, которые мешают лимфатическому оттоку. У собак оценка pH перикардиальной жидкости помогает дифференцировать неопластические и воспалительные причины выпотов. Если при измерении pH перикардиальной жидкости путем кислотно-основного анализа $pH < 7,2$, то выпоты, скорее всего являются результатом воспаления; если $pH > 7,3$, то причиной является неоплазия (Edwards, 1996).

ЛЕЧЕНИЕ

Перикардиоцентез

Если исключить сильное кровотечение в околосердечную сумку, перикардиоцентез является самым лучшим и целесообразным способом возвращения пациенту нормального гемодинамического состояния. Только 50% пациентов с идиопатическими перикардиальными выпотами требуется перикардиоцентез. В некоторых ситуациях после перикардиоцентеза проводят хирургическую операцию или назначают системные или внутриперикардиальные препараты.

Перикардиоцентез можно выполнять в стерильном, правом и левом латеральном положении. Автор предпочитает стерильное положение, поскольку оно лучше всего переносится пациентами с неустойчивым гемодинамическим состоянием. Перикардиоцентез обычно выполняют с правой стороны грудной клетки, чтобы снизить риск разрыва левой коронарной артерии. Настоятельно рекомендуют проводить постоянный электрографический мониторинг, чтобы сразу идентифицировать аритмию, которая может последовать после контакта иглы или катетера с миокардом. Для нахождения подходящего межреберного пространства и угла наклона иглы для перикардиоцентеза используют эхокардиографию, однако эхокардиографический мониторинг во время процедуры не требуется. При отсутствии эхокардиографии перикардиоцентез выполняют в пятое межреберное пространство ниже костно-хрящевого соединения в точке, где сердечный импульс наиболее явный.

Шерстный покров выбривают, кожу от третьего до восьмого межреберного пространства выше костно-хрящевого соединения от вентральной стороны до грудины обрабатывают дезинфицирующим раствором. Местная анестезирующая блокада улучшает состояние животного, а некоторым требуются низкие дозы опиатов. Длинным (2 см и более) катетером большого размера (№ 18G и более) перпендикулярно к поверхности тела прокалывают кожу и межреберные мышцы и продвигают его в околосердечную сумку.

При продвижении иглы еще до входа в околосердечную сумку может появиться чистая или кровянистая плевральная жидкость, особенно у животных с продолжительными перикардальными выпотами. У большинства собак при перикардиоцентезе получают кровянистую перикардальную жидкость темно-красного цвета. У некоторых собак бывают серозные или серозно-кровянистые выпоты. Вид перикардальных выпотов у кошек зависит от основного заболевания. Если источник жидкости находится под вопросом (внутриперикардиальный или внутрисердечный), то следует проверить гематокрит жидкости и ее способность к свертыванию. У животных с геморрагическими выпотами жидкость не сворачивается при слабом и давнем кровотечении. Гематокрит перикардальной жидкости отличается от гематокрита периферической крови, а надосадочный слой может быть ксантохромным.

При отсутствии сильного кровотечения (антагонизма к витамину К или разрыва левого предсердия) следует удалить как можно больше жидкости. У пациентов с разрывом левого предсердия удаляют столько жидкости, чтобы только снять тампонаду. При дренировании перикарда нужен электрокардиографический мониторинг. При аритмии необходимо сразу сменить положение иглы или катетера.

После перикардиоцентеза необходим тщательный осмотр животного и электрокардиографический мониторинг. У животных с сильным кровотечением в околосердечную сумку кровь может просачиваться по каналу, созданному во время перикардиоцентеза, что приводит к гемотораксу и сильному клиническому истощению. По опыту автора известно, что после перикардиоцентеза часто наблюдается желудочковая аритмия, иногда настолько сильная, что необходимы терапевтические меры. По этим причинам после перикардиоцентеза, как правило, необходимо стационарное наблюдение и мониторинг всю следующую ночь.

Хирургические мероприятия

У отдельных собак с перикардальными выпотами хирургическая операция может снять клинические симптомы и послужить для окончательного излечения. Субтотальную перикардэктомию ниже диафрагмального нерва используют для собак с рецидивирующими идиопатическими перикардальными выпотами и некоторыми опухолями. При этой процедуре перикардальную жидкость выпускают в грудную клетку, откуда ее легче собрать, нежели из околосердечной сумки. В считанных случаях у собак с рецидивирующими идиопатическими перикардальными выпотами после этой операции могут развиваться рецидивирующие плевральные выпоты. Обязательно берут биопсию перикарда, чтобы исклю-

чить возможность мезотелиомы, даже в случае точного диагноза идиопатических перикардальных выпотов. При торакотомии не рекомендуют проводить частичную перикардэктомию (перикардальное окно), однако отмечено успешное использование частичной перикардэктомии совместно с торакоскопией (*Richter et al., 1996*). Была выполнена баллонная катетерная дилатация перикардального выпота, но эта процедура широко не используется.

Лечение сердечной недостаточности

Перикардиоцентез является окончательным лечением и коррекцией гемодинамических последствий перикардальных выпотов. Не следует использовать диуретическую терапию вместо перикардиоцентеза для мобилизации асцитной жидкости. Диуретики, конечно, снижают накопление жидкости, особенно после перикардиоцентеза и операций на перикарде, но также они снижают преднагрузку и сердечный выброс. Применение диуретиков может привести к прогрессирующей азотемии, слабости, коллапсу или обморокам. Животных с асцитом средней и сильной степени выраженности следует лечить диуретиками после проведения перикардиоцентеза. При решении использовать диуретики применяют фуросемид или спиронолактон в низких дозах и очень осторожно. Собакам с перикардальными выпотами частично или полностью противопоказаны дигиталис, вазодилататоры и ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента. Дигиталис, как правило, не требуется, поскольку инотропическая функция обычно остается нормальной, а вазодилататоры и ингибиторы АКФ обычно вызывают гипотензию и ограничивают способность животных реагировать в стрессовых ситуациях.

СПЕЦИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Лечение и прогноз заболеваний перикарда зависят от основной причины. К сожалению, у большинства собак с перикардальными выпотами присутствует неоплазия, а у большинства кошек — системное заболевание и кардиомиопатия, поэтому долгосрочный прогноз будет неблагоприятным. Однако для некоторых заболеваний, таких как идиопатические перикардальные выпоты, прогноз будет более благоприятным.

Новообразования сердца

На момент диагностики гемангиосаркома в качестве причины перикардального выпота уже является высококачественной и метастазирующей опухолью. Периодический перикардиоцентез, перикардальное окно или чрескожная баллонная перикардотомия (*Cobb et al., 1996*) могут дать животному временное облегчение, но общий прогноз неблагоприятный. Некоторые ветеринарные врачи не советуют проводить перикардэктомию пациентам с гемангиосаркомой правого предсердия из-за возможности кровотечения. Хирургическое удаление опухоли обычно не дает результата, и возможны послеоперационные осложнения. Авторы использовали в некоторых случаях внутриперикардиальные инъекции цисплатина, однако для определенных выводов нет достаточной информации. В одном сообщении было отмечено уменьшение величины гемангиосаркомы правого предсердия после комбинированной химиотерапии (*de Madron et al., 1987*).

Для собак с хемотектомой перикардиоэктомию можно использовать для снижения симптомов сердечной тампонады. Эти опухоли медленно растут и медленно метастазируют, следовательно, снижение симптомов перикардиальных выпотов может улучшить состояние пациента и увеличить продолжительность жизни. Эти опухоли неоперабельны, потому что они прикреплены к крупным кровеносным сосудам. Когда эти опухоли достигают большого размера, они начинают сдавливать сердечные структуры, но хирургическая операция вряд ли сможет дать продолжительное симптоматическое улучшение. После перикардиэктомии животные могут прожить до 3 лет.

Мезотелиому трудно диагностировать без хирургической операции, которая чаще всего представляет собой поддиафрагмальную перикардиэктомию. После операции мезотелиома часто распространяется в плевральное пространство. На этой стадии необходимы периодический торакоцентез и интраторакальное введение цисплатина для замедления скорости накопления жидкости.

Кошки с перикардиальными выпотами как следствием лимфосаркомы хорошо отвечают на комбинированную химиотерапию.

Идиопатические перикардиальные выпоты у собак

Примерно в 50% случаев идиопатические перикардиальные выпоты излечиваются после проведения одного или двух перикардиоцентезов. В остальных случаях перикардиальные выпоты могут рецидивировать, как через 10 дней, так и через 5 лет после перикардиоцентеза. При идиопатических перикардиальных выпотах иногда системно или внутривнутриперикардиально назначают кортикостероиды, но их эффективность точно не зафиксирована, и поэтому мы не можем их рекомендовать. Также в одном предварительном отчете было высказано предположение, что азатиоприн (Имуран, Glaxo Wellcome) снижает рецидивы идиопатических перикардиальных выпотов (Bussadori, 1995). При рецидивах перикардиальных выпотов после перикардиоцентеза следует рассмотреть назначение кортикостероидов (преднизон, 1 мг/кг каждые 24 часа в течение 2–3 недель), хотя это лечение еще не было оценено в клинических условиях. При предварительном диагнозе идиопатического перикардиального выпота рекомендуется проводить эхокардиографию каждые 10–14 дней в течение 2 месяцев. После третьего рецидива перикардиального выпота рекомендуют перикардиэктомию. После операции у большинства собак исчезают симптомы, и только у незначительного количества пациентов отмечаются рецидивы.

Инфекционный перикардит

Животным с грибковыми или бактериальными перикардитами показана агрессивная терапия. Соответствующие препараты назначают на основе микробиологического установления вида микроорганизма и/или результатов культивирования и тестов чувствительности к антибиотикам. Можно установить постоянный перикардиальный катетер для дренирования и лаважа, но лучше всего провести хирургическую операцию и перикардиэктомию. Прогноз для инфекционного перикардита, как правило, от осторожного до неблагоприятного; основным осложнением является констриктивный перикардит.

Разрыв левого предсердия

Перикардиоцентез выполняют только пациентам с нестабильной тампонадой, каждый раз удаляя небольшое количество жидкости до улучшения клинических симптомов. Для этих животных прогноз будет неблагоприятным. Разрыв может срастись, но эти животные остаются склонными к рецидивирующим разрывам, у них в основном наблюдается прогрессирующее поражение сердца на момент развития перикардиального выпота. В случае травматических разрывов предсердия и рецидивирующих выпотов показана хирургическая операция.

Смешанные причины

Животным с перикардиальным кровотечением после отравления антагонистами витамина К показаны витамин К и переливание свежей плазмы. Перикардиальные выпоты как следствие болезни сердца устраняют с помощью сердечных препаратов, соответствующих заболеванию. Для кошек с ИПК специфического лечения не разработано, поэтому прогноз в этом случае неблагоприятный.

Литература

- Buchanan JW: Causes and prevalence of cardiovascular disease. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XL*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 647. *Review of causes and prevalence of congenital and acquired cardiovascular disease in dogs and cats, including tables on disease prevalence by breed.*
- Bussadori C: Idiopathic haemorrhagic pericarditis: Update on clinical evaluation. *Proceedings of the 13th ACVIM Forum, Lake Buena Vista, FL, 1995*, p 225. *Brief review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of idiopathic hemorrhagic pericarditis.*
- Cobb MA, Boswood A, Griffin GM, et al: Percutaneous balloon pericardiectomy for the management of malignant pericardial effusion in two dogs. *J Small Anim Pract* 37:549, 1996. *Case report describing the technique and outcome of balloon pericardiectomy in two dogs with malignant pericardial effusion.*
- de Madron E, Helfand SC, Stebbins KE: Use of chemotherapy for treatment of cardiac hemangiosarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 190:887, 1987. *Case report of a dog with right atrial hemangiosarcoma that was treated with combination chemotherapy and had a reduction in tumor size.*
- Edwards J: The diagnostic value of pericardial fluid pH determination. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:63, 1996. *A study looking at the diagnostic value of pericardial fluid pH for differentiating neoplastic from non-neoplastic causes of pericardial effusion in dogs.*
- Reed JR: Pericardial diseases. In: Fox PR, ed: *Canine and Feline Cardiology*. New York: Churchill Livingstone, 1988, p 495. *Review of pericardial diseases in dogs and cats, including numerous radiographs.*
- Richter KP, Jackson J, Hart JR: Thoracoscopic pericardiectomy in 12 dogs. *Proceedings of the 14th ACVIM Forum, San Antonio, TX, 1996*, p 746. *Abstract describing the technique and outcome of thoracoscopic pericardiectomy in 12 dogs.*
- Rush JE, Keene BW, Fox PR: Pericardial disease in the cat: A retrospective evaluation of 66 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:39, 1990. *Retrospective study of 66 cats with pericardial disease looking at the causes and incidence of pericardial disease in this species.*
- Sisson D, Thomas WP, Ruehl WW, et al: Diagnostic value of pericardial fluid analysis in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 184:51, 1984. *A study looking at the value of pericardial fluid analysis in determining the etiology of pericardial effusion in dogs.*
- Thomas WP, Sisson D, Bauer TG, et al: Detection of cardiac masses in dogs by two-dimensional echocardiography. *Vet Radiol* 25:65, 1984. *A review of the technique and utility of two-dimensional echocardiography in the diagnosis of pericardial effusion and the etiology of the effusion.*

Диагностика и профилактика дирофиляриоза у собак

Дэвид Г. Кнайт

Немногие заболевания так хорошо знакомы владельцам собак, как инвазия филяриями (сердечными гельминтами *Dirofilaria immitis*). Уже много лет благодаря Американскому обществу по борьбе с дирофиляриозом, а также Американской ветеринарной ассоциации информация об этом заболевании распространяется среди ветеринаров и общественности США. Причинами хорошей изученности этой болезни являются ее широкое распространение в последние 50 лет и наносимый ею явный вред здоровью животных. Рост общественного сознания относительно заботы о здоровье животных создал среди владельцев собак огромный рынок сбыта как тестовых методик, так и антифиляриальных препаратов, что принесло большие прибыли ветеринарным врачам и фирмам-разработчикам. Филяриальная инвазия постоянно находится в центре интересов, поэтому все новые разработки требуют внимания. За последние годы врачи во многих географических регионах разработали скрининговые тесты для собак с отсутствием симптомов для раннего выявления филяриальной инвазии и фармацевтические методы ее профилактики. Дальнейшее обсуждение относится как к последним рекомендациям Американского общества по борьбе с дирофиляриозом, так и отражает точку зрения автора.

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ

Филяриальная инвазия является потенциальным, но не всегда установленным фактом во многих популяциях собак в континентальной части США. Хотя филярии могут распространяться через вектор трансмиссии из питомников в эндемичных зонах, любители собак, живущие в кажущихся изолированными регионах, должны настороженно относиться к ввозу уже зараженных собак. Решение о введении скрининговых тестов зависит от угрозы филяриальной инвазии. Даже если заболевание не выявлено в отдельной популяции, должен осуществляться постоянный мониторинг за инфицированными москитами, чтобы не дать заболеванию стать эндемичным. Любые собаки, взятые даже из популяций с низкой заболеваемостью, должны быть протестированы, чтобы выявить все резервуары инфекции.

Тесты на антигены к филяриям

С 1992 года Американское общество по борьбе с дирофиляриозом рекомендует тесты на антигены как первую меру в скрининговых методах выявления филяриальной инвазии. Только у отдельных собак могут присутствовать микрофилярии в циркуляции без определяемой антигенемии. Эта ситуация отражает собой переходную фазу легкой инвазии, которая обычно наблюдается через 6,5 месяцев после самой инвазии, когда микрофилярии только начинают появляться. У большинства этих собак со временем развивается антигенемия, тогда их нужно протестировать повторно. У собак с антигенемией микрофилярии обычно отсутствуют, однако, на основе паразитологических методов диагноз филяриальной инвазии ставят 20–25% собак. Филяриальная инвазия без микрофиляриемии относится к категории «скрытой».

Скрытая инвазия

Этиология. Серологические тесты изначально разрабатывали для выявления микрофилярия-негативных собак с иммунообусловленной гиперчувствительностью к микрофиляриям. Симптомы у этих собак часто соответствуют филяриальному аллергическому пневмониту или хроническому сердечно-легочному заболеванию. Хотя это один из наиболее важных типов скрытой инвазии, он не может быть широко распространен из-за широко практикуемой фармацевтической профилактики. При этом большинству собак назначают один из макролидных эндектоцидов, ивермектин или милбемицина оксим. Оба препарата в профилактических дозах являются микрофилярицидными и подавляют развитие микрофилярий (Lok and Knight, 1995). У инвазированных собак, которых лечили этими препаратами, редко развивается микрофиляриемия, либо они неизбежно становятся микрофилярия-негативными. Также наблюдается инвазия филяриями только одного пола, либо наблюдается легкая инвазия с физическим разделением полов, когда выход микрофилярий невозможен. И наконец, препатентные инвазии являются важной категорией скрытых инвазий, потому что обычно они антиген-негативны и являются амикрофиляриемичными.

Скрытые инвазии, выявленные тестами на антигены.

Ни один из коммерческих тестов на антигены не способен выявить инвазию мужскими особями филярий. Однако каждый из них обладает высокой чувствительностью к инвазии женскими особями. При препатентной инвазии через 5,5–6 месяцев после заражения вырабатывается только незначительное количество антигена, однако некоторых ложноположительных результатов можно ожидать в течение 7 месяцев после заражения, пока женские особи еще не достигли зрелости. Количество антигена в циркулирующей крови представляет собой прямую, хотя и нелинейную зависимость от количества зрелых женских филярий. Можно идентифицировать инвазию уже с тремя и более зрелыми женскими особями (McTier, 1994; McTier et al., 1995). Учитывая эти моменты, тестами на антигены можно выявить иммунообусловленную, лекарственную скрытую инвазию и скрытую инвазию только женскими особями филярий.

Роль теста на антигены в профилактике дирофиляриоза

Тестирование является составной частью общей программы медикаментозной профилактики. Вообще, это первый шаг в данной программе, пока собака еще не заражена или заражена недавно, так что антигенемия (или микрофиляриемия) еще не получила развития. Очень важно, чтобы инвазивный статус был известен уже в начале профилактики, чтобы последующие ошибки в профилактике отделить от других заболеваний. В высокоэндемичных регионах следует проводить повторные тесты через год после начальной профилактики, чтобы убе-

даться в эффективности программы. Следовательно, наблюдение должно продолжаться и сопровождаться повторными тестами (каждые 2–3 года), которые также необходимы в случае снижения защиты.

Точное время тестирования для получения лучших результатов. Важное значение в тестировании имеет точный момент времени. Тестовое окно не появляется до полного созревания филарий и появления значительного уровня циркулирующих антигенов (или микрофиларий). У антиген-позитивных собак антиген можно найти только через 7 месяцев после инвазии. Следовательно, 7 месяцев является абсолютным минимальным возрастом для каждого щенка, родившегося во время сезона передачи, которого следует тестировать. Перед исключением инвазии на основе отрицательных результатов теста на антигены этот латентный период следует добавить к последней дате, когда могла произойти инвазия собаки. Для этих расчетов нужно знать о местных трансмиссивных сезонах филарий.

При большом объеме тестируемых собак очень трудно выявить всех животных, для которых нужно повторное тестирование в тот же 2–3-месячный период трансмиссии. Большинство клиницистов, которые настаивают на ежегодном повторном тестировании, имеют данные за год и не понимают, что (в зависимости от времени) они могут частично повредить раннему выявлению инвазии. Следует проводить тестирование в трансмиссивный сезон, с середины июня до конца сентября, что типично для территории США. Если инвазия наблюдается в самый ранний срок, а собаку ежегодно тестируют в декабре, когда инвазия находится в конце латентного периода, тогда ее можно будет идентифицировать только в следующем декабре, то есть через 18 месяцев после инвазии. Такой же интервал наблюдается для собак, инвазированных в конце сентября, а тестируемых в начале апреля. Таким образом, ежегодное тестирование никак не может покрыть эти интервалы. Выходом является профилактическое назначение макролидных эндектоцидов, тогда ежегодное тестирование не нужно. Тем не менее, адекватно защищенных собак нужно периодически тестировать раз в 2–3 года.

Интерпретация тестов на антигены

Широкое распространение тестирования и медикаментозной профилактики диروفилариоза оказало большое влияние на сокращение заболеваемости. Снижены процент и тяжесть заболевания, которое диагностируют до появления клинических и рентгенографических симптомов. Следовательно, главным показателем инвазии являются положительные результаты еженедельного теста на антигены. Возражений этому множество: дело в том, что надежность этих тестов основана не на их способности выявлять большинство инвазированных собак (чувствительности), а на малом числе ошибочных положительных результатов при тестировании неинвазированных собак (специфичности). Этот малый уровень ложноположительных результатов имеет большое значение, потому что в большинстве популяций уровень инвазии составляет менее 5%, а в некоторых клинических популяциях, где постоянно проводят профилактику, – менее 1%. В последнем случае даже ложноположительный уровень в 1%

(99%-ная специфичность) снижает предполагаемое значение положительного результата теста на 50% (больше ложных, чем истинных положительных результатов). При начале лечения на основе ложноположительного результата следует ожидать как финансовых, так и ветеринарных проблем. С другой стороны, упущение в идентификации легкоинвазированных собак с незначительной антигенемией не принесет большого вреда их здоровью, потому что рано или поздно ее выявят при повторном тестировании. К счастью, иммуносорбентный тест связывания фермента ELISA и иммунохроматографический тест на антигены обладают высокой специфичностью в выявлении собак, которые считаются инвазированными.

Следует всегда верифицировать положительные результаты тестов на антигены, особенно если тест положителен только одну неделю. Нахождение в крови *Dirofilaria immitis* подтверждает диагноз. Однако микрофиларии могут отсутствовать, как и клинические и рентгенографические симптомы. В этих случаях нужно повторить тест на антигены с тщательным выполнением процедуры. Можно для подтверждения использовать другой вид теста. Визуализировать паразитов в главной легочной артерии и проксимальном конце ее междолевой ветви можно с помощью двухмерной эхокардиографии, но вряд ли это имеет смысл для собак с легкой степенью инвазии. Если клинические доказательства инвазии перевешивают результаты теста на антигены, то ставят предварительный диагноз. В этих случаях назначают профилактическое лечение до следующего теста на антигены через несколько месяцев.

Выбор теста на антигены

Тесты на антигены становятся все более точными и легкими в применении. В продаже есть несколько типов тестовых наборов, где используются различные методы и тестовые форматы (таблица 1).

Хотя эти тесты выполняют в соответствующих лабораториях, о полуколичественном определении антигенемии по визуальной инспекции тестов ELISA обычно не сообщается. Эта информация дополняет результаты общего осмотра и рентгенографической оценки животного и показывает текущее состояние инвазии. Степень инвазии является основным пунктом, от которого зависит разработка стратегии лечения инвазированных собак и тех животных, которых уже лечили.

Подробное описание и сравнительная характеристика различных тестов дана в соответствующих источниках (McTier, 1994; McTier et al., 1995). У каждого теста свои свойства, которые делают его предпочтительным в той или иной ситуации. Далее мы приводим ряд факторов, которые должен учесть ветеринарный врач при выборе одного или двух тестов, подходящих для текущей ситуации.

Точность. Все коммерческие наборы обладают точностью от хорошей до превосходной. Некоторые различия в чувствительности не настолько важны. У тестов ELISA и ICT чувствительность, и специфичность лучше, чем у тестов на гемагглютинацию. Низкая чувствительность теста на гемагглютинацию частично объясняется трудностью в дифференциации агглютинации от монетных столбиков из эритроцитов, что делает этот тест менее пригодным для скрининга собак с маловероятной инвазией. Статистики, сравнивая отдельные тесты, должны

Таблица 1. Некоторые тесты на антигены

Иммуносорбентный тест связывания ферментов ELISA		
Микролуны	DiroCHEK	Synbiotic Corp., San Diego, CA
	PetCHEK HTWM PF	INDEXX, Westbrook, ME
Мембрана	SNAP Heartworm PF	INDEXX
	Antigen Test Kit	
Палочка	UNI-TEC CHW	Synbiotic
	ASSURE/CH	Synbiotic
Метод коллоидного золота		
Мембрана	ICT GOLD HW	Synbiotic
	WITNESS HW	Synbiotic
Геммагглютинация		
Плашки с лунками	VetRED Canine Heartworm Antigen Test Kit	Synbiotic

критически относиться к этому вопросу, оценивая результаты тестов одних и тех же образцов.

Групповое тестирование. Когда нужно провести групповое тестирование большого количества образцов, наиболее эффективной и недорогостоящей будет система микролунок. Однако для этого требуется определенный опыт. Этот тест считают пропуском на выставку, потому что в нем предусмотрен контроль истинно положительных и истинно отрицательных результатов.

Время тестирования. За исключением системы микролунок, все остальные тесты предназначены для индивидуального тестирования, хотя ограниченное группирование возможно при проведении тестов ELISA и ICT. Тест VetRED дает наиболее достоверные результаты, но они сильно зависят от времени тестирования.

Преимущества. Технические аспекты тестов на антигены сильно упрощены. Для системы микролунок и тестового аппарата берут образцы плазмы, сыворотки или цельную кровь. В аппаратах SNAP и ICT Gold ряд шагов автоматизирован, что еще более снижает количество ошибок оператора. Мембрана, на которой происходит реакция, также удаляется и хранится как запись для сравнения последующих положительных результатов при повторном серийном тестировании собак.

Для лучших результатов следует тестировать свежие или замороженные образцы. В этих тестах используются иммунохимические и ферментные реакции, поэтому перед реакцией все реагенты должны иметь комнатную температуру.

Тестирование на микрофилярии

Тест на микрофилярии может заменять тесты на антигены только при начале или возобновлении профилактического лечения диэтилкарбамазином (DEC), потому что этот препарат опасен для собак с микрофиляриемией. Концентрационный (Кнотта или фильтровальный) тест на микрофилярии нужен как для подтверждения положительных результатов теста на антигены, особенно у асимптоматичных собак без других признаков инвазии, так и для определения стадии жизненного цикла, что нужно для филариацидной терапии. Вид организмов определяется по суженной форме головы микрофилярий вида *D. immitis*.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Филляриальную инвазию легко предотвратить, но очень трудно и дорого лечить. Профилактическое лечение применяют всякий раз, когда есть подозрение на инвазию. Используют два класса препаратов. Основным выбором является ежемесячное назначение макролидных эндектоцидов ивермектина (Heartgard-30 и Heartgard-30 Plus, *Merial Ltd.*) и милбемицина оксим (Интерцептор, *Novartis Animal Health US, Inc.*). Эти препараты удобны в использовании, безопасны и дают гарантированную защиту. В настоящее время они практически вытеснили препараты-производные пиперазина DEC (Филарибитс и Филарибитс плюс, *Pfizer Animal Health* и другие), которые применялись раньше и на ежедневной основе.

Макролидные эндектоциды. Профилактические дозы ивермектина (6–12 мкг/кг) и милбемицина оксима (0,5–1 мг/кг) не токсичны даже для колли, которые особенно чувствительны к этим препаратам в высоких дозах. Несмотря на короткий период полувыведения, макролиды, назначаемые с месячным интервалом, оказывают полное филлярицидное действие на личинки филлярий, которые еще не достигли сердца (четвертая стадия), прежде чем те разовьются в патологическую взрослую стадию. При постоянном действии инвазии просачивающаяся инфекция будет стимулировать защитный иммунитет организма, оказывая профилактическое действие. После прекращения контакта с инвазированными собаками профилактическое лечение назначают в течение месяца после начала контакта и продолжают еще месяц после прекращения контакта с инвазированными животными. Ретроактивное действие макролидного эндектоцида ивермектина было зафиксировано в течение 4 месяцев после инвазии, когда его продолжали давать ежемесячно в течение 12 месяцев (*McCall et al., 1995*). Этот продолжительный период повышает безопасность животных, но из-за этого не следует увеличивать интервалы между профилактическим назначением препаратов. Однако, если собака оказалась в сезоне передачи инфекции, а профилактическое лечение еще не началось, возможность заражения можно значительно уменьшить скорейшим началом лечения. Более того, при сокращении лечения, направленного на уничтожение взрослых особей, или при неопределенной отсрочке лечения собак с патентной инвазией, можно ввести ежемесячное назначение препаратов в профилактических дозах, сохранив те же предосторожности и наблюдение, как в случае элиминации микрофилярий.

Диэтилкарбамазина цитрат. Профилактическое лечение DEC сильно зависит от обязательного ежедневного применения препарата (6,6 мг/кг), что должно начинаться одновременно с ожидаемым появлением инвазированных москитов и закончиться через 2 месяца после окончания сезона передачи инфекции. Прекращение использования препарата в течение нескольких циклов может лишить животное защиты.

Сезон передачи филлярий

Схема передачи. Передача филлярий зависит от стечения обстоятельств, а именно, присутствия микрофиляриемичных представителей семейства псовых как резервуара инвазии, москитов, которые питаются кровью собак и способны стать промежуточным хозяином и вектором, и

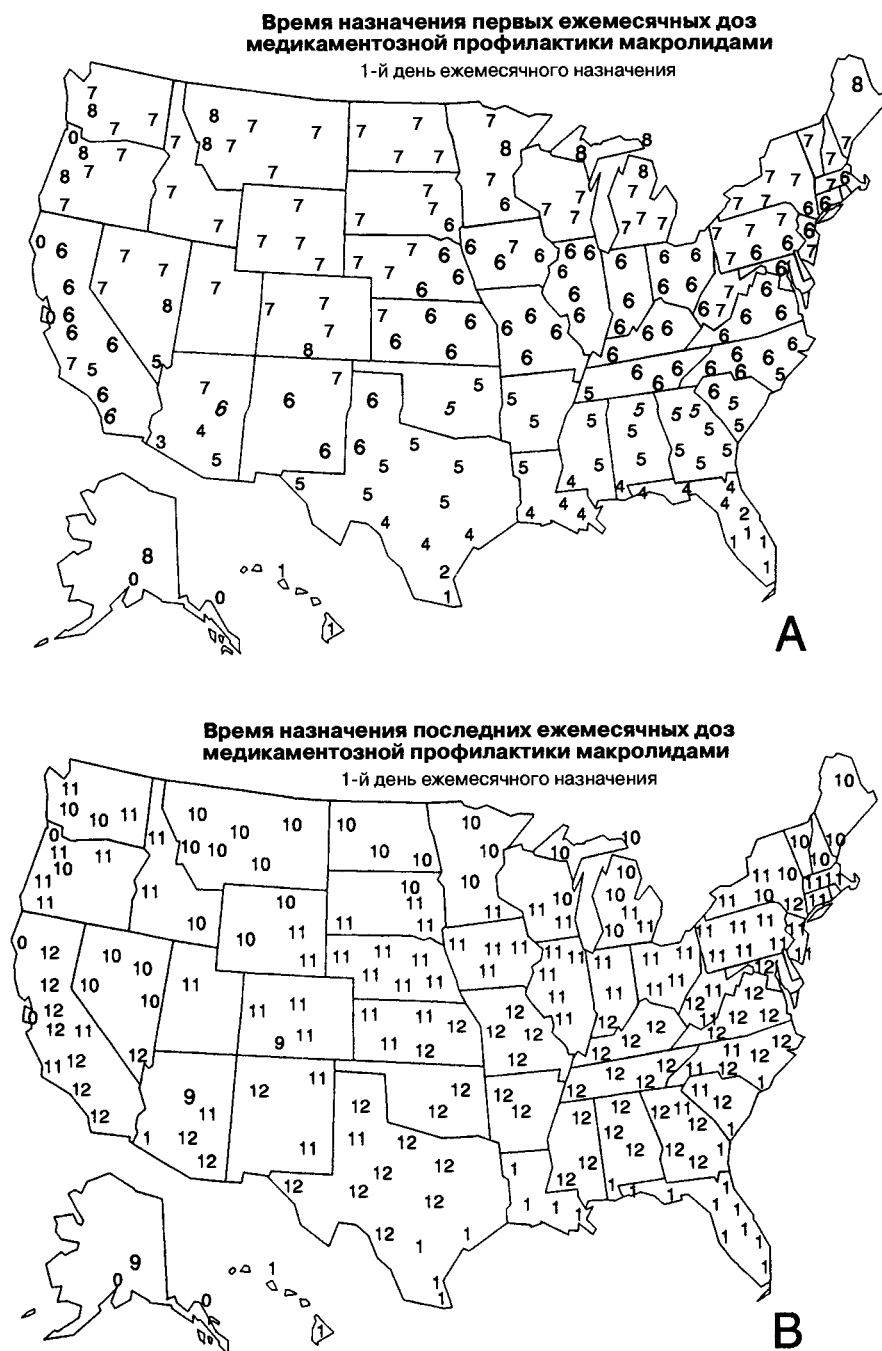


Рис. 1. Цифры показывают месяцы, в которые следует назначать первые (А) и последние (В) профилактические дозы макролидов, чтобы предотвратить инвазию. Цифры соответствуют показаниям примерно 200 метеостанций. Цифра 1 показывает круглогодичный прием профилактических доз, а цифра 0 – отсутствие передачи инвазии. (Из книги Knight and Lok: *Seasonal timing of heartworm chemoprophylaxis in US*. In: Soll MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium 1995*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995)

климатических условий, которые способствуют размножению moskitov и выведению микрофилярий для передачи на личиночной стадии. Существенны все моменты, но климат является контролирующим фактором. Для инкубации личинок требуется среднесуточная температура 18 °C. Увеличение температуры ускоряет созревание личинок: так, для роста личинок до инвазивной стадии нужно 8 дней при температуре 30 °C и 29 дней — при температуре 18 °C. При температуре меньше 18 °C moskity менее активно ищут пищу и не могут достаточно долго содержать в себе личинки для их созревания. Следовательно, в Северном полушарии сезон передачи попадает на период с июля по август (Knight and Lok, 1995; Slocombe et al., 1995). Продолжительность сезона переда-

чи увеличивается в субтропиках: так, в Южной Флориде сезон передачи на 3 месяца больше, чем в Северной Миннесоте. За исключением юго-восточных и прибрежных штатов, сезон передачи на континентальной части США составляет 6 месяцев и меньше (рис. 1). Эта схема основана на анализе температурных данных за 30 лет климатических наблюдений и дает крайние точки начала и конца сезона передачи (Knight and Lok, 1995). Основанные на ограниченных полевых наблюдениях (Knight and Lok, 1995; McTier et al., 1992), эти цифры могут давать ошибку в несколько недель. Карта на рис. 1 показывает месяцы, в первый день которых следует назначать профилактику макролидами, чтобы она приходилась на начало и конец сезона передачи.

Линия поведения с клиентами. Ключом к осуществлению профилактического лечения против филярий является убеждение клиентов ежемесячно давать своим собакам филяриацидные препараты. Иногда люди отказываются от ежемесячного применения, но из этого вовсе не следует, что их животные обязательно заболеют. Другие же ветеринарные врачи, сильно обеспокоенные тем, что передача инфекции может произойти в любой момент, а также нерадивостью своих клиентов, которые не будут регулярно заниматься профилактическими лечебными мероприятиями, рекомендуют использовать препараты круглый год. Ни первый, ни второй подход не являются правильными. Наша задача — донести до клиентов в доступной форме необходимость медикаментозной защиты их животных. Нужно, чтобы они поняли, чем рискуют, отказываясь от профилактики, и в то же время правильно их проинформировать о действии препаратов. После того как клиент осознает всю важность профилактики, он будет со всей ответственностью выполнять установленную программу назначения препаратов. Пока филяриальная инвазия представляет реальную опасность в течение 9–10 месяцев в году, вся наша энергия должна быть сфокусирована на защите животных в этот опасный период.

Литература

- Knight DH, Lok JB: Seasonal timing of heartworm chemoprophylaxis in the United States. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995, p 37. *A preliminary survey based on temperature analysis defines regional transmission cycles.*
- Lok JB, Knight DH: Macrolide effects on reproductive function in male and female heartworms: Implications for diagnosis and treatment. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995, p 165. *Describes the mechanism of drug-induced occult infections and the utility of antigen testing in these circumstances.*
- McCall JW, McTier TL, Supakorndej N, et al: Clinical prophylactic activity of macrolides on young adult heartworms. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995, p 187. *Defines the limits of retroactive efficacy for ivermectin and milbe-mycin oxime.*
- McTier TL, McCall JW, Dzimirski MT, et al: Epidemiology of heartworm infections in beagles naturally exposed to infection in three southeastern states. In: Soil MD, ed: *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992, p 47. *Most important field study of seasonal heartworm transmission ever published.*
- McTier TL: A guide to selecting adult heartworm antigen test kits. *Vet Med* 89:528, 1994. *Excellent discussion of test attributes and selecting a test that fits individual needs.*
- McTier TL, McCall JW, Supakorndej N: Features of adult heartworm antigen test kits. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995, p 115. *Most recent and comprehensive comparison of all the commercial antigen test kits currently in production.*
- Slocum JOD, Srivastava B, Surgeoner GA: The transmission period for heartworm in Canada. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995, p 43. *Detailed analysis of the effects of latitude and vector species on seasonal transmission.*
- Seward RL, Knight DH, eds: Recommended procedures for the diagnosis, prevention, and management of heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in dogs. In: *Proceedings of the Heartworm Symposium '98*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1999. *Concise and explicit guidelines based on a synthesis of the most recent clinical and experimental information.*

Диагностика и профилактика дирофиляриоза у кошек

Кларк Э. Аткинс

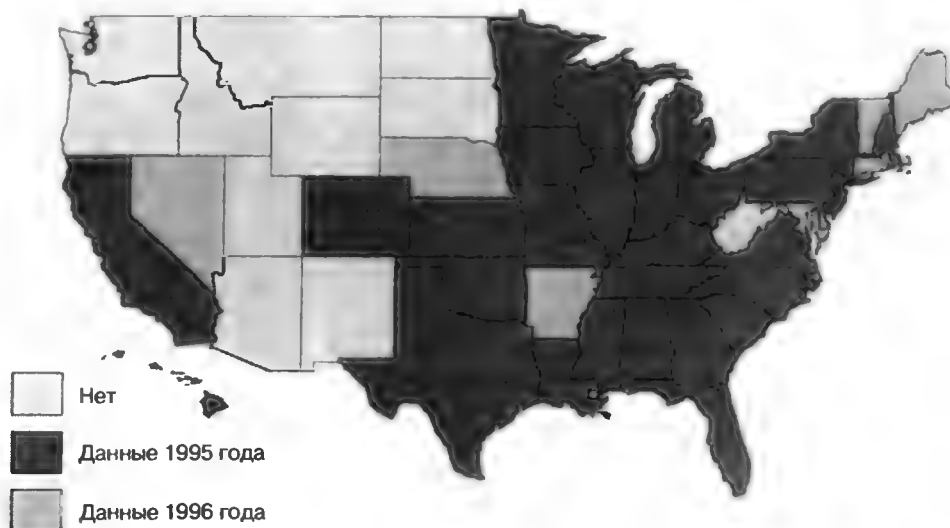
Уильям Дж. Райан

Впервые в США инвазия кошек *Dirofilaria immitis* была зарегистрирована в 1922 году. Затем последовали многочисленные отчеты исследователей, включая и последний обзор (Ryan and Newcomb, 1996a) 156 случаев. Несмотря на это, дирофиляриоз кошек до сих пор считается новой болезнью, а многие ветеринарные врачи считают, что кошки находятся вне зоны риска. Это неправильное мнение, потому что кошки не только более чувствительны, но их клинические симптомы тяжелее, чем у собак, даже при малом количестве филярий. В последние годы осознание этих фактов способствовало разработке новых диагностических тестов, филяриацидной терапии, росту общественного осознания и в последнее время — регистрации профилактических мероприятий среди кошек.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В США

Дирофиляриоз с поражением сердца менее распространен среди кошек, число инвазированных кошек составляет всего 5–20% от числа инвазированных собак в данной географической области (Ryan et al., 1996b). Это привело к тому, что дирофиляриоз редко предполагают у заболевших кошек, что заканчивается неправильной постановкой диагноза. Диагностика дирофиляриоза часто затруднена еще и тем, что (1) у кошек часто развивается амикрофиляриемия; (2) у кошек серологические тесты (тест на антигены ELISA и тест на антитела) теряют свою чувствительность и специфичность; (3) количество филярий в организме очень мало; (4) в отличие от собак, филярии поражают другие органы; (5) клинические

Рис. 1. Карта США, показывающая штаты, где была отмечена филяриальная инвазия кошек в 1995 году и данные 1996 года, полученные от членов *American Heartworm Society (AHS)*



симптомы часто неспецифичны и сильно отличаются от симптомов, наблюдаемых у собак. По этим причинам, несмотря на все усилия последних лет по выявлению заболеваемости, точные цифры случаев дирофиляриоза не известны.

Обзор исследований и зарегистрированных сообщений практикующих ветеринаров о диагностике дирофиляриоза был сделан в 38 из 50 штатов (рис. 1; *Ryan et al 1996b; American Heartworm Society*, неопубликованные данные). Нет ничего удивительного в том, что подавляющее число зарегистрированных случаев пришлось на Юго-Восточные штаты, Восточное побережье и долину реки Миссисипи. Исследования были сфокусированы главным образом на приютах для кошек. Причиной для выбора именно этих популяций послужила относительно чувствительная и специфичная посмертная диагностика, поэтому результаты этих исследований не всегда применимы к домашним кошкам, даже в той же географической области. В этих 12 исследованиях из 10 юго-восточных штатов была выявлена заболеваемость диро-

филяриозом от 0 до 16% (рис. 2). В отношении домашних кошек существуют только ограниченные данные, которые были собраны в учебном госпитале при Университете в Северной Каролине и Техасском Университете при обследовании кошек с кардиореспираторными симптомами, среди которых 6% были инвазированы, а у 26% были выявлены повышенные титры антител (*Atkins et al., 1996*). Серологические исследования асимптоматичных кошек выявили серопозитивность антител у 5–36% кошек в областях, не считающихся энзоотичными, и более 43% — в энзоотичных областях (*Atkins, 1998a*).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика дирофиляриоза очень специфична и проблематична. Во-первых, клинические симптомы у кошек часто сильно отличаются от симптомов, наблюдаемых у собак. Затем из-за низкой заболеваемости кошек диагностические меры часто оказываются неадекватными. Более того, точный диагноз поставить очень трудно, потому что зоонофильна обычно оказывается временной или вообще

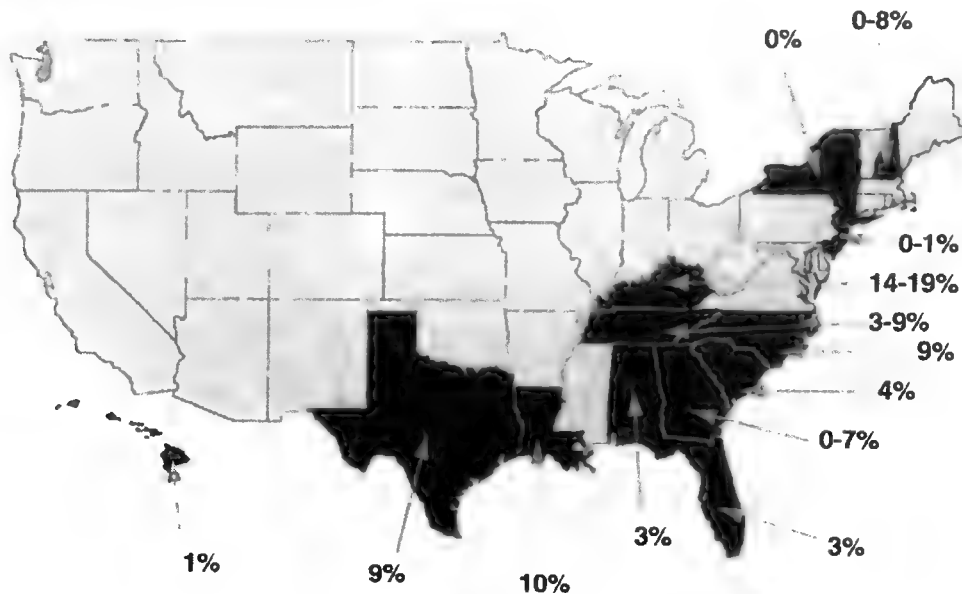


Рис. 2. Карта США, показывающая заболеваемость филяриальной инвазией среди кошек. Данные по смертной и клинической диагностики

отсутствует; результаты ЭКГ минимальны, а у большинства кошек развивается амилофиляриемия. Часто помогает рентгенография, но ее результаты также неточны и неспецифичны, а для интерпретации требуется опытный специалист. Эхокардиография может быть специфичной, но это дорогостоящее исследование, которое не всегда бывает специфичным и требует специального оборудования и опыта. В настоящее время наиболее эффективным является серологический тест ELISA. Но он тоже далек от совершенства. Очень специфичны тесты на антигены, но не очень чувствительны, потому что пропускают 50% естественной инвазии (McCall, 1995). С другой стороны, разработанный для кошек тест на антитела очень чувствителен, но у него низкая специфичность, он дает положительные результаты на инвазию, которая не всегда будет представлена взрослыми филляриями (McCall, 1995).

Породная предрасположенность, анамнез и клинические симптомы

Пока не выявлено породной предрасположенности к диروفилариозу; большинство авторов указывают, что коты более предрасположены к инвазии. Это предположение основано на общем преобладании инвазированных котов (71%, Ryan et al., 1996b) и более высоком уровне экспериментальной инвазии среди котов, чем среди кошек (McTier, 1993). Опытные данные Университета Северной Каролины (УСК) предполагают, что больший процент диагностированных котов с диروفилариозом (61%) отражает тот факт, что это соотношение коты-кошки мало отличается от данных учебного госпиталя по основным популяциям (53% котов, Atkins et al., 1998b) и популяциям кошек с кардиореспираторными симптомами (60% котов, Atkins et al., 1996). Типичным возрастом кошек для диروفилариоза является 4–6 лет (с диапазоном 1–19 лет). В анамнезе обычно присутствует уличное содержание; когда риск диروفилариоза особенно высок, опыт УСК подтверждает эти данные. Тем не менее, треть всех инвазированных кошек содержались строго в домашних условиях. Это значит, что владельцы неправильно ответили на вопрос, так что непонятно, выходили ли их животные на улицу или заболели кошки, никогда не выходившие на улицу. Некоторые исследователи предполагают сезонность диروفилариоза (с августа по декабрь) (Guerrero et al., 1992), другие не подтверждают эти данные (Atkins et al., 1998b).

Инвазированные кошки могут быть асимптоматичными, а клинические симптомы, если присутствуют, имеют острую или хроническую (вялотекущую) форму. Острые и подострые случаи обусловлены эмболией мертвыми филляриями или их миграцией в центральную нервную систему, симптомы различны и включают слюнотечение, тахикардию, шок, диспноэ, кашель или гемоптиз, рвоту или диарею, синкопе, дименцию, атаксию, манежные движения, наклон головы, слепоту, судороги и смерть. В 23% случаев возможна внезапная смерть с минимальными предшествующими симптомами (Ryan et al., 1996b). На вскрытии обычно выявляют инфаркт легких с застойными явлениями и отеком. У кошек был также обнаружен синдром поллой вены.

При хроническом диروفилариозе выявляют кашель, диспноэ, анорексию, потерю веса, сонливость, быструю утомляемость, рвоту и симптомы правосторонней сердечной недостаточности. Кашель является относительно

постоянным симптомом (присутствует в более чем 50% случаев по сравнению с 15% у кошек с кардиореспираторными симптомами, но без диروفилариоза), поэтому, обнаруженный у кошек в эндемичных областях, он должен вызывать сильные подозрения на диروفилариоз. Диспноэ, менее специфичное, чем кашель, присутствует в 40–60% случаев. Легочная реакция в области дислокации филлярий представляет собой гиперплазию из клеток II типа и активацию легочных внутрисосудистых макрофагов. Эта реакция, не обнаруженная у собак, объясняет астматический синдром у некоторых кошек даже после элиминации всех филлярий (Dillon et al., 1996).

Физикальное обследование с аускультацией сердца обычно не выявляет изменений, хотя могут быть обнаружены шумы, ритм галопа и/или приглушенные или адвентициальные легочные шумы. Также кошки могут быть исхудавшими и/или с диспноэ. Если присутствует сердечная недостаточность, то наблюдаются расширение яремной вены, плевропальный выпот и реже асцит.

Гематология, тесты на микрофиллярии и серология

Гематология. Хотя присутствие эозинофилии или базофилии должно усиливать подозрения на диروفилариоз, эти анализы имеют ограниченное значение. Это обусловлено краткосрочностью гематологических изменений (от 4 до 7 месяцев после инвазии) и тем, что они присутствуют только в 33% случаев (Dillon, 1984). При обследовании кошек с кардиореспираторными симптомами было показано, что у кошек с диروفилариозом эозинофилия или базофилия наблюдается не чаще, чем у неинвазированных животных.

Тесты на микрофиллярии. Точный диагноз диروفилариоза можно поставить после обнаружения циркулирующих в крови микрофиллярий. Для этого используют модифицированный тест Кнотта, фильтр с микропорами, микроскопическое исследование мазка или метод микрогематокрита. В одном из обзоров было отмечено, что у 36% из 45 кошек с диروفилариозом была установлена амилофиляриемия (Ryan et al., 1996b), в других отчетах сообщалось о 20% кошек с амилофиляриемией и диروفилариозом (Dillon, 1984; Atkins et al., 1996). Эти расхождения, возможно, отражают тот факт, что в ранних сообщениях диагностика была ограничена вскрытием и неэффективностью существующих тестов на микрофиллярии.

Тесты на антигены. Антигенный тест ELISA со 100%-ной специфичностью имеет ограниченное использование для кошек, потому что он не в состоянии зафиксировать слабую степень инвазии (менее 2 филлярий), а у большинства инвазированных кошек присутствуют от 1 до 12 филлярий (чаще 1 и почти всегда меньше 5). Также ныне существующие тесты идентифицируют антигены, которые вырабатываются в половых путях зрелых филлярий-самок, и они не способны обнаружить незрелые филлярии (меньше 7 месяцев) и филлярий-самцов. Эти факторы могут привести к ложноотрицательным результатам, их значение отмечено в опубликованном исследовании 108 естественно инвазированных кошек с диروفилариозом, из которых 53% были инвазированы одной филлярией, а 18% – только филляриями-самцами (Ryan et al., 1996b). Более того, стало ясно, что клинические симптомы могут появиться до созревания филлярий, в момент,

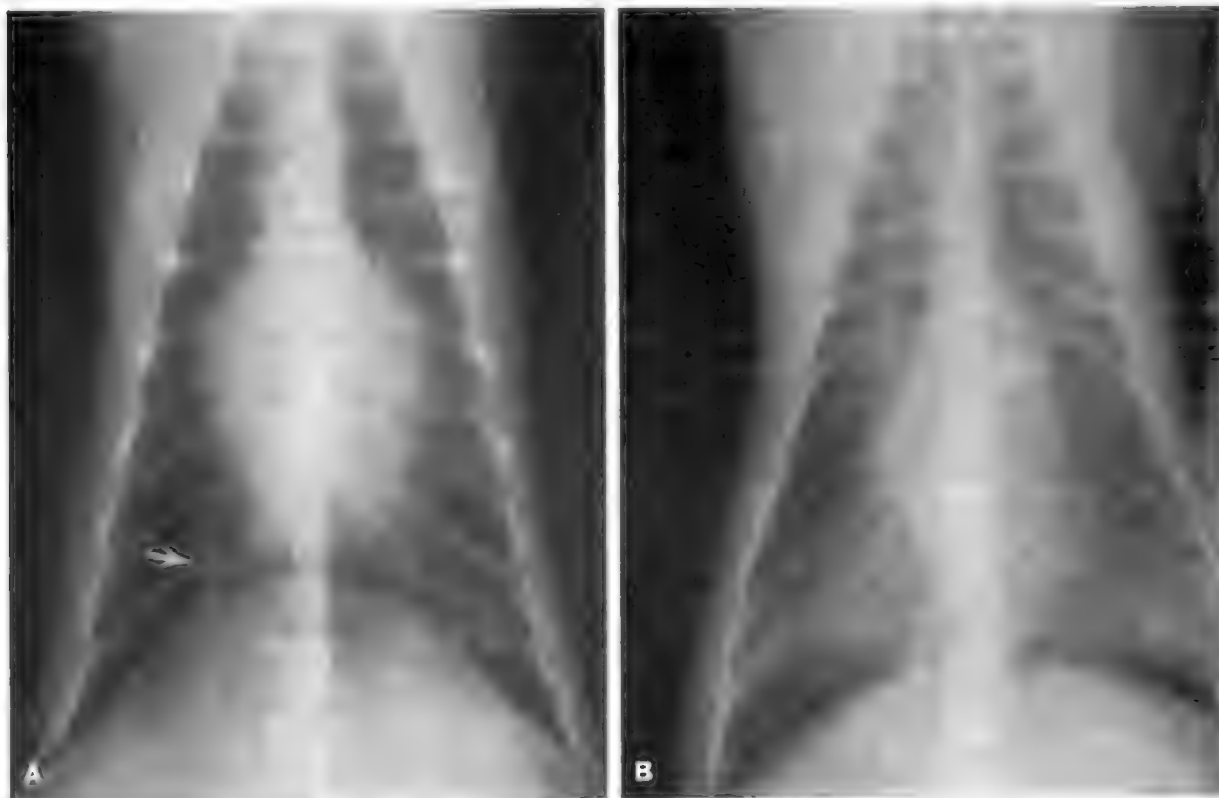


Рис. 3. А. Рентгеновский снимок грудной клетки кошки с умеренными рентгенографическими симптомами дирофиляриоза. Обратите внимание на правую каудальную легочную артерию (*стрелка*). Стрелка расположена в девятом межреберном пространстве, месте сравнения девятого ребра с легочной артерией (правой или левой половины). Если легочная артерия будет в 1,6 раза больше ребра, то это предполагает дирофиляриоз (*Schafer and Berry, 1995*). **В.** Рентгеновский снимок грудной клетки кошки с сильными поражениями. Обратите внимание на альвеолярную инфильтрацию в каудальных легочных долях. (Из книги *Schafer and Berry, Cardiac and pulmonary artery mensuration in feline heartworm disease, 1995*)

когда кошка антиген-отрицательна. Эти ограничения продемонстрированы в двух работах. В первой было исследовано 6 антигенных тестов ELISA на 31 кошке, у которых было от 1 до 7 филярий-самок, а положительные результаты колебались от 36 до 93% (*McTier et al., 1993*). Хотя чувствительность тестов повышается с увеличением числа филярий-самок, присутствие филярий-самцов тесты не регистрируют. Во второй работе результативность антигенных тестов составила более 40%, их результаты затем были проверены на вскрытии (*McCall et al., 1995*). Часто встречающиеся ложноотрицательные результаты антигенных тестов зависят от вида тестов, зрелости филярий и степени инвазии филяриями. Последние разработки высокочувствительных тестов ELISA позволяют повысить эффективность диагностики животных, в организме которых находится по крайней мере одна особь филярии-самки. Хотя антигенные тесты имеют доказанную специфичность, при низкой заболеваемости повышается риск получения ложноположительных результатов. Следовательно, положительные результаты тестов должны быть подтверждены повторными тестами или присутствием соответствующих клинических симптомов (кашель, рентгенографические и электрокардиографические симптомы).

Тест на антитела. В настоящее время существует три теста ELISA на антитела для лабораторий, специализи-

рующихся на диагностике дирофиляриоза (*Animal Diagnostics, Inc., St. Louis, MO, HESKA Corporation, Fort Collins u CO, Antech Diagnostics, Farmingdale, NY*), и два теста ELISA на антитела (*ASSURE/FH, Synbiotics Corp, San Diego, CA u Solo Step PH, HESKA Corporation, Fort Collins*), предназначенных для практических лабораторий. Опубликована документация только к тестам для специализированных лабораторий. Тесты на антитела менее специфичны, чем антигенные, но они способны определять инвазию только филяриями-самцами или незрелыми особями, поэтому их используют для диагностики дирофиляриоза, когда результаты антигенных тестов оказались отрицательными (*McCall et al., 1995*). Тест на антитела показал 100%-ную специфичность у неинвазированных кошек перед их заражением, 80% экспериментальных инвазий через 2 месяца после заражения, 97–100% через 3 месяца и 100% через 4 месяца (*McCall et al., 1998*). Тест на антитела был использован для скрининга 215 среднестатистических кошек, он показал положительные результаты в 7 из 8 случаев, подтвержденных вскрытием (чувствительность 88%), но в то же время дал ложноположительные результаты у 21 кошки (специфичность 90%). Сила этого теста в исключении инвазии, но положительные результаты не всегда показывают текущую инвазию зрелыми особями. Отрицательные результаты теста на антитела показывают или отсутствие инвазии, или малый срок (50–60 дней), прошедший по-



Рис. 4. Двухмерная эхокардиограмма кошки с дирофиляриозом. Двойная линия эхогенности (взрослая филария, указанная стрелками) является диагностическим показателем дирофиляриоза. Ао – аорта, RV – правый желудочек, LA – левое предсердие.

сле инвазии. Положительные результаты означают, что (1) взрослые особи присутствуют в артериях сердца и/или легких, (2) присутствуют антитела на уже вышедшую инвазию, (3) присутствует околосердечная инфекция личинками на стадии L4 или незрелыми особями на стадии L5 или (4) присутствует эктопическая инвазия. В идеале положительные результаты тестов на антитела должны быть подтверждены тестами на антигены, эхокардиографией или ангиографией и соответствующими клиническими симптомами (кашель, нарушения, видимые на рентгеновских снимках). Также при диагностике дирофиляриоза тест на антитела можно использовать как маркер инвазии, даже для кошек без зрелых особей филарий. И наконец, тест на антитела является наиболее правильным скрининговым тестом для асимптоматичных кошек.

Визуализация: рентгенография и эхокардиография

Рентгенография. Рентгенографическими данными при дирофиляриозе (рис. 3) будут увеличение каудальных легочных артерий, часто имеющих неопределенные границы; изменения в легочной паренхиме, включая очаговую и диффузную инфильтрацию (интерстициальную, бронхо-интерстициальную и даже альвеолярную); затемнение вокруг сосудов и иногда ателектаз или плевральный выпот. Также могут быть обнаружены чрезмерное расширение легких и увеличение правой половины сердца. Рентгенографическое исследование грудной клетки является лучшей диагностикой дирофиляриоза. Но, будучи полезной, рентгенография не является ни чувствительным, ни специфичным инструментом в диагностике дирофиляриоза. Единственным специфичным для этого заболевания рентгенографическим критерием будет превышение диаметра левой каудальной легочной артерии размера девятого ребра на уровне девятого межреберного пространства больше, чем в 1,6 раза, что наблюдается только в 53% случаев (Schaffer and Berry, 1995), но может быть также обнаружено при сердечной недостаточности. Такие изменения в легочной паренхи-

ме были зафиксированы на рентгеновских снимках только в 50% случаев (Schaffer and Berry, 1995). Даже в присутствии клинических симптомов рентгенографические изменения были неспецифичны ФЗК, вариабельны и часто временны (Selcer et al., 1996). И последнее: рентгенографические нарушения наблюдались у экспериментально инвазированных кошек, организм которых сопротивлялся созреванию филарий, а сами кошки дали отрицательные результаты на вскрытии (или ложноположительные, Selcer et al., 1996). С другой стороны, для подтверждения диагноза можно воспользоваться методом легочной ангиографии, с помощью которого можно выявить рентгенопрозрачные внутрисосудистые «инородные тела», так же как и увеличенные и извилистые легочные артерии.

Эхокардиография. В целях диагностики инвазии эхокардиография более чувствительна для кошек, чем для собак. Типично присутствует «двойная линия эхогенности» (рис. 4) в главной легочной артерии, одной из ее ветвей, в правом желудочке или в правом атриовентрикулярном соединении. Дирофиляриоз был установлен с помощью эхокардиографии в 7 из 9 случаев естественной инвазии и в 12 из 16 случаев экспериментальной инвазии (Atkins et al., 1996; Selcer et al., 1996). Ретроспективный обзор наиболее крупных исследований (DeFrancesco et al., 1998) выявил низкую чувствительность эхокардиографии, когда филарии не имели специфического эха и особенно когда исследования выполняли не кардиологи. Эти выводы показали, что для диагностики дирофиляриоза эхокардиографию следует проводить опытным и знающим специалистам.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Для эффективной профилактики дирофиляриоза достаточно одной дозы ивермектина, 24 мкг/кг (Longhoffer et al., 1996), или двух доз милбемицина оксима (500 мкг/кг) с месячным интервалом (Stewart et al., 1992). В конце 1996 года FDA выпустил ивермектин для кошек в виде жевательных таблеток для профилактики филариальной инвазии (Heartgard for cats, Merial, Iselin, NJ). Ивермектин показал себя абсолютно безопасным препаратом без каких-либо побочных эффектов, даже для котят — в дозах 110 мкг/кг и для взрослых кошек — 750 мкг/кг (Longhoffer et al., 1996; Clark et al., 1992). В продаже нет милбемицина оксима в дозировке для кошек, но FDA собирается выпустить его в профилактической дозировке 2000 мкг/кг.

Хотя нет причин ожидать неблагоприятных последствий от профилактического лечения у кошек с дирофиляриозом, но желательно перед назначением препаратов знать статус микрофиляриальной инвазии животных. Современные антигенные тесты ELISA не подходят для этой цели из-за своей малой чувствительности, поэтому имеет смысл объяснить клиенту все ограничения этого теста. В настоящее время для оценки статуса животного больше всего подходит тест ELISA на антитела (один или вместе с антигенным тестом).

Учитывая серьезность заболевания и отсутствие безопасных и эффективных филарицидных препаратов, авторы настаивают на необходимости информирования владельцев кошек, живущих в энзоотичных областях, относительно важности профилактического лечения.

Литература

- Atkins CE, DeFrancesco TD, Miller M, et al: Prevalence of heartworm infection in cats with signs of cardiorespiratory abnormalities. *J Vet Med Assoc* 212:517, 1997. *A prospective survey of the prevalence of heartworm infection in North Carolina and Texas cats with cardiorespiratory abnormalities. Prevalence, risk factors, and comparisons of diagnostic tests are provided.*
- Atkins CE: Veterinary CE Advisor: Heartworm disease: An update. *Vet Med (Suppl)* 93:12:2, 1998a. *A comprehensive and very current review of the diagnosis and prevention of heartworm infection in dogs and cats.*
- Atkins CE, DeFrancesco TD, Coats J, et al: Feline Heartworm Disease: The North Carolina Experience. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the American Heartworm Symposium '98*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1998b. *Retrospective analysis of the risk factors, clinical presentation, diagnostic test results, and survival of 50 cats with heartworm infection.*
- Clark JN, Pulliam JD, Alva R, et al: Safety of orally administered ivermectin in cats. In: Soil MD, ed: *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992, p 103. *Documents the safety of high-dose ivermectin in adult cats.*
- DeFrancesco TD, Atkins CE, Miller MW, et al: Diagnostic utility of echocardiography in feline heartworm disease. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the American Heartworm Symposium '98*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1998. *A review of a number of reports of the efficacy of echocardiography in the diagnosis of feline heartworm infection.*
- Dillon AR: Feline dirofilariasis. *Vet Clin North Am* 114:1184, 1984. *An overall review of the pathogenesis, risk factors, clinical signs, diagnosis, and treatment of feline heartworm disease.*
- Dillon AR, Warner AE, Molina RM: Pulmonary parenchymal changes in dogs and cats after experimental transplantation of dead *Dirofilaria immitis*. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1996, p97. *Describes electron micrographic and perfusion scan findings in dogs and cats with transplanted heartworms. Cats demonstrated type II cell hyperplasia and activation of pulmonary intravascular macrophages, unlike dogs, possibly explaining intraspecies differences in clinical presentation.*
- Guerrero J, McCall JW, Dzimirski MT, et al: Prevalence of *Dirofilaria immitis* infection in cats from the southeastern United States. In: Soil MD, ed: *Proceedings of the Heartworm Symposium '92*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1992, p 91. *A review of cases of feline heartworm disease seen through the Veterinary Medical Data Base, at Louisiana State University, and in three shelters in the Southeast. Comparisons of feline and canine prevalence, clinical signs, diagnostic efficiency, and feline worm burdens are provided.*
- Longhoffer SL, Daurio CP, Plue RE, et al: Ivermectin for the prevention of feline heartworm disease: Efficacy and safety. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1996, p 177. *Describes the use of ivermectin as a heartworm and hookworm preventive in 2,500 cats, worldwide. Demonstrates the safety and efficacy of this drug in cats.*
- McCall JW, Nonglak S, Ryan W, et al: Utility of ELISA-based antibody test for detection of heartworm infection in cats. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the American Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1995, pp 127-133. *A prospective study of the usefulness of antibody and antigen tests in naturally occurring feline heartworm infection.*
- McCall JW, Guerrero J, Supakomdej P, et al: Evaluation of antigen and antibody tests for detection of heartworm infection in cats. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the American Heartworm Symposium '98*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1998. *A prospective study of the usefulness for detecting experimental feline heartworm infection, comparing three antibody tests to each other and to two antigen tests.*
- McTier TL, Supakomdej N, McCall JW, et al: Evaluation of ELISA-based adult heartworm antigen test kits using well-defined sera from experimentally and naturally infected cats. In: *Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Association of Veterinary Parasitologists*, Minneapolis, 1993, p 37. (Abstract.) *Demonstrates the utility of ELISA antigen tests for the diagnosis of feline heartworm infection with a female worm or worms, but not all-male infections.*
- Ryan WG, Newcomb KM: Prevalence of feline heartworm disease: A global review. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1996a, p 79. *Exhaustive review of all reported cases of heartworm infection in cats worldwide.*
- Ryan WG, Gross SJ, Soil MD: Diagnosis of feline heartworm infection. In: Soil MD, Knight DH, eds: *Proceedings of the Heartworm Symposium '95*. Batavia, IL: American Heartworm Society, 1996b, p 121. *Review of diagnostic tests, their utility and weaknesses, as well as risk factors and clinical signs.*
- Schafer M, Berry CR: Cardiac and pulmonary artery mensuration in feline heartworm disease. *Vet Radiol Ultrasound* 36:499, 1995. *Comparison of intrathoracic measurements and subjective comparisons between normal and heartworm-infected cats, demonstrating the utility of some measurements for making a diagnosis of heartworm disease.*
- Selcer BA, Newell SM, Mansour MS, et al: Radiographic and 2-D echocardiographic findings in eighteen cats experimentally exposed to *D. immitis* via mosquito bites. *Vet Radiol Ultrasound* 37:37, 1996. *Study of echocardiographic findings and serial radiographic changes in experimentally infected cats, showing development and progression or regression of abnormalities of feline heartworm disease.*
- Stewart VA, Hepler DI, Grieve RB: Efficacy of milbemycin oxime in chemoprophylaxis of dirofilariasis in cats. *Am J Vet Res* 53:2274, 1992. *Study of the efficacy and safety of milbemycin oxime in 45 cats experimentally exposed to heartworms.*

Применение и побочные эффекты меларсомина

КЛАРЕНС А. РАУЛИНГС

Джон В. МАККОЛЛ

Меларсомина дигидрохлорид был изготовлен в сентябре 1995 года в качестве филарицидного препарата для уничтожения взрослых филарий, он заменил тиацетарсамид. В США переход на новый препарат произошел достаточно быстро, чему способствовали продолжительные клинические испытания препарата в США, Австра-

лии и Европе. Преимуществами меларсомина являются минимальная печеночная и почечная токсичность, высокая эффективность в уничтожении незрелых и взрослых филарий и возможность изменения дозировки для распределения лекарственной тромбоэмболии на два этапа вместо одного, как было раньше. Переход на меларсомин

прошел без осложнений, поскольку его роль в лечении дирофиляриоза идентична тиацетарсамиду.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЛАРСОМИНА

Эффективность

Торговая марка меларсомина дигидрохлорид – Иммитицид, препарат, разработанный *Rhone-Merieux*. Меларсомин, трехвалентный тиоарсенит, как и тиацетарсамид, уничтожает взрослых филярий. Но токсичность и эффективность у этих препаратов различны, возможно, из-за различной фармакокинетики. Препарат можно вводить внутримышечно, поскольку половина дозы меларсомина, введенная в поясничные мышцы, всасывается в течение 5 минут. Максимальной концентрации в крови мышьяк достигает в течение 10,7 минуты. Рекомендуемая дозировка для внутримышечной инъекции составляет 2,5 мг/кг (2 раза с интервалом 24 часа) таким образом, общая доза 5 мг/кг содержит 0,75 мг/кг мышьяка. Для сравнения: 4 инъекции тиацетарсамида по 8,8 мг/кг содержат 1,56 мг/кг мышьяка (*Raynaud, 1992*). Несмотря на в 2 раза меньшую дозировку мышьяка, меларсомин уничтожает больше филярий. Формула меларсомина позволяет в 5 раз дольше удерживать мышьяк в организме, а его клиренс в 3 раза ниже, чем у тиацетарсамида. Эти отличия между тиоарсенитами могут касаться и распределения мышьяка в крови. Тиацетарсамид интенсивно связывает эритроциты, и наоборот, в течение 6 часов после назначения меларсомина в эритроцитах не обнаружено и следа мышьяка. Считается, что мышьяк в эритроцитах не поглощается филяриями или не действует на них (*Raynaud, 1992*).

Способность меларсомина уничтожать филярий была оценена на собаках, которым имплантировали филярий известного возраста и пола, а затем на собаках с естественно приобретенной инвазией и собаках, у которых есть владельцы. После внедрения филярий меларсомин в дозе 2,5 мг/кг 2 раза с периодом 24 часа уничтожал 90% взрослых и 4-месячных филярий. Однократная инъекция меларсомина уничтожала 90% филярий-самцов и 20% филярий-самок, что приводило к гибели примерно половины филярий. После однократного введения меларсомина, которое следовало через 1–2 месяца после курса из 2 инъекций (альтернативный режим), было уничтожено 100% филярий-самцов и 98% филярий-самок (Иммитицид, 1995; *Keister et al., 1992*). Для сравнения: тиацетарсамид убивал только одну треть незрелых филярий-самок и чуть больше 90% филярий-самцов всех возрастов (*Rawlings et al., 1983*).

Эффективность препарата для домашних собак устанавливалась по снижению концентрации антигенов и клиническому улучшению. Клиническое улучшение отмечалось во всех работах по исследованию меларсомина. Обследование домашних собак в США осуществляла *Rhone-Merieux*, скорость сероконверсии составляла 80% и более от предыдущих положительных результатов антигенных тестов (Иммитицид, 1995; *Miller et al., 1995*). Присутствие антигенов определяли через 4 месяца после применения меларсомина. Средняя концентрация антигенов снизилась до 1% по сравнению с концентрацией до лечения, эти цифры показывали практически полную элиминацию филярий. Для сравнения: тиацетарсамид давал сероконверсию только у двух третей собак, а кон-

центрация антигенов снизилась только до 10% относительно концентрации до лечения (*Miller et al., 1995*). При использовании более чувствительной системы тестов сероконверсия после лечения меларсомином составила 98% (*Vezzoni et al., 1992*).

Осмотр животных перед назначением меларсомина

Поскольку меларсомин более, чем тиацетарсамид, эффективен в уничтожении филярий, чья гибель приводит к тромбоэмболии, то очень важно провести осмотр животных перед назначением меларсомина. При гибели большого количества филярий тромбоэмболия обостряет болезнь легких (*Rawlings et al., 1993*). Мы сравнили степень тромбоэмболии у двух групп подопытных собак: одну группу лечили меларсомином, а другую – тиацетарсамидом. В этом контрольном исследовании не было различий в степени тромбоэмболии (*Rawlings et al., 1993*), но были клинические отчеты о тяжелой эмболии при лечении меларсомином. Этим домашним собакам с тяжелой тромбоэмболией после лечения меларсомином часто только закончили лечение или вообще не проводили профилактического лечения дирофиляриоза. Многим собакам не делали рентгенографию. При тщательном осмотре таких собак сразу бы выяснилось, что у них тяжелая инвазия.

Перед любым филяриацидным лечением ветеринарный врач должен изучить анамнез, провести тщательный общий осмотр и оценить результаты теста на концентрацию микрофилярий, антигенного теста на дирофиляриоз, анализа мочи и развернутого клинического анализа крови, а также выполнить рентгенографию грудной клетки. Теоретически по концентрации антигенов можно предсказать тяжесть тромбоэмболии, поскольку концентрация антигенов коррелируется с количеством филярий-самок в организме. Но такие тесты не делают в лабораториях, поэтому предположение о повышении концентрации антигенов можно сделать по быстрому изменению положительных результатов практических тестов. Несмотря на положительную корреляцию концентрации антигенов и количества филярий-самок, у животного антигены могут отсутствовать или быть в малом количестве, потому что оно инвазировано незрелыми особями филярий. Поскольку меларсомин может убивать молодых филярий, у собак с низкой концентрацией антигенов также может наблюдаться тяжелая тромбоэмболия после лечения. Степень предварительной оценки животных должна зависеть от возраста собаки, местной заболеваемости дирофиляриозом и клинических симптомов. Для старых животных или собак с клиническими (сердечно-сосудистыми или респираторными) симптомами и сопутствующими состояниями предусмотрено более тщательное обследование, оно должно включать данные биохимического исследования, определение количества тромбоцитов и времени свертывания крови. Целью подобного осмотра животных является определение степени дирофиляриоза и выявление других заболеваний.

Для терапии меларсомином разработана система классификации пациентов. К 1-му классу принадлежат собаки с бессимптомным течением инвазии или с легкими клиническими симптомами. Ко 2-му классу относятся собаки с клиническими симптомами средней тяжести – кашлем, рентгенографическими свидетельствами поражения легких, умеренной анемией или протеинури-

ей. К 3-му классу относятся собаки с тяжелой легочной или сердечной дисфункцией, которая выражается в диспноэ и асците. К 4-му классу относятся животные с синдромом полной вены, которым требуется хирургическая операция по удалению филлярий (Иммитид, 1995).

Назначение

Собакам, относящимся к 1-му и 2-му классу инвазии, назначают 2 внутримышечные инъекции по 2,5 мг/кг с суточным интервалом, а собакам 3-го класса – только одну инъекцию. Через 1–2 месяца после первой инъекции собакам 3-го класса назначают 2 обычные инъекции. Этот порядок называют альтернативным режимом. Иногда ветеринарные врачи назначают некоторым, а иногда и всем животным 1-го и 2-го класса альтернативный режим. Меларсомин выпускают в виде сухого порошка по 50 мг, который нужно разводить в 2 мл воды и вводить в дозировке 1 мл/10 кг веса тела. Вводить меларсомин нужно очень осторожно, глубоко в лямбальные мышцы эпаксиально, не допуская образования подкожного тракта. Для собак весом больше 10 кг используют иглы длиной 3,75 см 22 G, для маленьких собак – иглы 23 G и длиной 2,5 см. Из флакона меларсомин набирают другой иглой, которую затем заменяют на инъекционную. Инъекцию следует полностью закончить, а затем вывести иглу из мышцы. Эти детали хорошо проиллюстрированы в инструкции к препарату. Некоторые практикующие ветеринарные врачи не любят вводить в одну область больше 5 мл и настаивают на двух одновременных инъекциях в разные области, когда вторую инъекцию выполняют на расстоянии примерно двух поясничных позвонков краниально от первой. Уход после инъекции такой же, как при использовании тиацетарсамида. После каждого курса меларсомина следует ограничить физическую нагрузку и стараться не допускать стрессовых ситуаций в течение 4 недель.

Отнесение животных к тому или иному классу инвазии и уход после проведения курса меларсомина обусловлены клинической картиной болезни. Ослабленным собакам нужно симптоматически лечить как до, так и после курса меларсомина. Перед началом лечения для контроля легочных осложнений диروفилариоза (пневманита) назначают короткий (1 неделя) или средний курс преднизона в противовоспалительной дозировке (0,5 мг/кг 1–2 раза в день). При отсутствии реакции на кортикостероиды и при высокой смертности филлярий назначают легочные препараты (бронходилататоры и супрессоры кашля). Тяжелой легочной и сердечной дисфункции можно избежать при назначении кислорода и содержании в клеточных условиях. Собакам с поражением сосудов легких для предотвращения дальнейшего повреждения сосудистой сети и тромбоза назначают аспирин (5 мг/кг в день) или гепарин, но этот подход могут использовать только опытные врачи. Застойная сердечная недостаточность встречается значительно реже, чем поражение легочной паренхимы, но когда она есть, назначают строгое ограничение физической нагрузки или клеточное содержание в течение нескольких недель, фуросемид (2–4 мг/кг вначале п/к, в/м каждые 8–12 часов, а затем п/о) и ограничение натрия. Кислород также снижает сосудистое сопротивление легких, но его применение ограничено стационаром. Если нет реакции на диету, ограничения физической нагрузки и фуросемид, то назначают дигок-

син (0,005 мг/кг п/о каждые 12 часов) и ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента.

Несколько тысяч собак лечили меларсомином, причем при вспомогательном лечении не было отмечено неблагоприятных последствий взаимодействия других препаратов с меларсомином. Самых больших улучшений добились в Италии при использовании альтернативного режима на большом количестве собак с диروفилариозом (Vezzoni *et al.*, 1992). Преимущество альтернативного режима заключается в распределении тромбоэмболии на два периода лечения и более высокой смертности филлярий, чем при других видах лечения. Недостатки проявились только при лечении собак 3-го класса альтернативной дозировкой, они заключались в высокой стоимости и отсутствии уверенности, что владельцы больных животных выполняют вторую часть курса. Эффективность и безопасность меларсомина изменили наш подход к уничтожению филлярий у отдельных собак, поскольку лечение старых и ослабленных животных безопаснее проводить меларсомином, который назначают в альтернативном режиме, а не тиацетарсамидом.

Лечение после назначения меларсомина

Рекомендации по идентификации и уничтожению циркулирующих в крови микрофиллярий остаются неизменными. Ивермектин (50 мкг/кг п/о) и милбемицин (0,5 мг/кг п/о) остаются эффективными микрофиллярицидами, которые назначают примерно через месяц после меларсомина. При назначениях микрофиллярицидов через 3 недели после лечения нужно провести тест на концентрацию микрофиллярий. Профилактическую программу начинают в течение месяца после микрофиллярицидного лечения. Через 3–4 месяца после применения меларсомина проводят антигенные тесты, чтобы убедиться в эффективности уничтожения взрослых филлярий. При использовании иммунодиагностических тестов с высокой чувствительностью можно получить положительные результаты, которые обусловлены небольшим количеством самок гелминта, оставшихся в организме. Современные тесты могут выявить присутствие одной филлярии-самки. Поскольку меларсомин очень эффективен в уничтожении филлярий, повторное лечение собакам с персистирующими положительными результатами антигенных тестов следует проводить только при персистирующих клинических симптомах или для выставочных животных.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ МЕЛАРСОМИНА

Осложнения при применении тиацетарсамида заключались в местной реакции после инъекции, печеночной и почечной интоксикации и легочной тромбоэмболии после гибели филлярий. При внутривенном введении тиацетарсамида местные реакции были слабее и сопровождалась флебитом, а внутримышечные инъекции меларсомина – миозитом. Частота местных реакций на инъекции совпадает у обоих мышьяковистых препаратов (Иммитид, 1995). Меларсомин не дает прямой лекарственной интоксикации, исключение составили несколько собак, которым ввели препарат в неправильной дозировке. Типичным симптомом передозировки является одышка. Токсичная доза меларсомина должна в 2,5–3 раза превышать рекомендуемую дозировку, при этом развивается некардиогенный отек

легких. Внутримышечное введение димеркапрола (3 мг/кг), если выполнено сразу, противодействует токсичности меларсомина (Atwell et al., 1989).

Высокая эффективность меларсомина в уничтожении молодых особей филярий позволяет сделать вывод, что степень тромбоэмболии у собак с молодыми филяриями в организме будет выше при использовании меларсомина, чем тиациетарсамида. В одной работе был сделан вывод, что между двумя препаратами нет различий в степени тромбоэмболии при использовании их для одного типа инвазии взрослыми филяриями (Rawlings et al., 1993). Лучшим методом снижения тромбоэмболии является использование альтернативного режима. Тромбоэмболию после назначения меларсомина лечат ограничением физической нагрузки и противовоспалительными дозами преднизона. Преимущество меларсомина в том, что тромбоэмболию, вызванную гибелью филярий, можно разбить на два этапа, благодаря альтернативному режиму. Если клиницист решает, что лечение может быть осложнено, то всегда следует применять альтернативный режим.

Литература

- Atwell RB, Sheridan AD, Buoro IBJ, et al: Effective reversal of induced arsenic toxicity using BAL therapy. *Proc Am Heartworm Soc* 155, 1989. *Clinical signs and treatment of toxic dosages of melarsomine are described.*
- Immiticide Sterile Powder Package Insert (melarsomine dihydrochloride): Rhone-Merieux, 1995. *This insert presents full disclosure information about melarsomine.*

Keister DM, Dzimiński MT, McTier TL, et al: Dose selection and confirmation of RM340, a new filaricide for the treatment of dogs with immature and mature *Dirofilaria immitis*. *Proc Am Heartworm Soc* 225, 1992. *This is a summary of data of efficacy studies.*

Miller MW, Keister DM, Tanner PA, et al: Clinical efficacy and safety trial of melarsomine dihydrochloride (RM340) and thiactarsamide in dogs with moderate (class 2) heartworm disease. *Proc Am Heartworm Soc* 233, 1995. *A clinical study of 104 class 2 dogs treated with melarsomine is discussed.*

Rawlings CA, Keith JC Jr, McCall JW: Thiactarsamide efficacy: One more study, using a different research model. *Proc Am Heartworm Soc* 141, 1983. *The efficacy study of thiactarsamide is discussed.*

Rawlings CA, Raynaud JP, Lewis RE, et al: Pulmonary thromboembolism and hypertension after thiactarsamide versus melarsomine dihydrochloride treatment of *Dirofilaria immitis* infection in dogs. *Am J Vet Res* 54:920, 1993. *This article presents research comparing thromboembolism after thiactarsamide versus melarsomine in dogs with heartworm infection.*

Rawlings CA, Tonelli Q, Lewis RE, et al: Semiquantitative test for *Dirofilaria immitis* as a predictor of thromboembolic complications associated with heartworm treatment of dogs. *Am J Vet Res* 54:914, 1993. *This article presents research comparing thromboembolism in dogs with high versus low heartworm antigen concentration.*

Raynaud JP: Thiactarsamide (adulicide) versus melarsomine (RM340) developed as macrofilaricide (adulicide and larvicide) to cure canine heartworm disease in dogs. *Ann Rech Vet* 23: 1, 1992. *This presents a review of the development of melarsomine, particularly the pharmacokinetics, efficacy, and safety.*

Vezzoni A, Genchi C, Raynaud JP: Adulicide efficacy of RM340 in dogs with mild and severe natural infections. *Proc Am Heartworm Soc* 231, 1992. *This article presents a clinical study of 382 heartworm infected dogs treated with melarsomine.*

Поддержание функции респираторного тракта

Джоан К. Хендрикс

Лесли Дж. Кинг

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Дыхательные пути имеют различные защитные механизмы, которые направлены на отражение ежедневной атаки сухого, холодного и загрязненного воздуха. У здоровых животных по пути из носовых раковин к глотке воздух согревается и очищается водяным паром. Турбулентный поток воздуха в раковинах заставляет частицы больше 10 мкм сталкиваться и прилипать к слизистым поверхностям, с которых они легко удаляются. Клинические методы, направленные на обход носовых раковин (трахеостомия, назофарингеальное и трахеальное введение кислорода и принудительная вентиляция), приводят к значительному повреждению слизистой оболочки дыхательных путей. У здоровых животных, пройдя раковины, частицы могут проникнуть глубоко в трахею и бронхиолы, но, столкнувшись со слоем ресничного эпителия, они переносятся в глотку мелкими ресничками слизисто-цилиарного пути.

Дыхательные пути отвечают на воспаление обычным путем — пролиферацией бокаловидных клеток или кле-

ток Кларк, чье производство увеличивает количество слизи в дыхательных путях. Слизисто-цилиарный путь не способен транспортировать это количество вязкой слизи к глотке. Воспаление также приводит к разрушению и потере эпителиальных клеток с последующей утратой цилиарной активности. Отек и инфильтрация воспалительных клеток приводят к сужению дыхательных путей и усилению турбулентности воздушных потоков. Эта комбинация вызывает гипоксию из-за несоответствия вентиляции и перфузии, а также невозможности очистить дыхательные пути от инфекции из-за повреждения их защитных механизмов. Повышенное производство слизи приводит к серьезным проблемам при установке эндотрахеальных и трахеостомических трубок.

Все усилия по сохранению функции дыхательных путей должны быть направлены на поддержание двух основных защитных механизмов. Во-первых, функцию слизисто-цилиарного пути можно улучшить путем разжижения слизи, что облегчает ее движение под действием ресничного эпителия. Во-вторых, следует усилить ка-

шлевый механизм, который является основным способом очищения дыхательных путей.

Гидратация

Системная гидратация

Поскольку слизь в дыхательных путях на 90% состоит из воды, то наиболее важным способом поддержания чистоты и гигиены дыхательных путей является их адекватная гидратация. Системное обезвоживание приводит к высыханию слизи и слизисто-цилиарного слоя, поэтому его следует избегать. Ветеринарный врач должен четко разделять чрезмерную гидратацию, следствием которой является отек легких, и гидратацию, необходимую для оптимального очищения дыхательных путей. При воспалительных состояниях, таких как бронхопневмония, поддержание адекватной гидратации имеет жизненно важное значение. Обычно с успехом применяют внутривенную инфузионную терапию, а диуретиков следует избегать, пока животное находится в ослабленном состоянии. И наоборот, невоспалительные состояния, такие как отек легких и кровоотечение, связаны с малой дополнительной выработкой слизи, и в этом случае легкие и дыхательные пути следует поддерживать в как можно более сухом состоянии.

Увлажнение воздуха

Вторым способом увеличения влажности слизи дыхательных путей является увлажнение вдыхаемого воздуха. В данном случае увлажнение происходит путем насыщения воздуха водяными парами. Количество водяных паров определяется температурой вдыхаемого воздуха — чем теплее воздух, тем больше водяных паров он содержит. В нормальном состоянии воздух, проходя через носовые раковины и соприкасаясь с их слизистой поверхностью, увлажняется и нагревается до температуры тела. При введении воздуха в обход раковин слизистая оболочка дыхательных путей будет повреждена сухим и холодным воздухом. Даже в нормальных дыхательных путях такое раздражение будет вызывать повышение продукции слизи, повреждение клеток эпителия дыхательных путей, приток воспалительных клеток и отеки. В уже поврежденных дыхательных путях эти нарушения будут еще сильнее. Увлажнение вдыхаемого воздуха можно достичь несколькими способами.

Чаще всего дополнительный кислород увлажняют, пропуская через воду перед подачей его пациенту. Кислород проходит через расходомер (Pressure-Compensated Flowmeter, *Ohmeda International, 9065 Guilford Road, Columbia, MD 21046*), к которому присоединен увлажнитель (Ohio Medical Product, *Airco Inc, Madison, WI 53707*). Проходя через воду при комнатной температуре, кислород увлажняется и, следовательно, способствует защите слизистой оболочки дыхательных путей. Этот вид увлажнения используют, когда пациенту в сознании назначают дополнительный кислород.

Для подачи наркоза и интубации существует множество методов. Специально сконструированный нагреваемый увлажнитель присоединяют к искусственной дыхательной системе (Cascade la humidifier, *Puritan Bennett International Inc, PO Box 25905, Overland Park, KS 66226*). При нагревании вдыхаемого воздуха до температуры тела в нем повышается количество водяных паров, примерно до их количества в носовых раковинах. Альтернатив-

ным и более дешевым методом краткого наркоза является использование «искусственного носа» в дыхательной системе. Это небольшие пластиковые устройства с нагреванием и увлажнением, которые присоединяют к эндотрахеальной трубке (*Humid-Vent 1, Glbeck Respiration, PO Box 711, 5–194; 27 Upplands Vasby, Sweden*).

Распыление жидкости

Если при увлажнении воздух насыщают водяными парами, то при распылении во вдыхаемом воздухе оказываются мелкие сферические капли воды или солевого раствора. В зависимости от своего размера эти капли затем осаждаются в разных местах дыхательных путей. Чем меньше капли, тем глубже они проникают, сталкиваясь со слизистой оболочкой дыхательных путей в результате броуновского движения, силы тяжести и изменений в направлении воздушного потока. Капли больше 10 мкм осаждаются в верхних дыхательных путях и трахее, а капли меньше 0,5 мкм достигают альвеол и могут быть выдохнуты раньше осаждения на слизистые оболочки. Большинство распылителей для клинического использования создают капли размером 2–5 мкм с некоторой вариативностью в размерах капель. Капли этого размера осаждаются в малых дыхательных путях. Наиболее часто используют распылители, которые создают капли при помощи ультразвука (*UltraNeb99, Devilbiss Healthcare Worldwide, Somerset, PA 15501*). Другим видом удобных распылителей является прибор, управляемый давлением газа из источника кислорода (*Adjustable Entrainment Nebulizer Adaptor and Sterile 0,45% NaCl source, Automatic Liquid Packaging Inc, Woodstock, IL 60098*). Потенциальным преимуществом распылителей является минимальный риск передачи инфекции между пациентами и возможность подачи кислорода вместе с распылением влаги.

Для распыления можно назначать различные растворы. Чаще всего используют нейтральные растворы — стерильную воду и солевой раствор, который лучше всего увлажняет слизистую оболочку. Животные должны вдыхать распыленные растворы в течение 15–20 минут 4–6 раз в день, одновременно следует проводить купаж (простукивание грудной клетки сложенными вместе руками) для стимуляции кашля. Ацетилцистеин является муколитическим агентом, который снижает вязкость слизи путем разрушения дисульфидных связей в слизистых гликопротеинах. Этот препарат можно добавить к распыляемому раствору по 2–5 мл 10%-ного раствора. У некоторых пациентов после распыления растворов, особенно с ацетилцистеином, может возникнуть краткосрочный бронхоспазм и временная гипоксия. Для предотвращения этих неблагоприятных последствий перед распылением назначают бронходилататоры.

Хотя успехи распыления не зафиксированы в ветеринарной литературе, клинический опыт позволяет предположить, что распыление может быть очень полезно для пациентов с вязким секретом в дыхательных путях, особенно при бронхопневмонии. Исключая гентамицин, который применяют при остром трахеобронхите, вызванном *Bordetella bronchiseptica*, антибиотики и бронходилататоры обычно не добавляют в распыляемые растворы. Спорной остается эффективность аэрозольных препаратов, потому что большое количество лекарства осаждается в глотке и проглатывается, либо скорее достигает

нормальных бронхов, чем воспаленных. Поскольку системная терапия остается эффективной и ее невозможно заменить аэрозольными препаратами, дополнительное распыление тех же лекарств обычно не нужно.

Массаж и физиотерапия

Невозможно переоценить значение кашлевого механизма в очищении дыхательных путей от слизи, особенно при бронхопневмонии. Кашель переносит слизь в глотку, где она проглатывается или отхаркивается. Поскольку слизистый секрет влажный, то самым простым способом повышения приливно-отливного объема при дыхании является побуждение пациента к легкой физической нагрузке, например ходьбе, если, конечно, позволяет его состояние.

Массажные движения в виде похлопываний выполняют, быстро и достаточно сильно постукивая грудную клетку сложенными в виде чашки кистями рук, что стимулирует кашлевый рефлекс и помогает вывести секрет из дыхательных путей. Обычно эта процедура хорошо переносится животными. Животным с бронхопневмонией нужно проводить такой массаж по 5–10 минут несколько раз в день, особенно если они не могут стоять и двигаться. В качестве альтернативы, которая сэкономит время, в клиниках с большим числом клиентов можно использовать вибромассаж грудной клетки, который также способствует устранению секрета. Для некоторых пациентов оказывается успешным постуральное дренирование. Для усиления гравитационного дренирования из бронхов животному, лежащему на боку, проводят чашеобразное постукивание. Но эти манипуляции могут усилить гипоксию, поэтому не могут быть назначены пациентам с нестабильным состоянием.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД ЗА ПАЦИЕНТАМИ С ТРАХЕОСТОМИЕЙ

Введение

Правильный уход за пациентами, перенесшими трахеостомию, имеет важное значение. Но для этого нужен определенный опыт, который можно получить только при практических занятиях по послеоперационному уходу за пациентами.

Основные принципы ухода за пациентами с трахеостомией примерно одинаковы. Различие заключается в лечении пациентов с временной и постоянной стомой.

Основные принципы

Всегда следует помнить, что любое усилие по замене естественных дыхательных путей на искусственные будет иметь несовершенный результат. В той или иной мере будет поврежден эпителий дыхательных путей, и всегда существует риск инфекции.

Увлажнение и согревание вдыхаемого воздуха

Искусственный нос. К сожалению, при использовании этого устройства для пациентов после трахеостомии всегда возникают проблемы. Во-первых, у ослабленных животных добавочное мертвое пространство сильно затрудняет дыхательную деятельность. Во-вторых, из-за большой длины трубки некоторые животные сгибают или закупоривают ее конец чаще, чем обычную трахеостомическую трубку, которая прикреплена к коже. И наконец,

при образовании большого количества слизи или гноя трубка носа часто закупоривается.

Вливание солевого раствора. Простым и недорогим способом увлажнения является вливание шприцем объемом 1 мл (без иглы) нескольких капель теплого и стерильного солевого раствора в трубку каждые 2–4 часа. Это достаточно приемлемый метод, но жидкость может вызвать кашлевый рефлекс.

Распыление. Если есть распылитель, то этот метод увлажнения близок к идеалу, потому что он не создает дополнительного мертвого пространства, а мелкие капли не вызывают кашлевый рефлекс. Животным с обильной секрецией после распыления жидкости нужно провести массаж грудной клетки (постукивающие движения) и/или аспирацию слизи.

Увлажнение комнаты. В стационаре без распылителя или в домашних условиях животное лучше разместить в маленькой комнате, например ванной с проточной теплой водой, которую пускают по 20 минут каждые 4 часа.

Минимизация инфицирования

Контаминация любой трахеостомической области неизбежна. Задачей персонала, ухаживающего за животным, является избежание вдыхания большого количества слизи и инородных тел, а также мониторинг за аспирацией и/или инфекцией. Также они должны оптимизировать рефлексы животного путем разжижения слизи, что достигается увлажнением дыхательных путей и правильной системной инфузионной терапией.

У животных после трахеостомии легко ежедневно собирать секрет через отверстие трубки и проводить цитологическое исследование слизи. Контаминация практически неизбежна, поэтому при любых подозрениях нужно отправлять образцы слизи на культуральные бактериальные исследования.

Проблемы, связанные с отверстием трубки

Профилактика окклюзии

При аккумуляции гноя или слизи может произойти окклюзия внутритрахеальной части трубки, если животное согнет шею таким образом, что внутренний конец упрется в трахеальную стенку, либо если собака согнет трубку. Также может произойти обструкция внешнего отверстия. У ослабленных пациентов наблюдается дефицит многих защитных рефлексов. Также животные с постоянной обструкцией дыхательных путей плохо воспринимают момент окклюзии трубки и ничего не делают, чтобы избавиться от нее. Выходом является правильное положение животного и постоянный мониторинг. Большинство пациентов со временем учатся менять положение при окклюзии трубки. Очень полезны различные следящие устройства, например пульсовый оксиметр или датчик углекислого газа, которые прикрепляют к трахеостомической трубке. В большинстве случаев окклюзии они издают тревожный сигнал.

Уменьшение вредного действия защитных механизмов

Парадоксально, но хорошая работа защитных механизмов дыхательных путей часто становится проблемой.

Нормальной защитной реакцией дыхательных путей на инородное тело или травму является увеличение слизистой продукции, кашель, тревожность и повышенные дыхательные усилия. Все эти реакции создают проблемы при установленной трахеостомической трубке, увеличивая воспаление и риск обструкции. В дополнение к мерам, описанным ранее – подогреву и увлажнению воздуха и противодействию инфекции, — для исключения провокации этих защитных реакций нужно свести к минимуму манипуляции с трубкой, а также аспирацию и попадание в нее инородного материала, животного же нужно держать в тепле. В отделении интенсивной терапии ветеринарного госпиталя при Пенсильванском университете мы аспирируем слизь относительно редко, предпочитая удалять секрецию другими способами (удаление и очищение трубки, массажные похлопывающие движения). Хотя аппарат для аспирации всегда должен быть под рукой (это может быть канюля, прикрепленная к стенке, или простая трубка для кормления), частое аспирирование травмирует трахею и создает большой дискомфорт. Также обильная слизь не может быть удалена одной аспирацией, для этого требуется удаление или перемещение всего трахеостомического устройства. Для удержания животного в спокойном состоянии с нормальной вентиляцией легких и без кашля нужно успокаивающее отношение персонала, поддержание такого угла наклона шеи, который исключал бы риск внутренней травмы и окклюзии. Такой подход лучше, чем применение седативных препаратов, потому что они увеличивают риск окклюзии. Однако для непослушных животных или при отсутствии индивидуального оборудования возможно применение седативных препаратов, таких как ацепромазин (Промас, *Fort Dodge*), 0,03–0,05 мг/кг в/м, п/к или в/в, или диазепам (Валиум, *Roche*), 0,5 мг/кг в/в. Если необходима продолжительная седация, за животным следует установить круглосуточный контроль.

Уход за раной

Область трахеостомии представляет собой простую и открытую рану. Хотя она обычно загрязняется, но заживает хорошо. Однако необходим ее осмотр 2 раза в день. О начале внутреннего трахеита или трахеального некроза будет свидетельствовать увеличение гнойных и кровянистых выделений и кашель. Для диагностики могут потребоваться смывы и аспираты для цитологии и бактериального посева и/или непосредственный осмотр через бронхоскоп.

Различные показания для временной и постоянной трахеостомии

Временная трахеостомия

Причины для проведения временной трахеостомии обычно крайне различны и продиктованы разным подходом к послеоперационному лечению. В простых случаях трахеостомическую трубку оставляют на месте после операции на дыхательных путях просто из предосторожности, а после выхода из наркоза ее удаляют. При обширной или хронической травме дыхательных путей нужен продолжительный период наблюдения и время на заживление раны. Трахеостомия для вентиляции является частью мер, направленных на спасение жизни пациента, поэтому ее оставляют, пока основные проблемы не будут

решены. Анамнез, включающий проблемы при хирургических операциях и анестезии, может изменить отношение к осложнениям, таким как аспирационная пневмония, и будет определять время удаления искусственных дыхательных путей.

Удаление трубки — простая процедура, если животное спокойное и находится в хорошем состоянии, у него отсутствует травма дыхательных путей, а трубка узкая. Вручную закрывают трубку, одновременно держа другую руку или расходомер углекислого газа около носовой или ротовой полости, чтобы быть уверенным, что поток воздуха входит в верхние дыхательные пути. Если есть поток воздуха и животное спокойно после 30-секундной окклюзии трубки, закройте отверстие и позвольте ему дышать через пространство вокруг трубки в течение нескольких минут. Если через 20–30 минут животное чувствует себя нормально, вы можете предложить ему корм или подвергнуть его легкой физической нагрузке, или просто удалить трубку, а затем наблюдать за ним в течение нескольких часов.

Если трубка заполняет все пространство дыхательных путей, например трубка с манжетой для вентиляции, то ее нельзя закупоривать. Врач должен удалить трубку и посмотреть на реакцию животного: оно должно быть активным и его, по возможности, следует сдерживать. В течение нескольких часов рядом должен быть кто-то из персонала для оказания возможной помощи. При этом необходимы постоянный контроль содержания газов в крови, чтобы быть уверенным, что животное нормально дышит без трубки. В течение первых часов после удаления трубки у животного следует отмечать симптомы дискомфорта, повышенных дыхательных усилий, стридора или гипоксии. Раннюю диагностику гипоксии обеспечивает пульсовый оксиметр. Следует наблюдать, как животное приспосабливается к различным положениям тела, ест и пьет или спит. Все эти состояния представляют риск окклюзии.

При сильных выделениях владельцу нужно обязательно показать, как осторожно удалять секрет марлевым тампоном, смоченным в воде или стерильном солевом растворе. Он должен получить подробные инструкции по наблюдению за усиливающимися кашлем, выделениями, шумами, местным дискомфортом, отеком, запахом и особенно затруднением дыхания. Купать животное нельзя до заживления раны. Швы обычно удаляют на заключительном осмотре через 7–10 дней после операции.

Владелец должен долгое время помнить, что трахеостомия сужает дыхательные пути во время заживления раны. Обычно это не является проблемой, потому что диаметр поперечного сечения трахеи намного больше, чем нужно для нормального дыхания. В особых случаях, после множественных операций на дыхательных путях, их врожденном сужении или обширной резекции, сужение дыхательных путей во время заживления может привести к клиническим симптомам, таким как стридор и быстрая утомляемость.

Постоянная трахеостомия

Постоянная трахеостомия требуется в различных ситуациях. Некоторыми примерами будут опухоли верхних дыхательных путей, для которых нужна широкая резекция, хроническая обструкция дыхательных путей, при-

водящая к ларингеальному коллапсу, или тяжелый коллапс трахеи.

В большинстве случаев уход за областью трахеостомии прост. Все ухаживающие люди должны четко осознавать хрупкость раны и не мешать заживлению между трахеей и кожей, следовательно, как можно реже и осторожнее манипулировать раной. Однако, в противоположность временной трахеостомии, целью постоянной процедуры является ускорение сквамозной эпителизации трахеи, так чтобы уменьшить проблемы, связанные с работой защитных механизмов, а именно продукцию слизи и кашель. Эпителизация занимает несколько дней, выступая реакцией на холодный и сухой воздух. Следовательно, подогрев и увлажнение вдыхаемого воздуха необходимы для сокращения периода эпителизации, а также чтобы предотвратить кашель и дискомфорт.

Риск внешней окклюзии постоянной области трахеостомии намного ниже, чем у временной. Однако обструкция воздушных путей может произойти из-за действий животного. Следовательно, все животные должны находиться под наблюдением сразу после выхода из наркоза, чтобы отметить их реакцию на новое отверстие. Большинство животных учатся принимать нужное положение в течение нескольких часов.

При выписке владелец должен четко осознавать, что у его животного открыт дополнительный доступ в дыхательные пути. Он должен получить точные и подробные инструкции по наблюдению за животным на предмет симптомов инфекции (выделения, усиление кашля), окклюзии (дистресс, стрidor, повышенные дыхательные усилия), а также специальные инструкции (например, животному не разрешается плавать, а купать его нужно очень осторожно). В идеале владелец должен начинать наблюдать и ухаживать за животным еще в стационаре, чтобы научиться всему, перед тем как его питомца отправят домой. При выписке с владельцем нужно обговорить все меры неотложной помощи в критической ситуации. Необходимы постоянный осторожный уход за раной и наблюдение, чтобы шерстный покров не закрыл отверстие. У некоторых пациентов количество секрета со временем уменьшается, поэтому через несколько месяцев уход становится минимальным.

Владелец должен помнить, что с постоянной трахеостомией сохраняется риск возникновения стеноза или аспирационной пневмонии. Некоторым пациентам нужны повторные операции для увеличения отверстия. Это происходит не всегда, но владелец должен понимать вероятность необходимости этих процедур.

Полипы дыхательных путей у кошек

Эрик Р. Поуп

ГЕОРГ М. КОНСТАНТИНЕСКУ

У кошек полипы дыхательных путей представляют собой клеточную массу неопухолевого происхождения, которая чаще всего возникает внутри барабанной полости или в слуховой трубе в месте ее соединения с барабанной полостью. Клинические симптомы связаны с разрастанием клеточной массы в носоглотку или в наружный слуховой проход, либо в обе области одновременно. Синонимами полипов дыхательных путей являются воспалительные полипы, носоглоточные полипы, глоточные полипы и полипы среднего уха. Появление воспалительных полипов чаще всего наблюдается у молодых кошек, но также встречается у кошек среднего и старого возраста. У кошек воспалительные полипы являются самым распространенным новообразованием наружного слухового прохода.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Анамнез обычно включает самую различную информацию в зависимости от локализации полипа или полипов. У кошек с носоглоточными образованиями, как правило, наблюдаются респираторные симптомы, а у кошек с полипами наружного слухового прохода в анамнезе присутствует наружный отит. У кошек с заболеваниями и носоглотки, и наружного слухового прохода обычно бывает поражено среднее ухо. Иногда развитие воспалительного

полипа протекает субклинически, и его находят случайно при общем осмотре или при эндотрахеальной интубации во время анестезии.

Ротоглоточные образования вызывают следующие клинические симптомы: хрипящее дыхание, выделения из носовой полости, чихание, изменение голоса, диспноэ и дисфагию. Выделения из носовой полости и развитие инфекционного процесса, связанные с ринитом и синуситом, могут возникнуть на фоне нарушения прохождения потока воздуха. Клиническими симптомами образований наружного слухового прохода являются оторрея (темно-коричневые церуминальные или гнойные выделения), трясение головой и новообразование в слуховом проходе. Могут присутствовать симптомы среднего или внутреннего отита: наклон головы, нистагм и нарушение равновесия.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

При осмотре ротовой полости могут быть обнаружены вентральное смещение мягкого неба и новообразования в глотке. Для тщательного осмотра носовой полости и носоглотки, а также для рентгенографии требуется общая анестезия. Воспалительный полип обычно выглядит как овальное образование на ножке, выступающее из слуховой трубы в носоглотку или из среднего уха в наружный

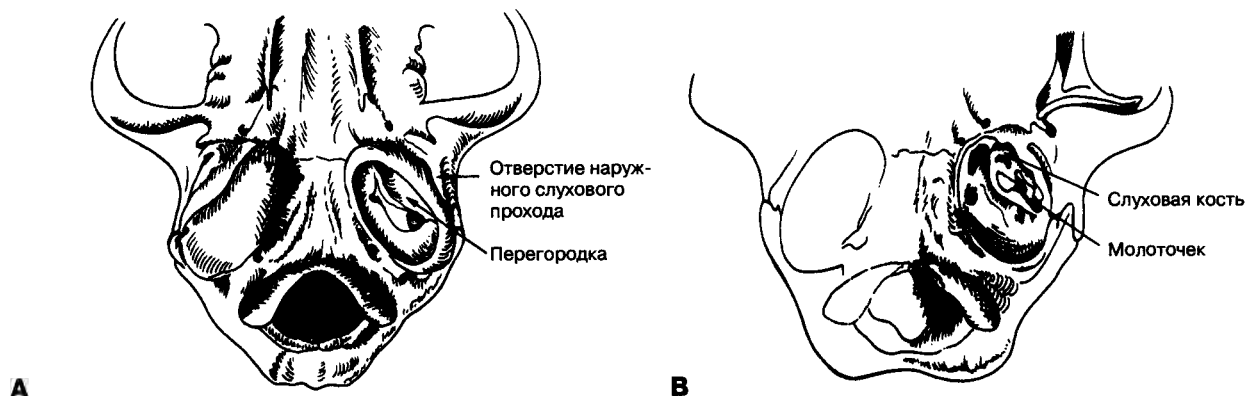


Рис. 1. А. Удаляют вентральную стенку барабанного пузыря, выделяя большую вентромедиальную часть пузыря. Нетронутая перегородка скрывает содержимое дорсолатеральной части. В. Удаляют поперечную перегородку, чтобы выделить содержимое дорсолатеральной части. Барабанная перепонка прикреплена к рукоятке молоточка. Большинство полипов растут рядом с открытием слуховой (евстахиевой) трубы в барабанную полость

слуховой проход, либо полип выступает и в носоглотку, и в слуховой проход. Следовательно, обе области должны быть осмотрены в любом случае. Если в слуховом проходе никаких образований не обнаружено, то нужно обследовать барабанную перепонку на предмет поражения среднего уха. В случае присутствия полипа в среднем ухе или в качестве последствия среднего отита барабанная перепонка будет покрасневшей или выбухающей в слуховой проход. При хорошем доступе мириготомия может позволить ограниченную визуализацию среднего уха и взятие материала для бактериального посева и теста на чувствительность к антибиотикам. Но такой подход невозможен для котят. Ротоглоточный полип лучше всего виден на латеральных рентгеновских снимках в виде затемнения мягкой ткани в глотке. В любом случае нужно провести рентгенологическое обследование и оценить барабанный пузырь. Обычными изменениями, видимыми на рентгеновских снимках, будут увеличение барабанного пузыря, изменения в структуре костей и повышение плотности мягких тканей в пузыре.

При обнаружении изменений на рентгеновских снимках в барабанном пузыре рекомендуется остеотомия пузыря вместе с удалением полипа для снижения вероятности рецидивов. Остеотомия пузыря выполняется первой для точной идентификации области присоединения полипа и полного его удаления. Затем простой тракцией удаляют образования в носоглотке и наружном слуховом проходе. Если нет симптомов поражения среднего уха или нет возможности провести остеотомию барабанного пузыря, то проводят удаление образования из носоглотки или наружного слухового прохода одной тракцией, что в дальнейшем приведет к рецидиву. Вероятность рецидива составляет 37% после одной тракции с авульсией, по сравнению с 2% после остеотомии барабанного пузыря.

У любой кошки с нарушением дыхательной деятельности могут быть осложнения во время наркоза. Автор рекомендует быстрый вводный наркоз, чтобы сразу начать интубацию. Оксигенация в течение 5–10 минут перед введением наркоза позволяет повысить безопасность всей процедуры в случае, когда есть сложности контро-

лирования дыхательной деятельности и возможна остановка дыхания. Воспалительный полип в носоглотке нужно удалять в начальный момент анестезии из-за риска обструкции дыхательных путей. Изменений стенки носоглотки, похожих на воспалительный полип, встречается немного, поэтому редко возникает необходимость в проведении инцизионной биопсии для гистологического исследования полипа.

Тракционная авульсия. Носоглотку осматривают путем ретракции мягкого неба ростровентрально с помощью крючка или за швы. После ретракции неба образование можно переместить из носоглотки в ротоглотку. Автор никогда не разрезал мягкое небо для получения доступа даже к билатерально расположенным образованиям. Он предпочитает захватывать полип или полипы как можно ближе к основанию при помощи прямоугольных щипцов Микера (или подобного инструмента), а затем проводит тракцию с последующей авульсией всего полипа от его прикрепления к слуховой трубе или среднему уху. С другой стороны, можно отрезать часть образования, но так, чтобы оставшуюся массу можно было захватить и отделить от ее прикрепления. Кровотечение обычно минимально, и его останавливают сжатием пальцами. Билатеральные расположенные образования удаляют подобным образом.

Полип в слуховом проходе удаляют путем захватывания щипцами и тракции, пока он не отсоединится от своего прикрепления. При плохом выделении полипа или невозможности захвата образования через слуховой проход можно провести латеральную резекцию слухового прохода.

Вентральная остеотомия барабанного пузыря. Вентральная остеотомия барабанного пузыря показана при рентгенографических свидетельствах поражения среднего уха, а также во всех случаях развития полипа в самом среднем ухе. Уже были опубликованы замечательные описания хирургической анатомии (Little and Lane, 1986) и операционных методов (Ader and Boothe, 1979).

Вентральную остеотомию барабанного пузыря выполняют, расположив кошку в дорсальном положении с вытянутой шеей и головой. У кошек большой и легко пальпируемый барабанный пузырь. Медиально к двубрюшной мышце (примерно посередине между срединной линией и вентральным краем нижней челюсти) на коже выполняют парамедиальный разрез. Центр разреза должен находиться посередине между угловым отростком нижней челюсти и крылом атланта. Разрез продолжают через подкожную ткань и платизму. Под тупым углом разрез продолжают между двубрюшной мышцей с латеральной стороны и шилоязычной и подъязычно-язычной мышцами с медиальной стороны. У латерального края подъязычно-язычной мышцы находят подъязычный нерв и язычную артерию и вытягивают их медиально. Для выделения барабанного пузыря используют ручной или самоудерживающийся ретрактор. Мягкие ткани, покрывающие барабанный пузырь, отделяют периостальным элеватором. Сверлом делают отверстие в барабанном пузыре. Для увеличения отверстия используют кусачки. Если присутствует экссудат, его пробу берут для культивирования и теста на чувствительность к антибиотикам.

Барабанный пузырь содержит поперечную перегородку, которая делит его на дорсо-латеральную и вентро-медиальную части (рис. 1). Вначале выполняют отверстие в вентро-медиальной части. На поверхности выступа (дорсо-медиальной стенке) этой части лежат симпатические нервы, которые легко повредить кюретажем. Затем следует удалить вентральную часть поперечной перегородки, чтобы осмотреть дорсо-вентральную часть барабанного пузыря, где чаще всего развиваются полипы. Перегородку удаляют так же, как внешнюю стенку. Эти кости очень тонкие и хрупкие, поэтому нужно быть осторожными, чтобы не повредить окружающие структуры. Отделяют полип от его прикрепления к стенке, а затем осторожно, но тщательно промывают барабанную полость стерильным солевым раствором. При подозрении на инфекцию устанавливают закрытый дренаж. После тщательного лаважа необходимость дренирования будет под вопросом. Дренаж устанавливают через отдельный разрез рядом с первичным разрезом. Первичный разрез закрывают послойно, как обычно. Удаление дренажа производят в зависимости от количества и характера экссудата.

Послеоперационный уход

В послеоперационный период требуется постоянный мониторинг, потому что могут возникнуть затруднения в

дыхательной деятельности из-за отека фарингеальных тканей. Активные манипуляции или травмы слизистой оболочки глотки могут привести к отеку. При отеке назначают кортикостероиды. Внутривенную инфузионную терапию продолжают и после того, как кошка восстановится после общей анестезии, пока она не сможет пить самостоятельно. Корм и воду предлагают уже в первый день после операции. Основываясь на результатах бактериального посева и теста на чувствительность к антибиотикам, назначают антибактериальные препараты. В эмпирических случаях назначают амоксициллин с клавулановой кислотой.

В качестве осложнения эксцизии воспалительного полипа у кошек часто наблюдают синдром Горнера. Он может наблюдаться даже после простой тракционной авульсии образований в ротоглотке или наружном слуховом проходе, но особенно часто синдром Горнера развивается после остеотомии барабанного пузыря. В большинстве случаев он исчезает через несколько недель или месяцев. Даже при постоянном синдроме Горнера редко наблюдаются функциональные нарушения. Сильный кюретаж барабанного пузыря может повредить круглое (улитковое) окно, овальное (преддверное) окно или преддверно-улитковый аппарат, что дает симптомы внутреннего отита. Повреждение улиткового аппарата невозможно клинически зафиксировать, если оно одностороннее. Повреждение преддверного аппарата приводит к наклону головы, нистагму и/или атаксии. После полного удаления воспалительного полипа прогноз будет благоприятным.

Литература

- Ader PL, Boothe HW: Ventral bulla osteotomy in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 6:757, 1979. A description of the surgical technique, including good pictures.
- Kapatkin AS, Matthiesen DT, Noone KE, et al: Results of surgery and long-term follow-up in 31 cats with nasopharyngeal polyps. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:387, 1990. A retrospective study that includes the results in cats treated by both traction avulsion and ventral bulla osteotomy.
- Little CJL, Lane JG: The surgical anatomy of the feline bulla tympanica. *J Small Anim Pract* 27:371, 1986. An excellent description of the surgical anatomy (including pictures) that stresses the anatomic landmarks and structures that should be avoided to minimize complications.
- Pope ER: Feline inflammatory polyps. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 10:87, 1995. A complete review of pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis for feline inflammatory polyps.

Лечение коллапса трахеи

Майкл Э. Гертидж

Ричард А.С. Уайт

Коллапсом трахеи называется синдром, характеризующийся уплощением трахеальных колец и вялостью дорсальной трахеальной оболочки. Этот синдром связан с клиническими симптомами – кашлем и диспноэ различной степени – и чаще всего наблюдается у собак декоративных и карликовых пород в среднем и старом возрасте. Вокруг причины этого нарушения идут споры, также нет согласия и в методах его лечения. Особое внимание должно быть сфокусировано на усовершенствовании методов хирургической реконструкции сжатой трахеи, но далеко не в каждом случае требуется хирургическое вмешательство. Целью будущих исследований должно стать достижение ясного понимания причины возникновения синдрома и роли вторичных факторов, с которых начинается симптоматическая стадия.

ЭТИОЛОГИЯ

Причина коллапса трахеи очень сложна, поэтому лучше рассматривать многофакторные причины этого нарушения, многие из которых еще не поняты. Для развития клинического состояния требуются как первичная аномалия хряща, которая и приводит к ослаблению трахеальных колец, так и вторичные факторы, которые способствуют прогрессированию нарушения до симптоматической стадии.

Первичным дефектом, ответственным за сильное ослабление трахеальных колец, считается уменьшение содержания гликопротеинов и гликозаминогликанов в гиалиновом хряще трахеальных колец. Это вместе с патологическими изменениями в матриксе вызывает снижение способности хряща удерживать воду и, следовательно, нарушает его жесткость (*Dallman et al., 1985*). Предрасполагающим фактором является врожденная аномалия матрикса. Эту концепцию поддерживают появление клинических симптомов у щенков некоторых пород и присутствие симптомов у собак задолго до среднего возраста, когда обычно развивается это заболевание. Есть мнение, что пораженные собаки уже рождаются с аномальной трахеей и, наоборот, у собак с нормальной трахеей редко развивается это нарушение.

Большинство декоративных и карликовых собак с анатомической тенденцией к коллапсу трахеи остаются бессимптомными всю жизнь, пока вторичные или побуждающие факторы не запустят развитие клинического синдрома. Этими стимулирующими факторами являются ожирение, недавняя эндотрахеальная интубация, респираторная инфекция, кардиомегалия, травма шеи и вдыхание раздражающих или аллергических веществ (рис. 1). Точное место обструкции верхних дыхательных путей в этиологии синдрома остается неясным. Паралич

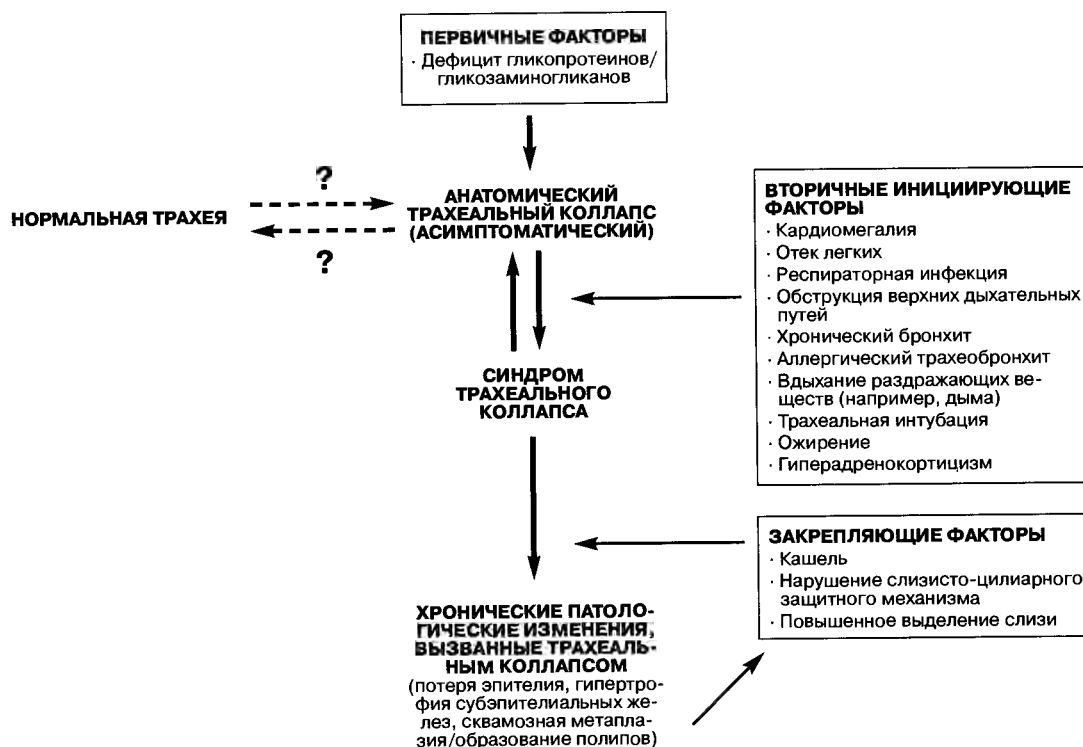


Рис. 1. Взаимоотношение факторов, вовлеченных в этиологию трахеального коллапса

и коллапс гортани у некоторых пораженных собак создают впечатление, что эти состояния могут предшествовать трахеальным изменениям. И наоборот, хроническая обструкция нижних дыхательных путей способствует развитию коллапса верхних дыхательных путей, но истинные взаимоотношения между двумя этими состояниями остаются неясными.

Динамические изменения во время коллапса трахеи могут затрагивать шейную или грудную область трахеи, либо включать полностью всю трахею. Чаще всего изменения наиболее сильны в шейно-грудном соединении. Коллапс шейного сегмента трахеи происходит при вдохе в результате снижения давления внутри трахеи, а коллапс грудной части трахеи обычно происходит во время выдоха или кашля в результате повышения внутригрудного давления. У тяжелобольных собак эти же изменения могут наблюдаться и дистальнее, в бронхах. В результате уплощения трахеальных колец дорсальная мембрана становится широкой, обвисшей и вялой. В таком состоянии дорсальная мембрана способна вызывать динамическую обструкцию дыхательных путей, когда она выпячивается в трахеальный просвет во время дыхательного цикла.

После появления клинических симптомов в развитии синдрома начинается цикл хронического воспаления трахеальной слизистой оболочки, что усиливает кашель и усугубляется им же. Персистирующее воспаление трахеальной слизистой оболочки приводит к потере эпителия, образованию фиброзной оболочки и сквамозной метаплазии с полипоидной пролиферацией в прогрессирующих случаях. При метапластических изменениях слизистой оболочки значительно снижается популяция ресничных клеток, а гиперпластические субэпителиальные железы выделяют повышенное количество густой слизи. Вследствие этого цилиарная функция как очищающий трахеобронхиальный механизм замещается кашлем. Когда эти состояния начинают проявляться симптомами, изменения в дорсальной оболочке и хрящах вызывают прогрессирование нарушения за пределы анатомической аномалии, однако этот момент очень трудно зафиксировать.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Трахеальный коллапс считается заболеванием декоративных и карликовых собак, и очень редко он наблюдается у собак средних и крупных пород. Наиболее предрасположенной породой являются йоркширские терьеры, предрасположенность также наблюдается у карликовых пуделей, чихуахуа и померанских шпицев. Типичным возрастом обращения к ветеринарному врачу является 6–7 лет, хотя при тщательном обследовании и опросе владельца выясняется, что симптомы появились за несколько лет до этого. Примерно у 25% собак симптомы появляются уже в 6 месяцев. Половой предрасположенности к синдрому не наблюдается.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Синдром коллапса трахеи характеризуется хроническим пароксизмальным кашлем, который усиливается при возбуждении, тревожном состоянии и натягивании поводка. Кашель обычно резкий, сухой и непродуктивный, его легко вызвать пальпацией трахеи. Часто, но не всегда кашель характеризуется как «гусиный гогот». У таких

собак других симптомов болезни не наблюдается, они способны выдерживать продолжительную физическую нагрузку без каких-либо клинических признаков. В более тяжелых случаях у собак наблюдаются тахипноэ различной степени выраженности и респираторные нарушения из-за сильной обструкции дыхательных путей. В прогрессирующих случаях были отмечены цианоз и синкопе. Тяжесть клинических симптомов не связана напрямую со степенью анатомических изменений, поэтому классификационная система степеней коллапса трахеи даст только ограниченную помощь в этом отношении.

На клиническом осмотре при аускультации шейного участка трахеи можно выявить турбулентность потока воздуха, а при аускультации грудной клетки — музыкальные и скрипящие шумы. Шумы в легких при коллапсе трахеи — в норме или усиленные, но в большинстве случаев бронховезикулярные шумы перекрывают трахеальные. У собак с коллапсом трахеи в спокойном состоянии частота сердечных сокращений обычно нормальная или замедленная с явной синусовой аритмией, а у собак с левожелудочковой недостаточностью синусовая аритмия часто отсутствует из-за повышенного симпатического тона, а частота сердечных сокращений повышена. При левожелудочковой недостаточности кашель обычно мягкий, влажный и продуктивный, однако увеличение левого предсердия вызывает компрессию левых бронхов, что имеет клинические симптомы, сходные с коллапсом трахеи. У некоторых собак коллапс трахеи вызывает легочную гипертензию, что приводит к вторичным шумам в сердце.

ДИАГНОСТИКА

Для точной диагностики синдрома коллапса трахеи нужны наличие персистирующего кашля, реакции на пальпацию трахеи и выявление внутритрахеальных изменений, желательно при эндоскопии. Динамическую дисфункцию трахеи можно выявить различными диагностическими методами, включая пальпацию, рентгенографию, ультразвуковое обследование или трахеоскопию.

Общий осмотр

Коллапс шейной части трахеи обычно быстро выявляют при тщательной пальпации. Тенденцию дорсальной мембраны выворачиваться в трахеальный просвет можно выявить при осторожном нажатии пальцами, когда трахея смещена латерально. У заболевших собак этот прием обычно провоцирует кашель.

Рентгенографическое исследование

Рентгенографию можно использовать для выявления динамического коллапса трахеи во время различных фаз дыхательного цикла. Наиболее удачными являются латеральная проекция входа в грудную клетку в момент вдоха и выдоха, тангенциальная ростокаудальная проекция входа в грудную клетку и флюороскопическая демонстрация движений дорсальной мембраны во время дыхательного цикла. На латеральной проекции во время вдоха наблюдается сужение просвета шейной части трахеи и его расширение при выдохе. Те же изменения видны на выдохе в грудной части трахеи. Эти динамические изменения, включая «трепетание» дорсальной мембраны, лучше всего наблюдать при помощи визуализационной

флюороскопии в реальном времени. В тяжелых случаях поперечное сечение трахеи при входе в грудную клетку может быть сужено до щели. Следует отметить, что рентгенография не способна продемонстрировать динамические изменения во всех случаях коллапса трахеи.

Ультразвуковая диагностика

Как и флюороскопия, ультразвуковое обследование помогает визуализировать динамические изменения в трахее в реальном времени. Преимуществами этого метода является его неинвазивность и безопасность, поэтому его можно применять и без седативных средств (*Rudolf et al., 1997*). Для визуализации гортани и трахеи требуется высокочастотный датчик. Датчик располагают вентрально поверх трахеи и каудально к перстневидному хрящу, шея находится в нейтральном положении. Получают поперечное изображение «воздушного окна» между перстневидным хрящом и первым трахеальным кольцом. С этой точки датчик перемещают в каудальном направлении, визуализируя трахеальное «воздушное окно» во время фаз дыхательного цикла и при сильно вытянутой шее. Для интерпретации результатов нужен опыт.

Эндоскопия

Трахеоскопию трахеального просвета считают «золотым стандартом» диагностики и используют уже для подтверждения диагноза. Трахеоскопию используют не только для подтверждения анатомических нарушений, но также и для демонстрации изменений дорсальной мембраны по всей ее длине. Вентродорсальные движения дорсальной мембраны во время дыхательного цикла можно увидеть даже у собак под небольшим наркозом. Для собак с сильной обструкцией проведение общей анестезии может быть рискованным, но это редко является проблемой.

Микробиологические и цитологические анализы

Трахеоскопию иногда используют для взятия образцов из дыхательных путей. Образцы отправляют на посев бактериальных культур и тест на чувствительность к антибиотикам, а цитологические исследования нужны для идентификации любых клеточных изменений, вызванных вдыханием аллергических и раздражающих веществ.

Другие тесты

Идентификация специфических аллергенов и раздражителей часто не имеет смысла, хотя на период обследования нужно исключить присутствие собаки в прокуренных помещениях, потому что табачный дым часто является инициирующей причиной.

ЛЕЧЕНИЕ

Для того чтобы справиться со сложной и многофакторной этиологией синдрома, ветеринарный врач должен предусмотреть несколько направлений лечения (*White and Williams, 1994*). Поскольку один анатомический коллапс не гарантирует появления симптомов, все усилия должны быть направлены на выявление и коррекцию вторичных причин. При идентификации инициирующих факторов для большинства пациентов оказывается успешным продолжительное медикаментозное лечение. Этот путь должен быть пройден до конца, прежде чем бу-

дет рассмотрена необходимость хирургического вмешательства.

Острые случаи

Острую респираторную недостаточность у собак следует рассматривать как критическую ситуацию, требующую неотложной помощи, все диагностические процедуры должны быть проведены позднее, после того как состояние животного стабилизируется. Для минимизации нарушения собаке вводят седативный препарат ацепромазин (*Промас, Fort Dodge*) в дозе 0,02–0,2 мг/кг в/в, в/м или п/к. Лучшим средством восстановления кислородного баланса у животного является подача кислорода через маску, потому что продолжительная назальная интубация сильно беспокоит животное. В качестве временной меры авторы предпочитают трахеостомическую интубацию перевозбужденных собак с сильной обструкцией и тяжелыми последующими осложнениями. У некоторых собак тахипноэ может спровоцировать подъем температуры, который усиливает диспноэ. Поэтому собаку нужно держать в прохладной комнате или обложить грелками со льдом. Собакам с отеком гортани или воспалением трахеи помогает разовая доза быстродействующих глюкокортикоидов (дексаметазон (*Азиум, Schering-Plough*) однократно 1 мг/кг в/в). Для устранения легкого кашля используют опиоидные агонисты-антагонисты, вызывающие небольшое подавление дыхательной деятельности (буторфанол (*Торбутол, Fort Dodge*) в дозе 0,05–0,11 мг/кг каждые 6–12 часов в/в, в/м или п/к или бупренорфин (*Бупренекс, Reckitt and Colman*) в дозе 0,01–0,02 мг/кг каждые 12 часов в/м).

Лечение вторичных инициирующих причин

Снижение веса. У большинства собак с коллапсом трахеи наблюдается ожирение; внутригрудные жировые отложения у таких животных уменьшают полезное движение грудных стенок и нарушают дыхательную деятельность. Всем животным с ожирением нужно как можно быстрее снизить вес, в некоторых случаях клиническая реакция будет очень сильной. Суточное потребление калорий должно составлять 60% от потребностей собаки, рассчитанных по ее весу, и основано на низкокалорийной диете с большим содержанием клетчатки. Ограничение физической нагрузки может затормозить снижение веса. Ветеринар должен следить за прогрессом и усилиями владельца по выполнению этого режима.

Застойная сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность с отеком легких может инициировать и усилить клинические симптомы коллапса трахеи путем повышения объема трахеобронхиальной секреции. Также кашель может вызывать сдавливание левого бронхиального ствола увеличенным левым предсердием. Снижение преднагрузки и назначение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента уменьшает отек легких. Применение дигиталиса тоже может быть эффективным для подавления кашля, связанного с застойной сердечной недостаточностью.

Вдыхание раздражающих веществ. Есть прямые доказательства того, что у некоторых собак инициирующим фактором коллапса трахеи было вдыхание раздра-

жающих веществ и аллергенов. Необходимо сразу избавить собаку от вдыхания табачного дыма, хотя это не всегда просто. Распознавание и исключение других аллергенов также будет полезно для некоторых собак.

Респираторная инфекция. Инфекции нижней части дыхательного тракта следует лечить соответствующими антибиотиками, их выбор основан на результатах посева бактериальных культур, полученных из бронхоальвеолярных смывов. Лечение следует продолжать как минимум, 14 дней, а в некоторых случаях намного дольше для контроля глубоко локализованной хронической инфекции.

Ошейники. Следует исключить использование тугих ошейников, особенно удавок, потому что повторяющееся внешнее давление на трахею раздражает ее слизистую оболочку и вызывает кашель. Альтернативой будет шлейка, но ее использование также влечет некоторый риск.

Лечение животных с кашлем

Противокашлевые препараты. Препараты-супрессоры кашля рекомендуются для уменьшения хронического раздражения или повреждения трахеального эпителия, вызванного коллапсом дорсальной оболочки, и для снижения усилий легких, вызванных хроническим кашлем. Применяют различные препараты, но авторы с большим успехом использовали ко-фенотроп* (Ломотил, *Searle*), который содержит дифеноксилат гидрохлорид и атропин. Дифеноксилат действует как наркотический противокашлевый агент, а атропин уменьшает объем слизи, выделяемой в нижней части дыхательных путей, и действует как антимускариновый бронходилататор. Мы рекомендуем следующую дозировку ко-фенотропа – 0,2–0,5 мг дифеноксилата/кг п/о каждые 12 часов; препарат в этой дозе можно принимать продолжительное время до исчезновения клинических симптомов. В некоторых случаях может возникнуть констипация, но этого избегают, добавляя в корм размягчители каловых масс. Используют и другие наркотические противокашлевые препараты – гидрокодон (Руссиган, *Daniels Pharmaceuticals*) (0,22 мг/кг перорально каждые 6–12 часов), кодеина фосфат (Бронлекс, *Procter and Gamble Pharmaceuticals*) (0,5–2,0 мг/кг п/о каждые 12 часов) или буторфанол (Торбутол, *Fort Dodge*) (0,5–1,0 мг/кг п/о каждые 6–12 часов), но они редко бывают так эффективны, как ко-фенотроп.

Глюкокортикоиды. Для лечения коллапса трахеи глюкокортикоиды нужно применять с разумной осторожностью. Они успешно снимают ларингеальное, бронхиальное и трахеальное воспаление, но их можно использовать только непродолжительное время, потому что их постоянное применение усиливает бактериальную инфекцию, стимулирует тахипноэ или вызывает ятрогенный гиперандренокортицизм. Глюкокортикоиды также способствуют увеличению веса и могут затруднить последующие усилия по его снижению. Преднизолон (Преднистаб, *Vedco*) вна-

чале используют в дозировке 0,5 мг/кг п/о каждые 12 часов. Поскольку максимальный эффект достигается на 7–10-й день, то после этого периода дозировку уменьшают и его применение прекращают.

Бронходилататоры. Использование бронходилататоров в лечении коллапса трахеи оспаривается многими авторами. Аргументами в пользу их применения будет их дилатирующее действие на легкие, что снижает внутригрудное давление во время выдоха, — следовательно, в этот момент уменьшается и сужение трахеи. Особенно большое значение это имеет для животных с сопутствующими заболеваниями малых дыхательных путей, имеющих повышенное внутригрудное давление при выдохе или с сильной тенденцией к коллапсу трахеи. Хорошей бронходилатации можно достичь применением метилксантиновых бронходилататоров (теофиллина) — они улучшают слизистоцилиарное очищение и снимают усталость диафрагмы у собак с коллапсом трахеи. Основными препаратами являются теофиллин (Теодур, *Key Pharmaceuticals*) в дозе 20 мг/кг перорально каждые 12 часов и теофиллин этилендиамин (Аминофиллин, *Roxane and Alparma*) в дозе 8–10 мг/кг перорально каждые 8 часов.

Для бронходилатации также используют бета-агонисты. Для собак рекомендуются тербуталин (Бретин, *Ciba Gineva*) 1,25–5 мг на собаку перорально каждые 8–12 часов и албутерол (Провентил, *Schering*; Вентолин, *Glaxo-Wellcome*) 50 мкг/кг перорально каждые 8 часов. Симптомами передозировки бета-агонистов являются гипотензия и тахикардия, — следовательно, нужно осторожно назначать эти препараты собакам с застойной сердечной недостаточностью.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение назначают собакам с персистированием клинических симптомов, несмотря на усиленное медикаментозное лечение и попытки исключить все иницирующие факторы. Кандидатов на оперативную перестройку трахеи следует отбирать очень осторожно, у них не должно быть других осложнений, включая застойную сердечную недостаточность и коллапс нижних дыхательных путей, потому что им не пойдет на пользу хирургическое вмешательство.

Для лечения коллапса трахеи описано множество хирургических методов. Основные процедуры, такие как хондротомия трахеальных колец, пликация дорсальной мембраны, поддержка сетчатым и внутрипросветным протезами, имели малый успех и не нашли широкого практического применения. В настоящее время наиболее предпочтительным методом хирургического лечения коллапса трахеи является наложение внешнего поддерживающего протеза, кольцевого (*Hobson, 1976*) или спирального (*Fingland et al., 1986*), который изготавливают из полипропилена. Многие авторы настаивают на хирургической реконструкции шейного, а при поражении и грудного сегмента трахеи не имеет смысла, потому что связано с высокой смертностью. С имплантацией поддерживающих трахеальных протезов связано большое количество осложнений, включая отторжение имплантата, инфекции, паралич гортани и некроз трахеи. Изоляция крове-

* ко-фенотроп не имеет широкого применения в США как противокашлевый препарат, в настоящее время не опубликовано клинических данных о его эффективности и безопасности. Потенциальное неблагоприятное действие атропина на вязкость слизи в дыхательных путях требует его дальнейшего исследования.

носовой сети трахеи при установке протеза приводит к ее нарушению, а затем и некрозу трахеи (Kirby et al., 1991). Однако образование латеральных ножек сосудистой сети с одной стороны трахеи позволяет сохранить кровоснабжение и избежать ишемических осложнений (Coyne et al., 1993). Латерализация черпаловидного хряща во время хирургической реконструкции трахеи может улучшить результаты операции (White, 1995). Прогноз для старых собак (старше 6 лет на момент операции) намного хуже, чем для молодых, даже если у последних степень коллапса трахеи по результатам трахеоскопии намного выше (Buback et al., 1996). Как уже было сказано выше, степень коллапса трахеи не имеет прогностического значения.

Литература

- Buback JL, Boothe HW, Hobson P: Surgical treatment of tracheal collapse in dogs: 90 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc* 208:380, 1996. *Retrospective survey of cases designed to determine factors associated with long-term outcome in dogs with tracheal collapse and extraluminal polypropylene C-shaped stents.*
- Coyne BE, Fingland RB, Kennedy GA, et al: Clinical and pathologic effects of a modified technique for application of spiral prostheses to the cervical trachea of dogs. *Vet Surg* 22:269, 1993. *This article discusses an experimental study demonstrating how the tracheal blood supply can be preserved during spiral prosthesis reconstruction.*
- Dallman MJ, McClure RC, Brown EM: Normal and collapsed trachea in the dog: Scanning electron microscopy study. *Am J Vet Res* 46:2110, 1985. *The changes in tracheal cartilage between normal and affected dogs are discussed.*
- Fingland RB, DeHoff WD, Birchard SJ: Surgical management of cervical and thoracic tracheal collapse in dogs using extraluminal spiral prostheses: Results in seven cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 23:173, 1986. *The technique for tracheal reconstruction using spiral prostheses is described.*
- Hobson HP: Total ring prosthesis for the surgical correction of collapsed trachea. *J Am Anim Hosp Assoc* 12:822, 1976. *The original technique for ring prosthetic reconstruction of the trachea is described.*
- Kirby BM, Bjorling DE, Rankin JHG, et al: The effects of surgical isolation and application of polypropylene spiral prostheses on tracheal blood flow. *Vet Surg* 20:49, 1991. *This article describes an experimental study showing that complete isolation of the tracheal blood supply during prosthetic reconstruction risks ischemic necrosis.*
- Rudolf H, Heritage ME, White RAS: The use of ultrasonography in the diagnosis of tracheal collapse. *J Small Anim Pract* 38:513, 1997. *The technique for ultrasonographic examination of the trachea, comparing normal and affected dogs, is described.*
- White RAS, Williams JM: Tracheal collapse in the dog—is there really a role for surgery? A retrospective study of 100 cases. *J Small Anim Pract* 35:191, 1994. *This retrospective study of 100 dogs with tracheal collapse showed that medical management resulted in long-term resolution of signs in 71% of cases.*
- White RN: Unilateral arytenoid lateralisation and extraluminal polypropylene ring prostheses for correction of tracheal collapse in the dog. *J Small Anim Pract* 36:151, 1995. *This retrospective study of 25 cases suggests that laryngeal dysfunction may influence prognosis after ring prosthetic reconstruction.*

Хронический бронхит у собак

ЛИНЕЛЛ ДЖОНСОН

Хронический бронхит характеризуется воспалением проводящих воздушных путей, что приводит к хроническому кашлю, причину которого выявить невозможно. У людей хронический бронхит очень часто обусловлен курением, которое сильно снижает способность трахеобронхиального дерева хозяина очищаться от микроорганизмов, увеличивает объем и вязкость слизи, снижает цилиарную функцию и изменяет иммунные реакции. Обострение болезни часто связано с инфекцией *Haemophilus influenzae*, пневмококковыми микроорганизмами или *Mycoplasma* (Ball, 1995; Murphy and Sethi, 1992). Широкомасштабные эпидемиологические исследования не исключили для собак факторов риска, связанных с окружающей обстановкой, в развитии хронического бронхита. Загрязненная окружающая среда и вдыхание раздражающих веществ частично обуславливают для собак индукцию воспалительных заболеваний дыхательных путей, но роль бактериальной инфекции в генерации и обострении хронического бронхита у собак пока не установлена. До проведения дальнейших исследований лечение собак должно быть основано на всей клинической информации о данном животном.

Хроническое воспаление дыхательных путей индуцирует нейтрофильную инфильтрацию бронхиальной слизистой оболочки с выделением протеазы, эластазы и продуктов окисления. Повреждения слизистой оболочки восстанавливаются путем пролиферации эпителия и гиперплазии окружающих тканей. Повторяющиеся повреждения приводят к порочному циклу повреждений и восстановления дыхательных путей. Эти изменения вызывают аккумуляцию слизи внутри дыхательных путей, которая мешает потоку воздуха и вызывает клинические симптомы кашля и быстрой утомляемости. При гистологическом исследовании хронический бронхит характеризуется гипертрофией и гиперплазией слизистых желез и бокаловидных клеток, гипертрофией гладких мышц, фиброзом собственной пластинки серозной оболочки и эрозией эпителия со сквамозной метаплазией. Характер этих нарушений и обуславливает хроническое течение болезни. При постановке диагноза хронического бронхита следует помнить, что лечение направлено только на контроль клинических симптомов, само же заболевание неизлечимо.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Хронический бронхит определяется по ежедневному кашлю без видимой причины в течение по крайней мере 2 месяцев в году. В основном кашель сухой и резкий, но может быть влажным и продуктивным при производстве большого количества секрета, а у собак с коллапсом трахеи этот симптом может затенять кашель, называемый «гусиным гоготом». Часто собака кашляет уже несколько лет, прежде чем ее приведут к ветеринарному врачу по причине острого ухудшения симптомов. Обострение хронического бронхита связано с прогрессированием воспалительной болезни легких или с легочной инфекцией.

Хронический бронхит считается классическим заболеванием собак и часто диагностируется у пуделей, терьеров и такс. Однако по этой причине не следует обходить вниманием крупных собак. Обычно хронический бронхит наблюдается у собак среднего и старого возраста, но бывает и очень раннее начало болезни – в 3–4 года.

При общем осмотре собака выглядит здоровой, но часто с избыточным весом. Чаще всего отмечают грубые, диффузные и крепитирующие хрипы, которые жестче и громче, чем при отеке легких или пневмонии. В спокойном состоянии легочные шумы могут быть нормальными, но при аускультации слышны послекашлевые потрескивания и хрипы. Обычно присутствует трахеальная чувствительность из-за неспецифического воспаления дыхательных путей. Сопутствующий коллапс трахеи выявляют по кашлю в виде «гусиного гогота» или по крепитирующим шумам, которые слышны внутри грудной клетки, когда дыхательные пути сжимаются на выдохе. У собак с тяжелым бронхитом будет продолжительный выдох с экспираторным толчком, в анамнезе таких животных обычно есть упоминания о цианозе или коллапсе.

ДИАГНОСТИКА

При диагностике хронического бронхита используют метод исключений. Продолжительный кашель в анамнезе собак предполагает хронический бронхит, однако пневмония, застойная сердечная недостаточность, коллапс трахеи и легочные новообразования могут давать те же симптомы. Следовательно, диагностика должна быть основана на анамнезе, клинических симптомах, результатах рентгенографического исследования грудной клетки и анализа образцов слизи. Клинико-патологические аномалии обычно отсутствуют.

Рентгенографическое исследование грудной клетки является важной частью диагностики, оно служит как для подтверждения вероятности хронического бронхита, так и для исключения других заболеваний. У собак с хроническим бронхитом находят классическое усиление интерстициальной и околобронхиальной инфильтрации. Стенка окончания бронхов на продольном разрезе (вид «трамвайных рельсов») утолщена воспалительным процессом. Повышенная линейность не должна рассматриваться как «возрастное изменение», потому что аномалии, видимые на рентгеновских снимках, скорее всего, отражают патологию легких. По мнению автора, у собак с хроническим бронхитом достаточно часто рентгеновские снимки грудной клетки бывают в норме, что вовсе не исключает болезни. Присутствие альвеолярной инфильтрации предполагает сопутствующую пневмонию или отек легких.

Для четкой характеристики инфильтрации в воздушных путях и исключения инфекционной причины кашля рекомендуют взятие образцов из воздушных путей путем транстрахеального смыва или бронхоскопии. Бронхоскопия особенно полезна, когда нет рентгенографических доказательств бронхита. У собак с хроническим бронхитом выявляется эритематозная и огрубевшая поверхность дыхательных путей, у большинства увеличена их слизистая выстилка. У животных с застарелым бронхитом в просвете бронхов видны узелки.

С цитологической точки зрения хронический бронхит характеризуется преобладанием недегенеративных нейтрофилов. Присутствие нейтрофилов не подтверждает септический процесс, а инфекцию показывают токсические нейтрофилы и межклеточные бактерии. У небольшой части животных в бронхиальных смывах преобладают эозинофилы. Это может показывать системную гиперчувствительность (например, к желудочно-кишечным паразитам или эктопаразитарную инвазию) или предполагает аллергическую причину болезни. С другой стороны, преобладание эозинофилов в жидкостях дыхательных путей может показывать одну из стадий болезни. У людей преобладание эозинофилов в бронхиальных смывах говорит об обострении болезни, если, конечно, в качестве причины воспаления исключены вдыхаемые раздражители, вирусная и *Mycoplasma* инфекция (Saetta et al., 1994). При хроническом бронхите у собак остается невыясненной роль эозинофильных инфильтратов. Во многих образцах присутствует большое количество слизи, также отмечают спирали Куршманна (бронхиальные цилиндры слизи дыхательных путей). При цитологических исследованиях также могут встречаться эпителиальные клетки и сквамозная метаплазия.

Присутствие гнойного воспаления побуждает приписать клиническое заболевание к инфекционному состоянию, но, по мнению автора, бактериальная инфекция не является проблемой для собак с хроническим бронхитом. Трахея и большие дыхательные пути собак не стерильны, поэтому в трахеальных и бронхоальвеолярных смывах даже при тщательной обработке можно найти комменсальные бактерии и оральную микрофлору. Поэтому трудно определить, колонизированы и инфицированы ли дыхательные пути или же они просто контаминированы, та же дилемма возникает и при обследовании людей с хроническим бронхитом (Ball, 1995; Murphy and Sethi, 1992). У животных, прежде находящихся в стабильном состоянии, при резком обострении бронхита может развиваться и истинная бактериальная инфекция. Собаки с хроническим бронхитом могут вдохнуть оральные бактерии во время кашля или одышки. Эти бактерии закрепляются в слизистой оболочке нижней части дыхательных путей и могут превысить возможности защитных механизмов из-за нарушенного состояния дыхательных путей и вызвать инфекционное заболевание. В этом случае на цитологических мазках видно септическое гнойное воспаление. Затрудненный рост единичных видов бактерий или атипичная резистентность могут подтвердить диагноз бронхиальной инфекции.

В стационарных условиях можно выполнить дополнительные анализы, чтобы оценить увеличение количества газов в крови и нарушения потока воздуха в дыхательных путях. Анализ количества газа в артериальной крови

обычно показывает только легкую или среднюю гипоксемию. Гиперкарбия не регистрируется до последней стадии болезни, когда развивается сильная недостаточность дыхательной деятельности. Можно провести ядерное сканирование легких, которое может выявить пятна дефицита вентиляции (*Padrid et al., 1990*). У людей часто используют определение петли поток–объем для оценки снижения воздушного потока. У собак под наркозом можно оценить тидальную петлю поток–объем, которая также будет показывать снижение выдыхаемого потока. Но эти тесты не имеют широкого применения.

ЛЕЧЕНИЕ

Противовоспалительные препараты

Клинические симптомы хронического бронхита связаны с воспалением дыхательных путей, поэтому для большинства животных успешным в снятии этих симптомов оказывается назначение глюкокортикоидов. Перед началом противовоспалительной терапии глюкокортикоидами обязательно нужно исключить инфекционные и сопутствующие заболевания, такие как тяжелые болезни зубов или застойную сердечную недостаточность.

Дозировка глюкокортикоидов определяется в каждом конкретном случае в зависимости от тяжести клинических симптомов, продолжительности болезни и общего состояния здоровья. Для собак с неосложненным бронхитом в основном безопасными и эффективными оказываются стероиды короткого действия – преднизон и преднизолон. Для ремиссии клинических симптомов на ранних стадиях болезни собакам назначают глюкокортикоиды в дозе 0,5–1,0 мг/кг каждые 12 часов в течение 5–7 дней. После окончания этого периода каждые последующие 5–7 дней дозу сокращают наполовину, и если возможно, препараты дают через день для нормализации работы оси гипотиз–надпочечники. В хронических случаях применяют продолжительное лечение (2–3 месяца), хотя возможны и более короткие курсы. При обострении болезни на ранних стадиях заболевания приходится возвращаться к высоким дозам глюкокортикоидов для контроля клинических симптомов. Альтернативно можно добавить противокашлевые агенты и бронходилататоры (см. далее). Продолжительное лечение глюкокортикоидами, такими как дексаметазон, триамцинолон и метилпреднизолона ацетат, не имеет сколько-нибудь значительного преимущества перед преднизолоном, но связано с более серьезными нарушениями оси гипотиз–надпочечники. Автор не использовал цитотоксические препараты для лечения хронического бронхита.

Для некоторых пациентов с хроническим бронхитом оказываются эффективными антигистаминные препараты, однако они могут обезвоживать слизистый слой, вызывая сгущение слизи и блокаду воздушных путей. По опыту автора, реакция на антигистаминные препараты крайне различна, поэтому нужно сделать множество проб, прежде чем добиться успеха у конкретного пациента. Ингаляция противовоспалительных препаратов и стабилизаторов тучных клеток широко используется для лечения хронического бронхита у людей с обструкцией воздушного потока. Но лекарственные аэрозоли не нашли такого же использования для собак по причине большой толщины слизистой оболочки в дыхательных путях последних и трудности в проникновении препара-

тов. Последние исследования показали, что лейкотриены, вещество Р и адгезионные молекулы играют важную роль в индукции и поддержании воспалительных легочных заболеваний у людей. Новые научные разработки должны быть направлены против этих медиаторов воспаления, а их результаты могут оказаться полезными и для животных.

Бронходилататоры

Роль бронхоконстрикции в развитии хронического бронхита у собак пока не ясна. При опытах по экспериментальной индукции воспаления легких *Bordetella bronchiseptica* было показано, что основная резистентность легких повышалась, однако реакция дыхательных путей, оцениваемая по выбросу гистамина, оставалась неизменной (*Cormier et al., 1993*). Основное повышение резистентности относится скорее к присутствию продуктов воспаления и отеку слизистой оболочки, чем к гиперактивности дыхательных путей. Определенная категория людей с хроническим бронхитом страдает от ограничения воздушного потока, отсюда можно сделать вывод, что и у некоторых собак также есть ограничения выдыхаемого потока воздуха. Бронходилататоры часто помогают снимать клинические симптомы у собак с бронхитом или позволяют снижать дозы глюкокортикоидов. По-видимому, и производные метилксантина, и бета-агонисты при воспалениях легких действуют синергически с глюкокортикоидами. Бронходилататоры обладают и другими полезными качествами – они улучшают перфузию легких, усиливают работу сердца, снижают диспноэ и стимулируют слизисто-цилиарный клиренс. Для собак с недостаточной реакцией на глюкокортикоиды применяют 2-недельный пробный курс бронходилататоров.

В ветеринарной медицине используют два основных класса бронходилататоров – производные метилксантина и бета-агонисты. Метилксантиновые препараты в основном действуют через ингибирование фосфодиэстеразы, что вызывает релаксацию гладких мышц из-за накопления циклического аденозинмонофосфата. Последние исследования позволили предположить, что клиническое действие метилксантинов является результатом аденозинового антагонизма. Теофиллиновые продукты продолжительного действия [ТеоДур в таблетках (*Key Pharmaceuticals*)], 20 мг/кг п/о каждые 12 часов; Сло-Бид гирокапс (*Rhone-Poulenc Rorer*), 20–25 мг/кг п/о каждые 12 часов) способны достигать у собак терапевтической концентрации в плазме крови 10–20 мкг/мл. Хотя для людей в равной степени оказались эффективными различные продукты теофиллина, в этом направлении еще не было проведено ветеринарных исследований. Поэтому при назначении бронходилататоров не следует применять теофиллиновые продукты других поколений. Однако, в случае, если у собаки хорошая реакция на ТеоДур в таблетках и Сло-Бид гирокапс, но цена их оказывается слишком высокой для владельца, можно перейти на другие теофиллиновые продукты.

Побочные эффекты метилксантинов также, скорее всего, относятся к аденозиновному антагонизму, и проявляются желудочно-кишечными нарушениями, тахикардией и повышенным возбуждением. Очень важен индивидуальный подход к дозированию препаратов, поскольку в каждом отдельном случае побочные эффекты связа-

ны с различными дозами препаратов. На метаболизм теофиллина влияет большое количество факторов: содержание клетчатки в корме, задымленность окружающей среды, застойная сердечная недостаточность и использование других препаратов. Для снижения побочных эффектов автор советует начинать лечение с половины рекомендуемой дозы (10 мг/кг каждые 12 часов) в течение первой недели. Если клинические симптомы снижаются и собака чувствует себя нормально, то дозу можно повысить.

Бета₂-агонисты, такие как тербуталин и альбутерол, успешно используют для собак с хроническим бронхитом. Тербуталин выпускают многие фармацевтические фирмы. Небольшим собакам назначают по 0,625–1,25 мг перорально каждые 12 часов, средним – по 1,25–2,5 мг перорально каждые 12 часов, а крупным собакам – 2,5–5 мг перорально каждые 12 часов. Проведенное исследование показало, что альбутерол (50 мкг/кг перорально каждые 8 часов) эффективно снимал кашель у половины собак с хроническим бронхитом (Padrid et al., 1990). Интересно, что бронходилататоры также снижают легочную инфильтрацию. Как и метилксантины, бета-агонисты могут давать перевозбуждение и тремор в начале лечения, но животные быстро адаптируются к этим препаратам.

Антихолинергические препараты наиболее часто назначают людям для бронходилатации. Это сильные бронходилататоры практически без побочных эффектов, потому что их назначают только путем ингаляции. Последнее является ограничением в их использовании для животных.

Противокашлевые препараты

Кашлевый рефлекс играет важную роль для животных с хроническим бронхитом, потому что благодаря ему дыхательные пути очищаются от вязкой слизи. Несмотря на то, что у людей с хроническим бронхитом снижен слизисто-цилиарный клиренс, из-за кашля постоянное удаление слизи из дыхательных путей у них происходит намного чаще, чем у здоровых людей. Поэтому подавление этого рефлекса перед началом воспаления окажет неблагоприятный эффект по причине задержки слизи в дыхательных путях. Продолжительный контакт между медиаторами воспаления в слизи и эпителиальными клетками закрепляет воспаление дыхательных путей. Когда же клинические симптомы свидетельствуют о снятии воспаления, тогда желательно подавить кашель, чтобы не повреждать дыхательные пути и не вызывать синкопе. Для некоторых животных оказываются эффективными патентованные декстрометорфан-содержащие препараты. Для усиленного подавления сухого кашля необходимы наркотические препараты. Автор предпочитает гидрокодон [Туссигон (Daniels Pharmaceuticals)], 0,22 мг/кг п/о каждые 6–12 часов, и буторфанол [Торбутол (Fort Dodge)], 0,05–1,0 мг/кг п/о каждые 6–12 часов. Эти препараты следует давать с перерывами из-за их седативного эффекта. Некоторым животным, особенно с коллапсом трахеи, требуется продолжительное лечение.

Антибиотики

Соответствующие антибиотики назначают после установления вида инфекции с помощью бактериологического посева и цитологических анализов. Для людей исполь-

зование антибиотиков ограничивается острым периодом болезни, их обычно прописывают пациентам, страдающим рецидивами (более 4 раз в год) (Ball et al., 1995). Модификаторы биологических реакций (оральные и аэрозольные экстракты бактерий) применяются в хронических случаях при частых обострениях для усиления естественного иммунитета к бактериям и уменьшения воспаления внутри легких (Lusuardi et al., 1993).

Насколько возможно, выбор антибиотиков должен быть основан на результатах культуральных исследований и теста на чувствительность к антибиотикам. Нужно использовать препараты широкого спектра действия против всех видов бактерий, обычно обнаруживаемых в легких (*Bordetella*, *Pasteurella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и различных грамотрицательных бактерий). Для облегчения проникновения в дыхательные пути антибиотики должны быть липофильными и желательнее без особых побочных эффектов. Автор предпочитает хлорамфеникол (50 мг/кг перорально каждые 8 часов), доксициклин (2,5–5 мг/кг перорально каждые 12 часов) или энрофлоксацин [Байтрил (Bayer)] (2,5–5 мг/кг перорально каждые 12 часов). Энрофлоксацин подавляет метаболизм теофиллина, поэтому параллельное использование двух этих препаратов приводит к образованию токсической концентрации теофиллина в плазме крови (Intorre et al., 1995). При лечении энрофлоксацином сопутствующей инфекции нужно снизить дозу теофиллина по крайней мере на 30%. Продолжительность лечения зависит от присутствия пневмонии или подозрения на бронхиальную колонизацию и инфекцию. Для лечения истинной пневмонии требуется курс лечения антибиотиками продолжительностью 3–6 недель, а для лечения бронхиальной колонизации достаточно 5–10 дней.

У пациентов с бронхоэктазами инфекция играет главную роль в развитии болезни, поэтому им показано продолжительное лечение антибиотиками. Бронхоэктазом называют дилатацию нижней части дыхательных путей с нагноением. Это может быть следствием бесконтрольного воспаления или инфекции нижней части дыхательных путей. Наблюдается задержка слизи, которая приводит к обструкции респираторного тракта и вызывает рецидивирующую пневмонию. Для этих пациентов часто требуется длительное лечение антибиотиками, обычно выбирают препараты широкого спектра действия или комбинацию антибиотиков, потому что инфекцию могут обуславливать различные грамотрицательные бактерии (в основном *Pseudomonas*) и анаэробы. Для лечения упорной легочной инфекции применяют хлорамфеникол, триметопримсульфа (15 мг/кг п/о каждые 12 часов) или клиндамицин [Антироб (Pharmacia & Upjohn)] (11 мг/кг п/о каждые 12 часов) вместе с энрофлоксацином.

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ожирение ухудшает клинические симптомы хронического бронхита путем снижения податливости грудных стенок, усиления дыхательной деятельности и повышения брюшного давления на диафрагму. Даже при одном снижении веса уже наблюдается уменьшение утомляемости пациента и повышение содержания кислорода в артериальной крови. Владелец должен четко поставить перед собой задачу по снижению веса собаки за опреде-

ленный промежуток времени. Желательно снижение веса на 2–3% в неделю. Для этого применяют диету, богатую клетчаткой, и с малым содержанием жиров, а также постепенно увеличивающуюся физическую нагрузку.

Для собак с коллапсом трахеи или чувствительной трахеей лучше использовать шлейку вместо ошейника. Животное следует держать в прохладном и чистом помещении, не допускать в его присутствии курения, попадания загрязняющих веществ, избегать нахождения в жарких или влажных условиях.

Для очистки дыхательных путей от секрета у некоторых животных желательно проводить увлажнение воздушных потоков путем ингаляции или распыления. Для терапии дыхательных путей лучше использовать ультразвуковой распылитель, который дает очень мелкие капли воды, глубоко проникающие в дыхательные пути. Для увлажнения и насыщения воздуха кислородом распылитель прикрепляют к кислородной подушке, либо ручной распылитель присоединяют к кислородной трубке наркозного аппарата, а воздух подают через маску. Массажные поколачивающие движения по грудной клетке и умеренная физическая нагрузка после распыления способствуют очищению дыхательных путей.

ПРОГНОЗ

Владельцы должны знать, что хронический бронхит – это неизлечимое заболевание, симптомы которого можно контролировать. У большинства животных в течение всей жизни периодически наблюдаются постоянный кашель и явные клинические симптомы бронхита. Присутствие фиброза и хронического воспаления в биоптатах подтверждает необратимый характер болезни дыхательных путей. Целью лечения являются контроль воспаления и, следовательно, купирование клинических симптомов, диагностика и лечение инфекции при ее появлении и

недопущение обострения заболевания, способного привести к бронхоэктазу и хроническому легочному сердцу.

Литература

- Ball P: Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 108:438, 1995. *The role of bacterial infection in human bronchitis and the use of antibiotics is reviewed.*
- Cormier Y, Whitton R, Boulet LP, et al: Effect of inflammation on peripheral airway reactivity in dogs. *Clin Sci* 84:73, 1993. *Airway inflammation caused by Bordetella bronchiseptica resulted in changes in baseline pulmonary function tests.*
- Intorre L, Mengozzi G, Maccheroni M, et al: Enrofloxacin-theophylline interaction: Influence of enrofloxacin on theophylline steady-state pharmacokinetics in the Beagle dog. *J Vet Pharmacol Ther* 19:352, 1995. *Concurrent administration of enrofloxacin and theophylline was shown to result in toxic plasma levels of theophylline.*
- Lusuardi M, Capelli A, Carli S, et al: Local airways immune modifications induced by oral bacterial extracts in chronic bronchitis. *Chest* 103:1783, 1993. *This study demonstrated the ability of an orally administered bacterial extract to enhance macrophage activity within the airway in Tioman patients with bronchitis.*
- Murphy TF, Sethi S: Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 146:1067, 1992. *This is a comprehensive review of the properties of bacteria that play a role in the induction of chronic bronchitis in humans.*
- Padrid PA, Amis TC: Chronic tracheobronchial disease in the dog. *Vet Clin North Am* 22:1203, 1992. *This is a concise review of diagnostics and therapeutics for dogs with disease of the conducting airway.*
- Padrid PA, Hornof W, Kurpershoek C, et al: Canine chronic bronchitis: A pathophysiologic evaluation of 18 cases. *J Vet Intern Med* 4:172, 1990. *The complete clinical assessment of 18 dogs suffering from chronic bronchitis is detailed.*
- Saetta M, DiStefano A, Maesterelli P, et al: Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1646, 1994. *Airway eosinophilia was detected in association with acute exacerbations of disease in a group of human patients with chronic bronchitis.*

Астма у кошек

Филип Пэдрид

Астма у людей – это заболевание, характеризующееся кашлем и одышкой. Эти клинические симптомы вызывает спонтанная бронхоконстрикция, которая исчезает также спонтанно или после лечения. Дополнительными признаками астмы являются воспаление дыхательных путей и так называемая гиперреактивность дыхательных путей – состояние, которое приводит к уменьшению воздушного потока после раздражения стимулами, как правило, не вызывающими изменения воздушного потока у здоровых людей. Очень похожее состояние наблюдается у кошек, «астма кошек» была впервые описана в ветеринарной литературе еще в 1911 году. В этом первом описании (Hill) были отмечены повышенное количество слизи в дыхательных

путях, что связано с воспалением, и клинические симптомы затрудненного дыхания и одышки (Padrid et al., 1996).

Диагностика астмы у кошек основана на клинических критериях. Наиболее типичными данными, используемыми для диагностики, являются следующие.

1. Острое начало затрудненного дыхания в анамнезе. Оно быстро нормализуется после применения кислорода, бронходилататоров и стероидов. В некоторых случаях основной клинической проблемой является хронический кашель.
2. Рентгенографические свидетельства утолщения бронхиальных стенок, что обычно описывается термином «трамвайные рельсы», и наличие воздуха.

3. Клинико-патологические свидетельства воспаления дыхательных путей, основным из которых является нахождение большого количества эозинофилов в трахеобронхиальном секрете.

Эти клинические данные, включая обратимую бронхokonстрикцию и воспаление дыхательных путей, очень похожи на клинические симптомы астмы людей. Дополнительными сходными чертами будут гиперплазия и гипертрофия слизисто-секретирующего аппарата и гиперплазия гладких мышц дыхательных путей. Также в связи с эозинофильными инфильтратами часто находят эрозию эпителиального слоя. Гиперреактивность дыхательных путей, определяющая черта астмы у людей, также наблюдается у кошек с клиническими симптомами астмы. Эти четкие клинические и гистологические параллели показывают, что для некоторых кошек с симптомами заболевания нижних дыхательных путей подходят критерии, используемые в диагностике астмы у людей. Тем не менее, через 86 лет после описания Hill астмы у кошек мы только начинаем распознавать и понимать механизмы, участвующие в патогенезе этого заболевания.

При написании этой статьи мы преследовали следующие цели: (1) показать современные представления о патогенезе астмы у кошек; (2) представить распространенные клинические симптомы и диагностические тесты; (3) предложить рациональные и новые подходы к лечению кошек с невыясненными и смешанными заболеваниями дыхательных путей.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Несмотря на то, что потенциальных причин астмы множество, дыхательные пути могут реагировать на присутствие стимулов только ограниченным количеством способов. Может начаться гипертрофия эпителия дыхательных путей, его метаплазия, возникнуть эрозии или изъязвления. Бокаловидные клетки и подслизистые железы дыхательных путей также могут гипертрофироваться и начать вырабатывать избыточное количество вязкой слизи. Бронхиальная слизистая оболочка и подслизистый слой инфильтрируются воспалительными клетками различных типов и в различном количестве, что приводит к отеку. Бронхиальные гладкие мышцы могут остаться без изменения или претерпеть гипертрофию и спазм. Почти во всех случаях постоянной и основной проблемой является хроническое воспаление, точная причина которого остается неизвестной.

Клинические симптомы (кашель, одышка и сонливость) являются результатом ограничения воздушного потока избытком слизи, отеком дыхательных путей, сужением дыхательных путей под действием инфильтрации и констрикции гладкой мускулатуры. Уменьшение просвета дыхательных путей на 50% приводит к 16-кратному снижению количества воздуха. Другими словами, малейшие изменения диаметра просвета дыхательных путей приводят к резкому изменению в потоках воздуха. У этого явления существует два клинических последствия. Во-первых, относительно малое количество слизи и небольшой отек или бронхokonстрикция могут значительно сузить дыхательные пути и уменьшить поток воздуха. И наоборот, небольшое увеличение диаметра воздушных путей под действием препаратов приводит к резкому улучшению клинических симптомов.

Кашель также может быть результатом стимуляции механорецепторов, расположенных в воспаленных и сокращенных гладких мышцах дыхательных путей. Неприемлемое сокращение гладких мышц, в свою очередь, имеет прочную связь с воспалением. Следует отметить, что астматические дыхательные пути у людей всегда несут следы хронического воспаления, вне зависимости от того, есть у пациента симптомы или нет. Хотя в астматических путях у людей и кошек было найдено множество типов воспалительных клеток, эозинофилы являются наиболее показательным клеточным типом, участвующим в развитии патофизиологии астмы у обоих видов. Внутри эозинофильных зерен содержатся белки с большим зарядом катионов, которые выходят в дыхательные пути и вызывают разрушение и шелушение эпителия. Эти же белки вызывают «подергивания» гладкой мускулатуры и способствуют ее сократимости в присутствии малого количества стимуляторов (гиперреактивность дыхательных путей).

Взаимодействие эозинофилов и Т-лимфоцитов

Патогенез гиперреактивности астматических дыхательных путей очень сложен и зависит от многих факторов. Исследователи предполагают, что у людей с астмой самую важную роль в генерации эозинофильного воспаления дыхательных путей и их гиперреактивности играет взаимодействие эозинофилов с Т-лимфоцитами (*Beasley et al., 1989; Bradley et al., 1991*). В бронхоальвеолярных смывах и бронхиальной слизи оболочке пациентов с астмой находят повышенное количество эозинофилов и активированных Т-лимфоцитов, причем присутствие этих клеток коррелируется с тяжестью заболевания. Из этого было сделано предположение, что активированные Т-клетки направляются в дыхательные пути пациентов с астмой при раздражении их аэроаллергенами. CD4⁺ интерлейкин-5 (IL-5), секретируемый Т-клетками, способствует эозинофилопоэзу.

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО

Несмотря на то, что с кашляющими и задыхающимися кошками их владельцы и ветеринарные врачи работают уже около 80 лет, начало исследования этого нарушения можно отнести только к 1993 году. *Dye* и его коллеги из Ветеринарной школы при Иллинойском университете выявили нарушения легочной функции у кошек с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (*Dye et al., 1996*). У некоторых из этих кошек было повышенное легочное сопротивление, которое проходило после применения тербуталина, бета-агониста, что показало обратимость бронхokonстрикции у этих пациентов. Также у некоторых кошек была вызвана резкая бронхokonстрикция после вдыхания низких доз метахолина, который вызвал минимальные изменения в легочной функции у кошек без астмы. Это очень важный факт, потому что он продемонстрировал спонтанную и естественную гиперреактивность дыхательных путей у животных. Также мы знаем, что у кошек, как и у людей, можно обратить бронхokonстрикцию применением бета-адренергических агонистов. Кроме того, в астматических дыхательных путях у кошек и людей наблюдаются сходные гистологические изменения: эпителиальная эрозия, гипертрофия и гиперплазия бокаловидных клеток и подслизистых желез и увеличение массы гладкой мускулатуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ВЫЗВАННАЯ АСТМА У КОШЕК

Изучение кошек с астмой, приобретенной естественным путем, играет важную роль в понимании распространения болезни в популяциях кошек и может привести к разработке рациональных стратегий лечения. Однако для диагностики нужны большие научные центры и общая анестезия для обследуемых кошек. Это вызывает недовольство владельцев, чьих кошек используют как подопытных животных, что не позволяет детально проследить патогенез и течение болезни. Для понимания иммунологических механизмов, участвующих в патогенезе и развитии астмы у кошек, а также сбора информации о реакциях на лечение, автор разработал модель астмы кошек, основанную на чувствительности к антигенам (*Ascaris suum*) и антигенной стимуляции. У подопытных кошек развивались персистирующие эозинофилия и гиперреактивность дыхательных путей при распылении ацетилхолина. Были зафиксированы изменения в структуре стенок дыхательных путей, включая эозинофильную инфильтрацию внутрь эпителия, иногда с очагами изъязвления, гипертрофию и гиперплазию эпителиальных бокаловидных клеток, гиперплазию подслизистых желез и утолщение гладких мышц. В сыворотке этих антиген-сенситизированных кошек через 24 часа после антигенной стимуляции был повышенный уровень растворимых рецепторов к IL-2. У этих кошек соотношение CD4⁺ : CD8⁺ Т-клеток в периферической крови было понижено по сравнению с моментом до антигенной стимуляции. Эти данные позволили предположить, что активация Т-клеток у кошек и людей с астмой имеет сходные черты.

Понимание роли активированных Т-клеток в патогенезе астмы и изучение животных, показавшее ингибирующее действие циклоспорина А (CsA) на последние фазы иммунных реакций, привело к использованию циклоспорина для лечения тяжелой астмы. Однако полное терапевтическое действие циклоспорина по ингибированию активации Т-клеток и синтеза цитокинов ограничено низкими дозами, безопасными для людей (*Alexander et al., 1995*). Интересно отметить, что кошки оказались более резистентными к неблагоприятному действию циклоспорина, даже в высоких дозах и продолжительное время.

Для определения роли продуктов активированных Т-клеток в развитии экспериментально индуцированной астмы у кошек автор лечил антиген-сенситизированных кошек после антигенной стимуляции высокими дозами циклоспорина в течение 2 недель до антигенной стимуляции, а затем весь 6-недельный период антигенной стимуляции. Вследствие того, что циклоспорин блокирует производство Т-клетками многих видов цитокинов, мы решили, что этот препарат может ингибировать приток активированных эозинофилов в дыхательные пути и подавлять развитие их гиперреактивности. Мы нашли, что циклоспорин резко подавляет патологические изменения в структуре и функциях дыхательных путей (*Padrid et al., 1996*). Эти результаты поддержаны использованием циклоспорина для лечения людей с астмой и предполагают, что этот препарат может быть использован для лечения тяжелых случаев астмы у кошек (см. далее).

Автор показал, что серотонин является главным медиатором в тучных клетках у кошек, который *in vitro* заставляет сжиматься гладкие мышцы дыхательных путей

(*Padrid et al., 1995*). Этот медиатор отсутствует в дыхательных путях людей, лошадей и собак. Во время острой астматической атаки вдыхаемые антигены внутри дыхательных путей вызывают быструю дегрануляцию тучных клеток и выделение серотонина, что в свою очередь вызывает сокращение гладкой мускулатуры. Долгое время считалось, что из тучных клеток у кошек выделяется гистамин, который и вызывает бронхоконстрикцию. Это мнение недавно было опровергнуто результатами опытов, которые показали, что распыленный гистамин оказывает совершенно непредсказуемое действие на разных кошек. Он может никак не действовать, а может вызывать бронхоконстрикцию или расширять дыхательные пути кошек. Эти данные имеют потенциальное терапевтическое приложение (см. ниже).

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Заболеемость и предрасположенность

Пока нет достоверных данных о заболеваемости и предрасположенности кошек к астме. Заболеваемость болезнями нижних дыхательных путей в общей популяции кошек составляет примерно 1%, у сиамских кошек заболеваемость выше – более 5%. Было высказано предположение, что сиамские кошки более предрасположены к астме.

Клинические симптомы

Клиническими симптомами являются кашель, одышка и нежелание играть или охотиться. В легких случаях симптомы могут ограничиваться случайным и кратким кашлем. Некоторые кошки могут быть асимптоматичными в промежутках между острыми приступами обструкции дыхательных путей. В тяжелых случаях может наблюдаться сильный дневной кашель и множество эпизодов угрожающей жизни бронхоконстрикции. Самой распространенной проблемой для ветеринарных врачей является дифференциация хронического бронхита и астмы в случаях хронического кашля. Несмотря на то, что оба эти заболевания часто сведены вместе под названием «хроническое бронхиальное заболевание» или «заболевание нижних дыхательных путей», для их лечения нужны разные подходы и у них разные прогнозы. Хронический бронхит вызывает постоянный кашель, диагноз ставят, когда исключены все другие причины кашля (пневмония, диффузный бронхолегочная неоплазия или сердечная недостаточность). Астма характеризуется спонтанной бронхоконстрикцией, которая проходит так же спонтанно или под действием препаратов. У всех кошек с хроническим бронхитом наблюдается практически постоянный кашель. Одни кошки с астмой могут быть асимптоматичными между острыми эпизодами бронхоконстрикции, у других могут быть кашель и частое диспноэ. Самое важное замечание: у кошек с астмой, в отличие от кошек с бронхитом, после лечения бронходилататорами быстро наступает улучшение (см. далее).

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

Общий осмотр

На основании одного общего осмотра кошки диагноз астмы поставить невозможно. У кошек с астмой может быть нормальное физическое состояние. И наоборот, респираторный дистресс в основном во время экспираторной фазы является ярким показателем астмы у кошек. У многих

кошек с бронхиальной астмой слышны побочные шумы – крепитация и хрипы.

Рентгенографическое обследование грудной клетки

Обычные рентгеновские снимки грудной клетки могут быть нормальными и не вызывать у ветеринарного врача подозрений насчет астмы. Однако чаще на снимках видно диффузное и воспалительное поражение бронхиальной ткани. Повышенная прозрачность, уплощение легких и каудальное смещение диафрагмы свидетельствуют о сильном расширении легких и задержке воздуха. Примерно у 10% кошек с астмой (из опыта автора) наблюдалось затемнение внутри правой средней доли легких, что связано со смещением средостения вправо. Это свидетельство ателектаза.

Культивирование трахеобронхиального смыва

Присутствие популяции аэробных бактерий в дыхательных путях кошек уже было отмечено. Однако ни нижние дыхательные пути, ни легочная паренхима здоровых кошек не бывают стерильными. Из дыхательных путей здоровых кошек были выделены микроорганизмы, которые считаются патогенами, – *Klebsiella* и *Pseudomonas*. Насколько известно автору, не было проведено исследований, коррелирующих клинический статус кошек с астмой с присутствием или отсутствием бактерий в дыхательных путях. По мнению автора, бактерии, выделенные из дыхательных путей кошек с астмой, скорее отражают их колонизацию, чем истинную инфекцию. Исключением может быть *Mycoplasma*. *Mycoplasma* и некоторые вирусы могут разрушать нейтральную эндопептидазу, которая является ферментом, ответственным за биодegradацию вещества Р – белка, вызывающего бронхokonстрикцию и отек дыхательных путей у кошек. *Mycoplasma* может косвенно продлевать действие вещества Р на гладкую мускулатуру дыхательных путей. Было выдвинуто предположение, что *Mycoplasma* и вирусы (например, герпесвирус), находящиеся в состоянии покоя в дыхательных путях, могут повышать уровень вещества Р и способствовать спонтанной бронхokonстрикции.

Трахеобронхиальные смывы

До 80-х годов XX века считалось, что эозинофилы играют только полезную роль в иммунной системе, защищая организм против паразитарной инвазии. С начала XXI века стало ясно, что присутствие этих клеток не в том месте и в не то время может привести к повреждению других клеток и тканей. Это тем более интересно, потому что большое количество эозинофилов было найдено в трахеобронхиальных смывах, взятых у здоровых кошек. Возможно, эти клетки не вызывают повреждения окружающих тканей и не следует рассматривать их как показатель аллергии или присутствия паразитов.

НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Основными симптомами астмы являются кашель и одышка, которые в некоторой степени связаны с сокращением гладкой мускулатуры дыхательных путей. Были предприняты попытки лечить эти симптомы бронходилататорами, чтобы расслабить гладкие мышцы. Несмотря на то, что это основной метод лечения при острых симп-

томах, важно понять, что дыхательные пути астматика (человека или кошки) всегда имеют следы хронического воспаления, вне зависимости от того, есть ли симптомы заболевания у пациента или их нет. Следовательно, стратегия лечения только тогда будет успешной, когда она направлена на снятие основного воспалительного компонента болезни в дополнение к снижению острых клинических симптомов: кашля, одышки и повышенных дыхательных усилий.

Пока нет приемлемой стратегии лечения астмы у кошек, так же как и нет данных об эффективности какой-то одной стратегии. Описанные далее подходы представляют авторские практические и теоретические разработки лечения астмы у кошек.

Продолжительное лечение кортикостероидами в высоких дозах

Наиболее эффективным лечением астмы у людей является продолжительная терапия пероральными кортикостероидами. Этот класс препаратов подавляет астматическое воспаление, обусловленное сетью белков (цитокинов), которые действуют на циркулирующие и структурные клетки дыхательных путей. Наиболее важным действием стероидов является подавление генов цитокинов. Однако побочные эффекты этих препаратов на людей очень тяжелые и препятствуют их системному использованию. К счастью, возможна ингаляция стероидов, которая не вызывает таких побочных эффектов. Однако этот подход для лечения кошек с астмой невозможен. Но в данном случае по сравнению с людьми побочные эффекты от перорального приема стероидов намного ниже. Это очень важный момент, потому что самым эффективным лечением астмы у кошек является продолжительная терапия кортикостероидами в высоких дозах. Автор начинал лечить кошек с астмой с преднизона, 1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов в течение 10–14 дней. В конце курса у кошек наблюдалось заметное уменьшение симптомов. Затем дозу медленно сокращали примерно в течение 2–3 месяцев. Этот подход оказался более эффективным, чем краткосрочное применение низких доз преднизона в момент острого приступа.

Инъекции стероидов

Если состояние значительно не улучшается в течение 7 дней, рекомендуется пересмотреть диагноз. Будучи полностью уверенным в диагнозе, автор назначает быстродействующие стероиды [метилпреднизолон ацетат (депо-медрол)] 10–20 мг в/м каждые 2–4 недели. Этот подход основан на предположении автора, что владелец (1) не может давать препараты, (2) не уверен в том, что животное проглотило таблетку. Хорошие результаты в течение 2 дней после инъекции подтверждают эти выводы. Затем с владельцем следует вновь обсудить способ применения препарата. Если владелец считает, что он сможет давать препарат перорально, то процесс лечения остается прежним, если же нет, то животному назначают инъекции стероидов.

Парентеральное введение тербуталина в домашних условиях

Тербуталин является бронходилататором, который стимулирует бета₂-рецепторы в гладких мышцах дыхатель-

ных путей. Это вызывает фосфорилирование определенных белков внутри гладких мышц, что приводит к их расслаблению (бронходилатации). Бета₂-агонисты являются наиболее эффективными бронходилататорами и дают быстрое снятие симптомов астмы у некоторых кошек. Многие ветеринарные врачи используют тербуталин только в критических случаях респираторного дистресса. Люди обычно используют ингаляцию тербуталина при остром развитии симптомов. Автор считает, что следует учить владельцев подкожному введению тербуталина, равно как и введению инсулина. Показанием для использования этого препарата являются острые приступы астмы дома. Дозировка составляет 0,01 мг/кг п/к или в/м. Положительная реакция наблюдается уже в течение 15–30 минут. Если после первой дозы не наступило улучшение, то ее повторяют. Об абсорбции препарата судят по улучшению состояния, частоте сердечных сокращений и дыхания. Частота сердечных сокращений примерно 240 ударов в минуту говорит об абсорбции. Урежение частоты дыхания на 50% также говорит о положительной реакции.

Автор считает, что такой подход позволяет владельцу избежать срочного и дорогостоящего вызова ветеринарного специалиста поздно ночью, что также не очень удобно и для врача.

Антибиотики

Пока нет объективных доказательств того, что бактериальная инфекция играет значительную роль в возникновении и продолжительности астмы у кошек. Также нет и доказательств, что терапия антибиотиками будет эффективна в лечении астмы. Следует помнить, что симптомы астмы у кошек часто неравномерны в проявлении, так же как и частота приступов. Есть много отчетов об эффективном использовании антибиотиков для контроля симптомов астмы, но эти отчеты основаны как раз на неопределенном характере симптомов.

Положительные результаты посева культур, полученные после трахеобронхиального смыва, вовсе не подтверждают присутствия значительной инфекции дыхательных путей и не должны побуждать клинициста сразу назначать лечение антибиотиками. По мнению автора, антибиотики редко показаны кошкам с астмой и могут назначаться только в случае четких доказательств присоединения инфекции дыхательных путей. Такими доказательствами могут быть рост чистой бактериальной культуры из трахеобронхиального материала на первой чашке для культивирования. Такие жесткие требования обусловлены тем, что концентрация аэробных бактерий, выделенных из дыхательных путей здоровых кошек, редко превышает 5×10^3 микроорганизмов/мл, а концентрация микробов одного типа более 10 микроорганизмов/мл уже сопоставима с «инфицированными» дыхательными путями людей. Выбор антибиотиков должен быть основан на результатах теста чувствительности к антибиотикам. Следует избегать профилактического и продолжительного лечения антибиотиками, пока не будет подтверждена хроническая инфекция дыхательных путей, которая крайне редко встречается при астме у кошек.

Единственным исключением является присутствие видов *Mycoplasma*. *Mycoplasma* выделяют из дыхательных путей примерно 25% кошек с симптомами заболева-

ния нижних дыхательных путей, но никогда *Mycoplasma* не выделяли из дыхательных путей здоровых кошек. По этим причинам, а также из-за того, что *Mycoplasma* вызывает значительное структурное повреждение эпителия дыхательных путей, кошек с положительными результатами культивирования на *Mycoplasma* следует лечить соответствующими антибиотиками.

Ципрогептадин

Ципрогептадин (периактин) является антигистаминным препаратом, его уже многие годы используют как стимулятор аппетита для кошек с угнетением или анорексией. Эффективное действие этого препарата в случае астмы обусловлено его антисеротониновыми свойствами. Как было отмечено выше, серотонин является основным медиатором, который выделяется из тучных клеток в дыхательные пути и вызывает резкое сокращение гладких мышц (бронхоконстрикцию) у кошек, но не у людей. Автор показал, что способность ципрогептадина блокировать серотониновые рецепторы в мышечных клетках эффективно предотвращает обусловленное антигенами сокращение гладких мышц дыхательных путей *in vitro*. Ограниченные исследования кошек с астмой подтверждают эти результаты. Первичным показанием для этого препарата является кошка с симптомами хронической астмы, получающая высокие дозы кортикостероидов и тербуталина. Ципрогептадин выпускают и в таблетированной, и в жидкой форме, его дозировка составляет 2 мг перорально каждые 12 часов. Положительный эффект наступает не раньше, чем через 4–7 дней, но угнетение, основной побочный эффект препарата, наблюдается уже в течение 24 часов после его поступления в организм. Это угнетение не угрожает жизни животного, но может стать причиной отказа от применения препарата его владельцем.

Циклоспорин

Доказательство того, что активированные Т-лимфоциты могут играть важную роль в эозинофильном воспалении дыхательных путей, вновь оживили интерес к использованию циклоспорина для лечения людей-астматиков. В ограниченных работах по изучению случаев средней и тяжелой астмы отмечалось, что циклоспорин улучшает легочную функцию и действует как стероид-замещающий агент. Для небольшого количества пациентов с тяжелой хронической астмой, которым требуются большие дозы стероидов, или для пациентов с резистентностью к стероидам возможно применение циклоспорина в качестве дополнительного лечения. Более широкое применение этого препарата ограничено широким спектром его побочных эффектов. Поскольку кошки более устойчивы к этим побочным эффектам, чем люди, то ветеринарные врачи могут не так ограничивать его использование, как врачи гуманной медицины. При экспериментально индуцированной астме у кошек циклоспорин назначали в высоких дозах, и он оказался очень эффективным в предотвращении гистологических и клинических астматических изменений. Показания для применения этого препарата ограничены только для тяжелобольных кошек с неконтролируемыми симптомами, для которых необходимо рассмотреть вопрос эвтаназии. В качестве начальной дозы автор применял 10 мг/кг п/о каждые 12 часов. Оральная абсорбция циклоспорина непредсказуема, сле-

довательно, нужно проверять его концентрацию в крови по крайней мере каждую неделю, пока она не достигнет 500–1000 нг/мл. Этот (радиоиммунный) анализ крови доступен во всех медицинских клиниках.

Антитела к интерлейкину-5

Как было отмечено выше, эозинофилы являются главными клетками, действующими в патогенезе астмы. Большинство экспериментальных работ подтвердили участие IL-5 в патогенезе эозинофильного воспаления дыхательных путей. Автором был выделен ген, который кодирует специфический для кошек IL-5. Этот цитокиновый продукт секретируют активированные Т-лимфоциты; он может играть принципиальную роль в стимуляции эозинофилов к миграции в дыхательные пути и принимать участие в астматическом воспалении дыхательных путей.

В лаборатории автора было исследовано действие антител к IL-5 на кошек с астмой. Распыление IL-5 антител приводило к снижению эозинофилии дыхательных путей на 90% у кошек с экспериментально вызванной астмой, этот эффект персистировал в течение 45 дней. Автор выдвинул гипотезу, что блокирование этого эозинофильного хемотаксического и активирующего фактора позволит снять клинические симптомы и гистологические нарушения, характерные для астматических дыхательных путей кошек. Антитела к IL-5 также были опробованы для лечения астмы у людей. Очевидно, что этот подход еще нуждается в тщательном изучении, прежде чем он сможет быть использован для клинического лечения животных.

Литература

Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, et al: Clinical response to cyclosporine in chronic severe asthma is associated with reduction

in serum soluble interleukin-2 receptor concentrations. *Eur Respir J* 8:574, 1995. *The therapeutic effects of cyclosporine in patients with severe asthma are documented.*

Beasley R, Roche WR, Roberts JA, et al: Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 139:806, 1989. *This was one of the first reports to demonstrate inflammation in airways of mild asthmatics, even when the symptoms of asthma are not present.*

Bradley BL, Azzawi M, Jacobson B, et al: Eosinophils, T lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsies from atopic asthma: Comparison with atopic non-asthma and normal controls and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 88:661, 1991. *This was one of the first reports to demonstrate that airway inflammation is related to airway hyperresponsiveness.*

Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, et al: Bronchopulmonary disease in the cat: Historical, physical, radiographic, clinicopathologic and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 10:385, 1996. *This is the only thorough review of naturally occurring bronchial disease in cats, and documents airway hyperresponsiveness in feline asthma.*

Padrid PA: Animal models of asthma. In: Liggett SB, Meyers DA, eds: *The Genetics of Asthma: Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker, 1996, pp 211-233. *This is a comprehensive review of the advantages and disadvantages of multiple animal species used in asthma research.*

Padrid PA, Cozzi P, Leff AR: Cyclosporine A attenuates the development of chronic airway hyperresponsiveness and histologic alterations in immune-sensitized cats. *Am J Respir Crit Care Med* 154:1812, 1996. *Experimentally induced asthma is completely inhibited in cats treated with maximal doses of cyclosporin A for 6 weeks.*

Padrid PA, Mitchell RW, Ndukwu IM, et al: Cyproheptadine-induced attenuation of type-I immediate hypersensitivity reactions of airway smooth muscle from immune-sensitized cats. *Am J Vet Res* 56:109, 1995. *This article describes the first report that serotonin within feline mast cells contracts feline airway smooth muscle in vitro and that cyproheptadine blockade of serotonin receptors prevents airway smooth muscle contraction in vitro.*

Некардиогенный отек легких

КЕННЕТ Дж. ДРОБАТ

Г. МАРК САУНДЕРС

Отек легких представляет собой патологическое скопление трансудата во внесосудистом пространстве легких. Этот динамический клинический синдром сопутствует многим заболеваниям. Некардиогенный отек легких возникает скорее из-за повышенной проницаемости эндотелия сосудов, а не в результате повышенного гидростатического давления, как в случае кардиогенного отека легких.

Повышение проницаемости при некардиогенном отеке легких (НОЛ) происходит из-за повреждения микрососудистого эндотелия, который отделяет внутрисосудистую часть от легочного интерстиция и альвеол. Повышенная проницаемость способствует скоплению внесосудистой жидкости, которая более богата белками, чем в случае гидростатического или кардиогенного отека легких.

НОЛ может отражать реакцию легких на первичное повреждение или же на любой болезненный процесс в организме. Самыми распространенными причинами первичного повреждения легких являются аспирация содержимого желудка, вдыхание табачного дыма и токсичных газов, травма или продолжительное вдыхание кислорода в большой концентрации. Нарушениями, обусловленными внелегочными причинами, могут быть системный сепсис, нейрогенный отек легких, панкреатит, уремия, синдром системной воспалительной реакции и эмболия легких.

ДИАГНОСТИКА

НОЛ входит во все дифференциальные диагнозы животных с респираторными нарушениями, находящихся в

критическом состоянии. Клиническая трудность заключается в дифференциации этой формы от кардиогенного отека легких, поскольку лечение для каждой формы будет свое в зависимости от этиологии. Определить форму отека легких трудно, и редко обе формы наблюдаются одновременно. Когда невозможно напрямую измерить давление в легочной артерии, в диагностике следует полагаться на клинический опыт, анамнез и результаты общего осмотра.

В анамнезе может содержаться информация, полезная для диагностики, например удар электротоком, травма головы или грудной клетки, обструкция дыхательных путей, отравление токсинами или вдыхание дыма. Нужен тщательный общий осмотр всех систем организма, чтобы зафиксировать системное нарушение. Для идентификации отека легких и его тяжести нужна оценка функции легких и сердечно-сосудистой системы. Патогномонических симптомов НОЛ не имеется. Особое внимание следует обратить на нарушения сердечной деятельности, такие как шумы, ритм галопа или аритмия, слабый пульс, пульс в яремной вене, снижение скорости наполнения капилляров. Вторичные сердечные симптомы могут быть обусловлены как НОЛ, так и системным воспалением, что затрудняет дифференциацию некардиогенного отека легких от кардиогенного. К сожалению, для животного с тяжелыми респираторными нарушениями обездвиживание будет сильным стрессом и может ухудшить его состояние. Следовательно, тщательный общий осмотр практически невозможен, пока состояние пациента не стабилизировано.

После стабилизации состояния животного нужно сделать рентгеновские снимки грудной клетки, чтобы дифференцировать некардиогенный отек легких от кардиогенного. Уже по первым снимкам можно определить распространение и тяжесть отека легких, выявить дополнительные нарушения и осложнения, также они могут служить отправной точкой при назначении лечения. Кардиогенный отек легких обычно расположен в околоротной области, хотя он может быть диффузным и сопровождаться левосторонней кардиомегалией и расширением легочной вены. На ранних стадиях НОЛ на рентгеновских снимках типично выглядит как интерстициальный отек легких, хотя со временем острый отек развивается по смешанной схеме и на повторных снимках выглядит как интерстициально-альвеолярный или альвеолярный. Хотя на боковых снимках НОЛ обычно распространяется в каудально-дорсальный квадрант легких, но возможно и диффузное вовлечение. Симметричность отека зависит от его причины. Например, внелегочные нарушения, скорее всего, вызовут симметричный отек, а вдыхание паров токсичных жидкостей (первичная легочная причина) — асимметричный отек легких.

Содержание газов в артериальной крови не является показателем НОЛ, а часто отражает дисфункцию легких, гипоксемию из-за нарушения процесса вентиляции—перфузия. Вначале парциальное давление углекислого газа низкое из-за гипервентиляции, это реакция на легочное паренхимальное заболевание и в тяжелых случаях — на гипоксемию. На поздних стадиях нарушение легочной функции будет влиять на способность животного к вентиляции, вызывая гиперкапнию. Для выяснения причины НОЛ нужны общий клинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови и анализ мочи.

Диагноз нельзя поставить по одному параметру, для этого нужно объединить результаты анамнеза, общего осмотра, рентгеновских снимков грудной клетки, анализа газов в артериальной крови и клинических лабораторных анализов. Для исключения гидростатических причин отека легких иногда используют измерение капиллярного давления в легких. Но такие измерения практически не используются в обычной ветеринарной практике.

НАЧАЛЬНЫЙ ПОДХОД И ЛЕЧЕНИЕ

В идеале идентификация и ликвидация причины НОЛ должна приводить к снятию отека. Кортикостероиды и блокаторы циклооксигеназы и лейкотриенов не обеспечивают полной ликвидации воспалительного процесса в легких, который наблюдается у большинства пациентов с НОЛ. В настоящее время вместо специфического лечения основной причины или снятия эндотелиального воспаления легких используют неспецифический подход, основанный на поддержке дыхательной и сердечной деятельности.

Животное с тяжелым респираторным дистрессом находится в критическом состоянии, обездвиживание его в этом состоянии может привести к смерти. По возможности устанавливают внутривенный катетер, чтобы иметь быстрый доступ к сосудам. Во время начальной оценки и стабилизации состояния необходима подача кислорода любым путем: через подушку, назальные трубки, путем интубации и вентиляции. Ветеринарный врач может столкнуться с необходимостью седации и анестезии животного для интубации и вентиляции. Острая природа НОЛ во многих случаях такова, что для стабилизации состояния пациента может потребоваться искусственная вентиляция.

Вентиляция при положительном давлении (ВПД) открывает сомкнувшиеся альвеолы и мелкие дыхательные пути, следовательно, снимает внутрилегочное шунтирование. НОЛ настолько снижает возможности легких, что для генерации адекватного тидального объема (10–20 мл/кг) нужно приложить давление больше нормального инспираторного (более 20 см водяного столба).

Вдыхание кислорода в концентрации более 50% в течение 12 часов может привести к отравлению кислородом. Для коррекции гипоксемии возможно поддержание более низкой концентрации кислорода. Положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) часто используют в качестве дополнения к механической вентиляции, для создания нормального парциального давления углекислого газа при низких значениях давления в дыхательных путях и низкой концентрации вдыхаемого кислорода. Также его можно использовать и для животных со спонтанным дыханием. ПДКВ повышает функциональную остаточную емкость легких, предотвращает коллапс альвеол и мелких дыхательных путей между вдохами и выдохами и вовлекает в газообмен больше альвеол. Побочные эффекты у ВДП и ПДКВ схожи. Оба метода снижают венозный возврат и сердечный выброс. Также баротравма и пневмоторакс являются достаточно частыми осложнениями у пациентов с НОЛ после подачи высокого ПДКВ или ВДП в конце вдоха.

Снабжение тканей кислородом будет поддерживать, несмотря на гипоксемию, из-за увеличения сердечного выброса. Сердечная функция у животных с НОЛ будет

необратимо поражена гиповолемией, подавленной сократимостью миокарда и вазоконстрикцией. Малый объем крови приводит к плохому венозному возврату в сердце, слабому сердечному выбросу и системной гипотензии. Гидратация повышает объем крови, сердечную преднагрузку, а последующий сердечный выброс помогает восстановить перфузию тканей. Основным возражением против гидратации является то, что она может усилить отек легких. Выбор растворов для гидратации, кристаллоидных или коллоидных, остается под вопросом. Введение кристаллоидных растворов вызывает снижение внутрисосудистого онкотического давления и повышение гидростатического давления, что способствует отеку легких у животных с повышенной капиллярной проницаемостью. С другой стороны, коллоидные растворы не всегда будут снижать отек легких и могут повышать капиллярную проницаемость. Нахождение коллоидных частиц в легочном интерстиции будет повышать интерстициальное онкотическое давление и как следствие — количество внесосудистой жидкости в легких. Относительную проницаемость микрососудистой сети легких в момент заболевания невозможно предсказать с клинической точки зрения. Пробная инфузия коллоидного раствора и мониторинг внутрисосудистого осмотического давления могут дать представление о способности сосудов удерживать коллоидные растворы. Отсутствие улучшения или быстрого снижения осмотического коллоидного давления, что свидетельствует о быстром уходе коллоида из сосудов, является показанием для прекращения гидратации коллоидными растворами. Таким образом, существующие данные о пользе гидратации кристаллоидными и коллоидными растворами для животных с НОЛ очень противоречивы. Поэтому до получения более полной информации назначение гидратации должно рассматриваться в каждом отдельном случае, основываясь на предпочтениях и опыте ветеринарного врача.

Переливание крови улучшает снабжение тканей кислородом. Авторы рекомендуют переливать цельную кровь или эритроцитарную массу животным с НОЛ, у которых гематокрит больше 30%. При увеличении гематокрита более 30% растет вязкость крови, а ее неблагоприятное действие на кровоток минимизирует увеличение кислородного содержания крови, которое связано с высокой концентрацией гемоглобина.

Высокое гидростатическое давление в микрососудах легких ускоряет просачивание жидкости через стенки сосудов и усиливает отек легких. Целью лечения является снижение гидростатического давления до нормальных показателей (измерение капиллярного давления) и поддержание снабжения тканей кислородом. При невозможности измерить капиллярное давление измеряют центральное венозное давление (ЦВД), но следует иметь в виду, что у животных с заболеваниями легких или сердца ЦВД может и не соответствовать капиллярному давлению. Эти методы измеряют гидростатическое давление и, следовательно, являются недостаточным критерием для предсказания развития и прогрессирования отека легких у животных с нарушенной проницаемостью сосудов.

Для снижения давления в микрососудах легких можно использовать диуретики и вазодилататоры. Лучшим диуретиком, по нашему мнению, является фуросемид. Для собак начальную дозу 2 мг/кг вводят болюсно

внутривенно или внутримышечно, если внутривенный путь невозможен. Эту дозу повторяют через 6–8 часов. Продолжительная инфузия фуросемида дает лучшую диуретическую реакцию у больных животных, находящихся в критическом состоянии. При этом авторы использовали фуросемид в дозе 0,1 мг/кг в час. При высоком капиллярном давлении вводят системные вазодилататоры, такие как нитропруссид (1–10 мкг/кг в минуту инфузией с постоянной скоростью, которые быстро снижают капиллярное давление). Можно избежать системной гипотензии и ухудшения снабжения тканей кислородом, если использовать как часть терапии диуретики и вазодилататоры. Системная гипотензия (артериальное давление меньше 80 мм рт. ст.) при нормальном объеме крови показывает необходимость назначения положительного инотропа. Допамин (5–10 мкг/кг в минуту) и добутамин (5–20 мкг/кг в минуту) снижают сократимость миокарда и улучшают сердечный выброс, также они предотвращают перегрузку организма жидкостью при гидратации.

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Частая оценка цвета слизистых оболочек, скорости наполнения капилляров, частоты сердечных сокращений и дыхания, качества пульса, аускультация грудной клетки позволяют сразу уловить реакцию на лечение. Более объективную информацию о легочной функции дает серийная оксиметрия пульса и измерение содержания газов в крови. При интубации может быть измерена общая податливость грудной клетки. У людей ее уменьшение предшествует развитию клинических симптомов отека легких при перегрузке организма жидкостью. Устранение НОЛ можно наблюдать по рентгеновским снимкам, когда альвеолярная картина отека сменяется смешанной альвеолярно-интерстициальной, а затем интерстициальной. Полное исчезновение рентгенографических симптомов отстает от клинического улучшения состояния животного.

У животных с НОЛ обычно присутствует ряд проблем с функцией других органов, поэтому всегда нужен мониторинг за сердечно-сосудистой, нервной и мочевыводящей системами. Детальную информацию о сердечно-сосудистом статусе пациента дадут измерение кровяного давления, сердечного ритма и таких внешних сердечно-сосудистых параметров, как капиллярное давление, центральное венозное давление, сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление, снабжение тканей кислородом и потребление кислорода. Для оценки почечной функции необходимы оценка диуреза, сывороточной концентрации креатинина и азота мочевины крови, серийные анализы мочи. Для пациентов с системным воспалением или сепсисом следует определить параметры свертывания крови для быстрой оценки диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Степень мониторинга должна соответствовать тяжести заболевания.

Литература

- Demling RH, LaLonde C, Dcagami K: Pulmonary edema: Pathophysiology, methods of measurement, and clinical importance in acute respiratory failure. *New Horizons* 1:371, 1993. *A thorough review of the pathophysiology of pulmonary edema, the methods of measurement, and the clinical significance in humans.*
- Drobatz KJ, Concannon K: Noncardiogenic pulmonary edema.

Compendium 16:333, 1994. *A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of noncardiogenic pulmonary edema.*
 Drobatz KJ, Saunders HM, Pugh CR, et al: Non-cardiogenic pulmonary edema: 26 cases (1987-1993). JAVMA 206:1732, 1995. *A retrospective study of dogs and cats with neurogenic pulmonary edema.*
 Marinelli WA, Ingbar DH: Diagnosis and management of acute lung

injury. Clin Chest Med 15:517, 1994. *A thorough review of the diagnosis and management of human patients with acute lung injury.*
 Sibbald WJ, Cunningham MD, Chin DN: Non-cardiac or cardiac pulmonary edema? A practical approach to clinical differentiation in critically ill patients. Chest 84:453, 1983. *An in-depth review of the differentiation of cardiogenic and noncardiogenic pulmonary edema.*

Бактериальная пневмония

Ричард Б. Форд

Пневмония, связанная с колонизацией бактерий в дыхательных путях или легочном интерстиции, является сложным инфекционным заболеванием с противоречивыми клиническими симптомами, которые варьируют от незаметных или хронических до острых и бурно протекающих. Несмотря на потенциально изменчивую природу клинических симптомов, здоровье всех животных с бактериальной пневмонией находится под угрозой. Плохая диагностика и отсутствие эффективного лечения могут иметь фатальные последствия.

Бактериальная пневмония чаще встречается у собак, чем у кошек, а лечение осложнено тем, что в инфекционный процесс часто вовлечено несколько видов болезнетворных микробов. Патогенные бактерии могут быть сосредоточены в одной легочной доле или рассеяны по всем легким. Во многих случаях респираторные осложнения, вызванные бактериальной пневмонией, потенциально угрожают жизни, поэтому лечение следует начинать еще до определения вида микроорганизма, вызвавшего заболевание.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Бактериальная пневмония скорее симптом, нежели заболевание. Этот факт имеет диагностическое и терапевтическое приложение в клиническом лечении больных животных. Идентификация бактериальной пневмонии основана на наблюдениях владельца, результатах общего осмотра, лабораторных и рентгенографических изменениях, однако сама бактериальная пневмония вряд ли будет первичным проявлением инфекции. Следовательно, клиническая оценка должна быть направлена на идентификацию основной причины, которая предрасполагает животное к вторичной или оппортунистической бактериальной инфекции нижних дыхательных путей. Определение этой основной причины имеет также и прогностическое значение. Тяжелое хроническое заболевание, например бронхит, бронхоэктазы или мегаэзофагус, предрасполагает животное к рецидивирующей бактериальной пневмонии. Рецидивирующую инфекцию у того же животного лечить намного труднее, чем первичную.

В идеале выбор антибиотиков для лечения животного с бактериальной пневмонией должен быть основан на

знании инфекционного агента(ов). Однако получить образцы из нижних дыхательных путей очень трудно, а получение результата посева культур и теста на чувствительность к антибиотикам замедляет лечение. Поэтому очень часто ветеринарный врач вынужден начинать антибактериальное лечение собак и кошек с подозрением на бактериальную пневмонию, не имея лабораторной информации об инфекционном агенте. В критических состояниях антибиотики назначают эмпирически. Однако в этом случае врач должен наблюдать реакцию пациента на эмпирическое лечение, установить предрасполагающее заболевание и быть готовым изменить терапию при отсутствии улучшений в состоянии больного животного.

ОСМОТР ЖИВОТНОГО

Симптомы неинфекционного бронхо-легочного заболевания у собак и кошек очень трудно отделить от симптомов бактериальной пневмонии. И в том, и в другом случае могут быть одни и те же симптомы – кашель (чаще у собак, чем у кошек), выделения из носовой полости, чихание, быстрая утомляемость, тахипноэ или диспноэ (Hawkins, 1998; Dye et al., 1996; Henik and Yeager, 1994). Присутствие слизисто-гнойных выделений из носовой полости, патологические шумы в легких и характерный вид легких на рентгеновских снимках грудной клетки поддерживают диагноз инфекции нижних дыхательных путей или бактериальной пневмонии. Однако важно отметить, что у собак и кошек с инфекцией, сосредоточенной в одной легочной доле, может и не быть явных симптомов респираторного заболевания.

Таблица 1. Распространенные бактериальные культуры, полученные из нижних дыхательных путей собак и кошек с бронхо-легочными заболеваниями

Респираторные патогены собак	Респираторные патогены кошек
<i>Escherichia coli</i> виды <i>Streptococcus</i> Виды <i>Pasteurella</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> виды <i>Staphylococcus</i> Облигатные анаэробы	Виды <i>Moraxella</i> <i>Pasteurella multocida</i> виды <i>Streptococcus</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Bordetella bronchiseptica</i> виды <i>Proteus</i> <i>Mycoplasma</i>

Таблица 2. Правильн назвнчения эмпирической антибактериальной терапии собакам с подозрением на бактериальную пневмонию*.

Симптомы	Вероятный микроорганизм	Первоначальное назвчение	Альтернативное назвчение
Стабильное состояние Кашель, сонливость, быстрая утомляемость, возможна лихорадка, но у животного нет анорексии	Вероятно присутствие смешанной бактериальной популяции, в которой могут доминировать грамотрицательные бактерии	Триметоприм-сульфонамид, 15–30 мг/кг п/о или п/к каждые 12 часов	Цефалексин, 20–40 мг/кг п/о каждые 8 часов или амоксициллин-клавуланат в дозе 22 мг/кг п/о каждые 8–12 часов или Хлорамфеникол 50 мг/кг п/о, в/в или п/к каждые 6–8 часов
Нестабильное состояние Респираторный дистресс, лихорадка, лейкоцитоз со сдвигом влево	Аэробные грамотрицательные (кишечные) бактерии, особенно <i>Escherichia coli</i>	Цефазолин, 15–25 мг/кг в/в каждые 6–8 часов	Ампициллин**, 20–40 мг/кг в/в или п/к каждые 6–8 часов с энрофлоксацином*** 2,5 мг/кг медленной в/в**** инфузией (или в/м) каждые 12 часов

*Если только состояние животного не ухудшается, эмпирическое лечение продолжают еще 48–72 часа перед выбором альтернативного антибиотика.

**Клиндамицин, 10–20 мг/кг в/в или п/к каждые 12 часов, является лучшей альтернативой ампициллину, если есть подозрение, что патогенными микроорганизмами являются анаэробные бактерии.

*** Энрофлоксацин не назначают собакам в возрасте меньше 6 месяцев, если ситуация не критическая и есть альтернатива.

****Замечание. Энрофлоксацин не выпускают для внутривенного введения, но его рекомендуют животным с опасными для жизни инфекциями. Рассчитанная доза вводится болюсно в/в в течение 1–2 минут.

В/в – внутривенно, п/к – подкожно, п/о – перорально, в/м – внутримышечно

Диагностическое подтверждение бактериальной пневмонии основано на оценке секрети нижних дыхательных путей, собранной при инвазивной процедуре, такой как трахеальные смывы (собаки и кошки), транстрахеальная аспирация (собаки), бронхоальвеолярный лаваж или бронхоскопия. Диагностические образцы невозможно полностью предохранить от загрязнения выделениями из носовой или ротовой полости. Образцы отправляют на культивирование, тест на чувствительность к антибиотикам, окрашивание по Граму и цитологические анализы. Эти процедуры описаны во многих ветеринарных литературных источниках (Hawkins, 1998; Padrid, 1992).

В любом случае оправданы усилия по установлению патогенного микроорганизма, вызвавшего заболевание, и профили чувствительности к антибиотикам, несмотря на то, что результаты будут готовы только через 3–5 дней или больше. Если состояние животного не улучшается после эмпирического назначения антибиотиков, то очень важно для успешного лечения идентифицировать специфический бактериальный изолят и его чувствительность к антибиотикам.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КУЛЬТУРЫ

Несколько исследований подтвердили тот факт, что в бактериальных культурах, полученных от собак с клиническими симптомами инфекции нижних дыхательных путей, доминируют аэробные грамотрицательные бактерии (особенно виды, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*) и облигатные анаэробы (Angus et al., 1997). *Escherichia coli* присутствует в подавляющем числе изолятов, затем следуют *Pasteurella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pseudomonas aeruginosa*, виды *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus* (гемолитический и негемолитический) (Hawkins, 1998).

У кошек с симптомами заболевания нижних дыхательных путей культуры часто состоят из бактерий ротовой полости и включают широкий спектр микроорганизмов. Микроорганизмы *Moraxella spp.*, *Mycoplasma* и *Pasteurella multocida* отмечены чаще всего, у больных и здоровых кошек часто выделяют грамотрицательные, неферментативные бациллы, что затрудняет интерпретацию результатов (таблица 1; Moise et al., 1989; Dey et al., 1996).

Таблица 3. Правила назначения эмпирической антибактериальной терапии кошкам с подозрением на бактериальную пневмонию*.

Симптомы	Вероятный микроорганизм	Первоначальное назначение	Альтернативное назначение
Стабильное состояние Кашель, сниженная активность, повышенные дыхательные усилия, связанные с рентгенографическими изменениями	Грамотрицательные бактерии: <i>Pasteurella multocida</i> , виды <i>Moraxella</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i>	Амоксициллин-клавуланат – 10–20 мг/кг п/о или п/к каждые 8 часов	Триметоприм-сульфонамид, 15–30 мг/кг п/о или п/к каждые 12 часов или цефалексин, 22–44 мг/кг п/о каждые 8 часов
Нестабильное состояние Респираторный дистресс (тахипноэ, диспноэ) и рентгенографические изменения	Те же бактерии, что и в предыдущем случае	Цефазолин, 33 мг/кг в/в каждые 8–12 часов	Ампициллин, 20–40 мг/кг в/в или п/к каждые 6–8 часов; можно использовать с энрофлоксацином**, 2,5 мг/кг медленной в/в инфузией (или в/м) каждые 12 часов

*Если только состояние животного не ухудшается, эмпирическое лечение продолжают еще 48–72 часа перед выбором альтернативного антибиотика.

**Замечание. Энрофлоксацин не выпускают для внутривенного введения, но его рекомендуют животным с опасными для жизни инфекциями. Рассчитанная доза вводится болюсно в/в в течение 1–2 минут.

В/в – внутривенно, п/к – подкожно, п/о – перорально, в/м – внутримышечно

ЛЕЧЕНИЕ

Одним из наиболее фундаментальных принципов медицины является то, что лечение должно назначаться на основе точной диагностики. Однако в клинической практике есть ситуации, когда необходимость терапевтического вмешательства отодвигает на задний план диагностические мероприятия. В критической ситуации ветеринарного врача должны направлять интуиция и опыт. Эмпирическая терапия или лечение без точного диагноза редко бывают оптимальными, но в некоторых случаях они спасают жизнь. В таблицах 2 и 3 приведены эмпирические рекомендации по лечению животных с подозрением на бактериальную пневмонию. Естественно, что эти примерные рекомендации не будут иметь успеха у всех животных. Врач в любой момент может изменить терапевтические назначения в соответствии с состоянием животного. Эмпирическая терапия является отправной точкой в ситуации, когда надо спасать жизнь животного, но основное лечение должно опираться на точный диагноз.

Стабильное состояние

Не у всех животных с бактериальной пневмонией присутствует угрожающая жизни инфекция, и, следовательно, не всем требуются стационарное лечение и парентеральная терапия. В зависимости от основной причины болезни животным назначают антибиотики широкого спектра действия для перорального применения в домашних условиях. Однако через 48–72 часа после начала лечения рекомендуют провести общий осмотр и выполнить рентгенографическое исследование грудной клетки. Если у животного аппетит в норме, лихорадка отсутствует, а в рентгеновских снимках нет ухудшений, по сравнению с первоначальными снимками, лечение продолжают еще 1 неделю после полного выздоровления пациента. Затем животному не требуется ничего, кроме отдыха, адекватной физической нагрузки и высококалорийного корма. И наоборот, если через 48–72 часа после первоначальной оценки клиническая картина заболевания ухудшилась, состояние животного рассматривают как нестабильное (см. далее); при этом рекомендуется стационарный контроль с проведением парентеральной инфузионной и антибактериальной терапии в соответствии с результатами культивирования.

Нестабильное состояние

Состояние собак и кошек с подозрением на бактериальную пневмонию считается нестабильным, если у них наблюдается тахипноэ или диспноэ в покое. Другими симптомами, по которым пациентов относят к нестабильным, являются посторонние шумы в легких при аускультации, подъем температуры выше 40 °C, лейкоцитоз с повышенным количеством незрелых нейтрофилов.

Рекомендуется стационарное наблюдение за больным животным с немедленной инфузионной и антибактериальной терапией. У животных с дегидратацией ин-

фузионная терапия способствует слизисто-цилиарному очищению, которое соответственно улучшает вентиляцию и облегчает распределение антибиотиков в легкие путем перфузии. Рекомендации по применению парентеральных антибиотиков даны в таблицах 2 и 3.

В зависимости от причины бактериальной пневмонии и общего состояния здоровья животного нужно предусмотреть поддерживающую терапию. Увлажнение дыхательных путей комнатным распылителем и водяным паром облегчает удаление вязкой слизи, особенно у собак с кашлем. Распыление воды в течение 15–20 минут проводят 4 раза в день. Можно использовать бронходилататоры, особенно при генерализованном вовлечении легких, однако клиническая польза от перорального введения альбутерола и тербуталина сильно варьирует в каждом случае. Часто для облегчения удаления слизи из нижних дыхательных путей рекомендуют перкуссию или массажные поколачивающие движения, которые проводят каждый час. Кислород через назальные трубки назначают животным с низким парциальным давлением кислорода или высоким углекислого газа и респираторным дистрессом. Подача кислорода связана с большим риском для животного, поэтому требуется постоянный мониторинг.

Литература

- Angus JC, Jang SS, Hirsh DC: Microbiological study of transtracheal aspirates from dogs with suspected lower respiratory tract disease: 264 cases (1989-1995). *J Am Vet Med Assoc* 210:55, 1997. *This is a comprehensive clinical study on bacterial infections of the lower respiratory tract of dogs.*
- Dye JA, McKiernan BC, Rozanski EA, et al: Bronchopulmonary disease in the cat: Historical, physical, radiographic clinicopathologic, and pulmonary functional evaluation of 24 affected and 15 healthy cats. *J Vet Intern Med* 10:385, 1996. *This article discusses an investigation of diagnostic procedures and treatment of cats with lower respiratory tract disease compared with healthy, untreated cats.*
- Hawkins EC: Disorders of the pulmonary parenchyma. In: Nelson RW, Couto CG, eds: *Small Animal Internal Medicine*, 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998, p 285. *The management of bacterial pneumonia in dogs and cats is reviewed.*
- Hawkins EC: Diagnostic tests for the lower respiratory tract. In: Nelson RW, Couto CG, eds: *Essentials of Small Animal Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 185. *The procedures for diagnostic assessment of dogs and cats with lower respiratory disease are reviewed.*
- Henik RA, Yeager AE: Bronchopulmonary diseases. In: Sherding RG, ed: *The Cat: Diseases and Clinical Management*, 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1994, p 979. *This chapter presents a general review of lower respiratory disease in the cat.*
- Moise NS, Wiedenkiller D, Yeager AE, et al: Clinical, radiographic, and bronchial cytologic feature of cats with bronchial disease: 65 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 194:1467, 1989. *This article describes a comprehensive study of cats with defined lower respiratory disease, including bacterial pneumonia.*
- Padrid P: Chronic lower airway disease in the dog and cat. *Probl Vet Med* 4:320, 1992. *This is a clinical perspective on the management of disorders predisposing dogs and cats to bacterial pneumonia.*

Диагностика и лечение грибковых заболеваний дыхательной системы

АЛЬФРЕД М. ЛИДЖЕНДЕР

РОБЕРТ Л. ТУЛ

Большинство системных грибковых инфекций внедряются через дыхательные пути и оставляют первоначальный очаг инфекции в легких перед диссеминированием по всему организму. Так протекают бластомироз, гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз. Криптококки и виды *Aspergillus* вначале колонизируют носовые ходы.

ДИАГНОСТИКА

Ветеринарный врач должен подозревать грибковую пневмонию всякий раз, когда антибиотики оказываются неэффективными, а также при одновременном поражении глаз, костей, кожного покрова, лимфатических узлов, пищеварительного тракта или головного мозга, либо при характерных изменениях на рентгеновских снимках грудной клетки.

Изменения на снимках грудной клетки варьируют в зависимости от каузативного микроорганизма и тяжести заболевания. Типичны неструктурированные линейные или узловые интерстициальные и иногда альвеолярные инфильтраты (рис. 1). Со временем образуются узелки (более 4 мм) из мягкой ткани с хорошо очерченными границами или полые (рис. 2). Эти интерстициальные нарушения очень похожи на метастазы в легкие. Воротная или медиастинальная лимфаденопатия присутствует не всегда и может сопровождаться нарушениями паренхимы. Грудинная лимфаденопатия встречается редко. Утолщение плевры не является специфичным для грибковой пневмонии, потому что может присутствовать и при других заболеваниях.

На рентгеновских снимках бластомироз и кокцидиоидомикоз имеют похожие диффузные нодулярные интерстициальные или смешанные бронхоинтерстициально-альвеолярные инфильтраты и утолщение плевры различной степени. Трахеобронхиальная лимфаденопатия чаще всего наблюдается при кокцидиоидомикозе (85%), чем при бластомирозе (20%). При гистоплазмозе отмечаются более мелкие интерстициальные инфильтраты, чем при бластомирозе и кокцидиоидомикозе, и реже заболевание сопровождается поражением альвеол (10%). Трахеобронхиальная лимфаденопатия чаще наблюдается у собак с гистоплазмозом (50%), чем у кошек. Кальцифицированные легочные или воротные узелки (соответственно 60% и 40%) предполагают хронический неактивный гистоплазмоз (рис. 3). У некоторых собак с сильной воротной лимфаденопатией и связанным с ней фиброзом наблюдается очаговое сужение трахеального просвета или основного ствола бронха, что приводит к обструкции дыхательных путей и задержке воздуха на выдохе (рис. 4). Это чаще встречается при гистоплазмозе, чем при кокцидиоидомикозе. Задержка воздуха вызывает расширение легких, которое на рентгеновских снимках выглядит очень прозрачным.

Криптококкоз у кошек часто поражает носовые ходы и сопровождается чиханием и выделениями из носовой полости. Кожный покров головы часто инфицирован, но поражения легких, глаз и головного мозга наблюдаются реже. На рентгеновских снимках животных с криптококкозом видны неструктурные нарушения и большое количество жидкости в носовой полости и лобных пазухах. На вышележащих костях и верхней челюсти наблюдаются лизис костной ткани и опухание мягкой ткани (рис. 5). Повреждения легких, если есть, варьируются от единичных или множественных узелков до мелкозернистых микроузловых гранулем.

Аспергиллез у собак чаще встречается среди немецких овчарок и сопровождается ринитом, который хорошо поддается терапии антибиотиками. Для дифференциации аспергиллеза от опухолей полости носа применяются рентгенография. В данном случае присутствует очаговое разрушение носовой раковины, что на рентгеновских снимках выглядит как ряд отверстий или больших областей лизиса тканей носовой раковины. Эти нарушения можно принять за неоплазию. В отличие от опухоли эрозия сошника и носовой перегородки встречается редко и только в прогрессирующих случаях аспергиллеза (рис. 6).

Несмотря на то, что инфицирование легких часто наблюдается при бластомирозе, кокцидиоидомикозе и гистоплазмозе, выделить патогенный микроорганизм, вызвавший заболевание, из дыхательных путей практически невозможно. В трахеобронхиальных смывах и при бронхоальвеолярном лаваже можно выделить микроорганизмы, но у большинства собак с явными поражениями легких выделения грибов в бронхальную секрецию не происходит. У некоторых собак необходимо взять легочные аспираты, но если были случаи диспноэ, то это может иметь неблагоприятные последствия. Грибы легче выделить из материала, взятого аспирацией из увеличенных лимфатических узлов, мазков-отпечатков кожных повреждений, костных биоптатов и при энуклеации слепого глаза. Из-за продолжительности и высокой стоимости лечения необходим точный диагноз, подтвержденный цитологическими и гистологическими анализами и посевами культур, а не предварительный диагноз на основе положительных результатов серологических тестов.

У кошек с криптококкозом грибы обычно обнаруживают в густых слизистых выделениях внутри носовых ходов, которые берут для образцов при отоскопии. Аспираты или биоптаты из припухлости в области спинки носа или из интраназальных гранул также могут содержать грибы.

Мицелий грибов *Aspergillus* можно найти в биоптатах некоторых собак, взятых из тканей полости носа при по-



Рис. 1. Типичные диффузные неструктурированные и узловые интерстициальные поражения при грибковом заболевании



Рис. 3. Кальцификация при гистоплазмозе



Рис. 2. Эти мягкотканые легочные узлы (показано стрелками) являются гранулемами, возникшими на фоне бластомикоза



Рис. 4. Трахео-бронхиальная лимфаденопатия и сверхпрозрачные легкие при гистоплазмозе

мощи отоскопа. Пещеристые полые пространства в полости носа предполагают разрушение носовой раковины при аспергиллёзе. Положительные результаты посева культур подтверждают диагноз аспергиллёза, но выделение одной колонии может относиться к загрязнению, поэтому необходимо и гистологическое обнаружение грибов в пораженных тканях. Для удаления некротического материала из носовых ходов и получения хороших биоптатов проводят открытую биопсию.

Если грибы невозможно найти при прямых исследованиях, проводят серологические анализы для диагностики системной грибковой инфекции. Обычно подтверждением бластомикоза и гистоплазмоза является положительный результат иммунодиффузии в агаровом геле. Но этот тест не чувствителен при ранних формах бластомикоза, в этих случаях в 25% и более он дает ложноотрицательные результаты. Может произойти перекрестная реакция между бластомикозом и гистоплазмозом, но в любом случае тест подтверждает

грибковую инфекцию. Для диагностики кокцидиоидомикоза используют реакцию связывания комплемента. Для этого сразу после того, как кровь свернулась, необходимо быстро отделить сыворотку от эритроцитов. Сыворотка, оставшаяся вместе с эритроцитами, скорее всего, будет антикомплиментарной, поэтому исследовать ее не имеет смысла. При криптококкозе тест латекс-агглютинации для капсулярных антигенов выявляет большинство инфицированных кошек и подтверждает диагноз. Серологические тесты на аспергиллёз также могут подтверждать диагноз, но они часто дают ложноотрицательные результаты даже для прогрессирующего заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Бластомикоз

Бластомикоз у собак и кошек лучше всего лечить итраконазолом в дозе 5 мг/кг в день для собак и 10 мг/кг в день для кошек. Лечение нужно продолжать по крайней мере 60-90 дней или еще 30 дней после исчезновения всех симптомов заболевания. Нет смысла проводить титрование для определения продолжительности лечения. Итраконазол нужно давать с кормом с целью максимизации



Рис. 5. Поражение носовой полости при криптококкозе



Рис. 6. Деструктивный ринит при аспергиллёзе

абсорбции препарата. У разных животных абсорбция будет различной, иногда при отсутствии реакции на лечение необходимо определить сывороточную концентрацию препарата. Наиболее распространенным побочным эффектом итраконазола является анорексия из-за его гепатотоксичности. Каждый месяц при анорексии следует измерять сывороточную активность аланинаминотрансферазы. При анорексии лечение итраконазолом прекращают, а потом начинают с половины дозы при возвращении аппетита. У некоторых собак после лечения итраконазолом наблюдается васкулит (*Legendre et al., 1996*). Это приводит к появлению округлых поражений на кожном покрове и иногда отекам в области конечностей. Нарушения исчезают после прекращения применения препарата.

Лечение собак с бластомикозом может привести к ухудшению симптомов на 2–3-й день после начала противогрибковой терапии. Эти осложнения наблюдаются при назначении итраконазола и амфотерицина-В и объясняются, скорее всего, воспалением, обусловленным выделением продуктов разложения погибших грибов. Это воспаление может привести к угрожающему жизни диспноэ. Собакам с ухудшением состояния и диспноэ после начала лечения дают преднизон в дозе 1 мг/кг 2 раза в день в течение 3–4 дней. Пользу стероидов определить трудно, потому что большинство собак с сильными респираторными нарушениями погибают вне зависимости от лечения. Собакам, которых лечили стероидами, продолжают да-

вать итраконазол на 2–4 недели дальше обычного. Для выживания животных нужна ранняя диагностика.

Гистоплазмоз

Гистоплазмоз является одновременно заболеванием дыхательных путей и инфекцией пищеварительного тракта и печени. Кошек и собак с преобладанием респираторных симптомов лечат итраконазолом, 10 мг/кг в день, который дают вместе с кормом. Следует помнить о побочных эффектах, упомянутых в разделе, посвященном лечению бластомикоза. У собак с кишечным гистоплазмозом итраконазол всасывается плохо, поэтому их вначале лечат амфотерицином-В в дозе 0,5 мг/кг каждые 48 часов. Препарат вводят внутривенно, в течение 3–5 часов, в 5%-ном растворе декстрозы и без электролитов. Перед введением каждой дозы нужно измерять концентрацию азота мочевины крови. Степень почечной токсичности сильно варьирует в каждом конкретном случае, ее нельзя предсказать по реакции после введения первых двух-трех доз. Обычно после 6-й дозы амфотерицина-В у собак наступает улучшение и начинается увеличение массы тела, что говорит о нормальной кишечной абсорбции. После этого лечение амфотерицином заменяют на итраконазол. Общая продолжительность лечения составляет 90 дней и еще 30 дней после исчезновения клинических симптомов. Лечение кошек амфотерицином соответствует рекомендациям, данным в разделе о лечении криптококкоза.

Кокцидиоидомикоз

Кокцидиоидомикоз особенно трудно поддается лечению, в этом случае иногда приходится лечить животное всю жизнь, особенно при поражении костной и центральной нервной системы. Для собак с тяжелым и угрожающим жизни кокцидиоидомикозом более эффективным может оказаться флуконазол, 10 мг/кг 2 раза в день, чем кетаконазол. После кризиса продолжают лечение кетаконазолом, 10 мг/кг с кормом 2 раза в день. Кетаконазол дешевле и так же эффективен, как и флуконазол, при продолжительном лечении. При анорексии и печеночной интоксикации дозы снижают, но затем медленно возвращаются к первоначальной дозировке. Кокцидиоидомикоз ЦНС лучше лечить флуконазолом в дозе 10 мг/кг 2 раза в день. Реакцию на лечение отслеживают при помощи теста связывания комплемента. Каждые 2–3 месяца проводят титрование, а лечение прекращают при исчезновении нарушений или при падении титров (от 1 : 2 к 1 : 4), либо при отрицательных результатах в течение 3 месяцев. После лечения в течение года каждые 3 месяца определяют титры, чтобы своевременно зафиксировать рецидив.

Криптококкоз

Криптококкоз можно вылечить пероральным назначением флуконазола, 50 мг на кошку в день в течение как минимум 90 дней (Malik et al., 1992) или итраконазолом, также по 50–100 мг на кошку в день, но здесь средняя продолжительность лечения будет составлять 8,5 месяцев (Medleau et al., 1995). Очень трудным является лечение кошек, инфицированных вирусом лейкоза или вирусом иммунодефицита кошек (Jacobs et al., 1997). Вылечить полностью грибковые поражения глаз и ЦНС практически невозможно, но их можно контролировать постоянной терапией. Криптококки быстро становятся резистентными к противогрибковым препаратам. При прогрессировании заболевания лечение нужно изменить, при этом в добавление к флуконазолу или итраконазолу назначают флуцитозин, в дозировке 100–125 мг/кг в день, которую делят на 2–3 приема. Триазольные препараты (флуконазол и итраконазол) взаимозаменяемы, поэтому резистентность к одному не всегда будет проявляться и к другому препарату. Кошек с резистентностью к этим препаратам лечат амфотерицином-В. Этот препарат опасен для кошек, так как вызывает почечную недостаточность. Амфотерицин-В вводят внутривенно в течение 3–4 часов в дозе 0,5 мг/кг через день. Перед введением каждой дозы нужно измерять азот мочевины крови. Malik предложил интересный и парадоксальный подход к лечению кошек амфотерицином-В. Он вводил препарат в дозе 0,5 мг/кг через день вместе с 400 мл 2,5%-ной декстрозы и 0,45%-ного физиологического раствора (Malik et al., 1996). Это лечение дало прекрасные результаты без каких-либо значительных нарушений функции почек.

Тест латекс-агглютинации является не только прекрасным диагностическим тестом на криптококковые капсулированные антитела, но и прекрасным инструментом для мониторинга реакции на лечение у кошек. Jacobs и его коллеги (1997) показали, что при эффективном лечении в течение 2 месяцев титры антител снижались до 10% от первоначального уровня. Кошек с постоянно высокими титрами, несмотря на терапию, следовало лечить другим препаратом. Титрование также помогло определить момент окончания лечения. Кошек с криптококкозом приходится лечить очень долго, месяцы и годы, особенно при поражении ЦНС. Иногда титр антител снижается (1 : 2 или 1 : 4) и остается на этом уровне долгое время, когда симптомы уже исчезли. Если титр держится на низком уровне в течение нескольких месяцев, то лечение прекращают, а титрование проводят каждый месяц. При увеличении титра или рецидиве симптомов лечение возобновляют.

Аспергиллёз носовой полости

Аспергиллёз носовой полости лечат итраконазолом в дозе 5 мг/кг 2 раза в день примерно 90 дней. У 60–70% собак такая терапия дает полное излечение. При применении препарата в таких дозах у 15% животных развивается анорексия, что требует уменьшения дозы. У 8% собак начинается язвенный дерматит вследствие васкулита (Legendre et al., 1996). Несмотря на то, что терапия итраконазолом – самый легкий выбор, продолжительное лечение крупных собак обходится очень дорого, и нужно предусмотреть другой менее дорогостоящий, хотя и менее эффективный способ. В другой статье этой книги описан способ введения 1%-ного раствора клотримазола в носовые ходы и пазухи. После лечения часто продолжают выделения из носовой полости, потому что поврежденная слизистая оболочка предрасположена к вторичной инфекции. Может потребоваться периодическое лечение антибиотиками.

Литература

- Davidson AP, Pappagianis D: Treatment of nasal aspergillosis with topical clotrimazole. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 899-901.
- Jacobs GJ, Medleau L, Calvert C, et al: Cryptococcal infection in cats: Factors influencing treatment outcome, and results of sequential serum antigen titers in 35 cats. J Vet Intern Med 11:1, 1997.
- Legendre AM, Rohrbach BW, Toal RL, et al: Treatment of blastomycosis with itraconazole in 112 dogs. J Vet Intern Med 10:365, 1996.
- Malik R, Wigney DI, Muir DB, et al: Cryptococcosis in cats: Clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. J Vet Med Mycol 30:133, 1992.
- Malik R, Craig DI, Martin P, et al: Combination chemotherapy of canine and feline cryptococcosis using subcutaneously administered amphotericin B. Aust Vet J 73:124, 1996.
- Medleau L, Jacobs GJ, Marks MA: Itraconazole for the treatment of cryptococcosis in cats. J Vet Intern Med 9:39, 1995.

Терапевтическое и хирургическое лечение плевральных выпотов

ЭЛЕАНОР К. ХАУКИНС

ТЕРЕЗА В. ФОССУМ

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПЛЕВРАЛЬНЫХ ВЫПОТАХ

Респираторные нарушения при плевральных выпотах происходят потому, что легкие не могут расширяться, следовательно, для стабилизации состояний таких пациентов нужен срочный торакоцентез. Торакоцентез также показан в диагностических целях животным с плевральными выпотами, его следует проводить до назначения антибактериальной терапии. Основная опасность торакоцентеза заключается в разрыве нижележащих легочных тканей, что приводит к пневмотораксу, гемотораксу или легочному кровотечению у ослабленных животных. Риск сводят к минимуму хорошей фиксацией животных, правильной техникой выполнения торакоцентеза и соответствующим выбором катетера. Часто вполне достаточно местной анестезии и фиксации вручную, но легкая седация облегчает сдерживание непослушных и испуганных животных.

Торакоцентез обычно выполняют между седьмым и девятым межреберным пространством выше реберно-хрящевого соединения. Очаги скопления жидкости определяют по рентгеновским снимкам и при УЗИ. Торакоцентез по-возможности желателно проводить под контролем ультразвукового датчика.

Часто используют катетер-«бабочку», потому что стоимость его невысока и он удобен. Расширение не позволяет игле двигаться дальше, а тройной кран облегчает удаление жидкости и предотвращает попадание воздуха в грудную клетку. Одна рука врача, который держит крылья катетера, всегда должна находиться на грудной стенке, он должен быть готов сразу вытащить катетер, если почувствует его соприкосновение с поверхностью легких, или сразу сдержать невольные движения животного. Существуют и специальные катетеры для торакоцентеза (*Argyle Turkel Safety Thoracocentesis System, Sherwood Medical, St. Louis*). Они относительно дорогостоящие, но безопасны и предотвращают повреждение легочной ткани. Альтернативно можно использовать катетеры поверх иглы (например, длиной 8–13 см, 16–18 G (*Angiocath, Becton Dickinson Vascular Access, Sandy, Utah*)), у которых есть ряд преимуществ перед катетерами-«бабочками». Когда катетер установлен, внутри грудной клетки нет иглы, которая может повредить ткань легких, поэтому он безопасен при перемещении животного, которое необходимо для увеличения оттока жидкости. Эти катетеры выпускают большой длины, что позволяет достичь плеврального пространства у крупных собак и собак с ожирением. Расширение на трубке и тройной кран облегчают удаление жидкости. В катетере можно сделать дополнительные отверстия, чтобы избежать его обструкции. При проделывании отверстий нужны стерильные резиновые

перчатки и хирургический скальпель. Чтобы не допустить ломания катетера в плевральном пространстве, эти отверстия не должны превышать одной трети окружности катетера, быть расположены на расстоянии друг от друга и не иметь острых краев. После торакоцентеза катетер осторожно удаляют.

Нужно удалить как можно больше жидкости, исключение составляют животные с гемотораксом. Респираторные нарушения у животных с гемотораксом зависят от многих причин (неадекватное снабжение кислородом, гиповентиляция), а кровь может быть вновь абсорбирована. Этим животным необходимы подача кислорода и переливание крови, поэтому торакоцентез выполняют, только чтобы позволить легким расширяться. Гемоторакс диагностируют на основании сильной травмы в анамнезе. С другой стороны, появление крови при торакоцентезе свидетельствует о травме во время процедуры. Свободную кровь в плевральном пространстве дифференцируют от крови при проведении торакоцентеза по следующим признакам: по малой свертываемости, малому гематокриту по сравнению с периферической кровью и эритрофагоцитозу, определяемому цитологическим методом.

Обязательно нужно провести цитологический анализ жидкости, полученной из плеврального пространства. Общее количество клеток, белковый состав и мазки концентрированной жидкости позволяют классифицировать ее как транссудат, измененный транссудат, септический или несептический экссудат или геморрагические выпоты. Мазки должны быть тщательно исследованы на предмет инфекционных агентов и патологических клеточных популяций. Часть жидкости должна храниться для дальнейших исследований, которые назначают после изучения анамнеза, общего осмотра и цитологических анализов. При подозрении на пиоторакс проводят окрашивание по Граму и посев аэробных или анаэробных культур. Хилоторакс также входит в дифференциальный диагноз, поэтому нужно определить концентрацию триглицеридов и сравнить ее с концентрацией триглицеридов в сыворотке, полученной из пробы крови, взятой при проведении торакоцентеза.

Также для лечения респираторных, сердечно-сосудистых и системных нарушений животному назначают инфузионную терапию при дегидратации и шоке или антибиотики при септическом синдроме. Полная диагностика проводится уже после стабилизации состояния животного. Выбор анализов основан на анамнезе, результатах общего осмотра и цитологических данных выпотов. После установления основной причины выпотов (таблица 1), которую сразу начинают лечить, торакоцентез проводят для поддержания комфортного состояния у животного, пока не будет ликвидирована основная причина. Далее в

статье рассмотрены вопросы лечения пиоторакса, хилоторакса и злокачественных выпотов.

ПИОТОРАКС

Диагноз пиоторакса подтверждает присутствие септического экссудата при торакоцентезе. Для диагностики нужно получить плевральную жидкость до начала антибактериальной терапии, чтобы цитологически определить патогенные микроорганизмы, вызвавшие заболевание. Если курс антибиотиков уже начат, у выпотов могут быть характеристики несептического экссудата. Окрашивание по Граму помогает идентифицировать микроорганизмы до получения результатов посева культур. В основном у животных наблюдается смешанная инфекция анаэробными и аэробными бактериями.

Зачастую никакого источника инфекции найти невозможно, обычно такая ситуация наблюдается у кошек. В некоторых подобных случаях началом заболевания могут быть легочная инфекция или проникающая рана. Инородное тело является другой причиной пиоторакса, оно может мешать лечению болезни. Хотя у собак часто встречается идиопатический пиоторакс, инородные тела у них присутствуют чаще, чем у кошек.

Прежде всего нужно стабилизировать состояние животного с сильной дегидратацией, нарушением электролитного баланса или сепсисом. Торакоцентез выполняют в диагностических и терапевтических целях. Назначают инфузионную терапию и введение антибиотиков. Рекомендации по выбору антибиотиков приведены ниже.

Ключевыми моментами успешного лечения пиоторакса являются дренирование и антибиотики. Также показано обычное поддерживающее лечение. Агрессивную терапию нужно начинать сразу после диагностики пиоторакса, чтобы свести к минимуму образование спаек, которые мешают дренированию и снижают успех лечения. Дренирование осуществляют через постоянные трубки в грудной клетке. Периодический торакоцентез не так эффективен, как дренирование через постоянные грудные трубки, но может рассмотрен как альтернатива эвтаназии.

Вначале устанавливают одну грудную трубку. Трубка должна быть как можно больше, насколько позволит межреберное пространство, чтобы не было ее обструкции фибрином. После удаления через трубку максимального количества жидкости выполняют рентгеновские снимки грудной клетки. Если осталось мало жидкости, то оставляют одну трубку. Если же выпоты персистируют с другой стороны, устанавливают вторую трубку. Неправильное положение трубки в грудной клетке приводит к персистированию жидкости с ипсилатеральной стороны. В этом случае показано смещение или переустановка трубки. Постоянное присутствие жидкости, несмотря на перемещение трубки, говорит о спайках. Проводят медикаментозное лечение в течение 2–3 дней, но если скопление жидкости продолжается, то показаны торакотомия и хирургическое удаление спаек.

Постоянная или периодическая аспирация жидкости через грудные трубки позволяет удалить экссудат из плевральной полости. Постоянная аспирация имеет преимущество в виде максимального удаления жидкости, тогда как периодическая более проста в исполнении. Для постоянной аспирации нужен насос, прикрепленный к системе сбора жидкости, которая контролирует давление

Таблица 1. Причины плевральных выпотов, требующие незамедлительной терапии

Сердечная недостаточность (измененный транссудат или лимфа)
Дирофиляриоз
Кардиомиопатия
Заболевание перикарда
Недостаточность трехстворчатого клапана
Врожденная сердечная недостаточность
Обструкция или тромбоз краниальной полой вены
Гипопротеинемия (чистый транссудат)
Энтеропатия с потерей белка
Нефропатия с потерей белка
Печеночная недостаточность
Инфекционный перитонит кошек (несептический экссудат)
Коагулопатия (геморрагические выпоты)
Отравление родентицидами
Дефицит факторов свертывания крови
Травма (геморрагические выпоты или лимфа)
Заворот легочной доли (несептический экссудат или геморрагические выпоты)
Грыжа диафрагмы (измененный транссудат, несептический экссудат или геморрагические выпоты)
Легочная тромбоэмболия (измененный транссудат, несептический экссудат или геморрагические выпоты)

всасывания и односторонний ток жидкости. Эти системы имеются в продаже (*Thora-Seal III, Sherwood Medical, St. Louis*). Альтернативной является сборная система трех бутылок. Эта система состоит из трех герметично закрытых бутылок, соединенных друг с другом. Первую бутылку присоединяют к грудной трубке, и в нее собирается жидкость. Вторая бутылка контролирует давление всасывания. Эта бутылка частично наполнена водой. В нее вставлена трубочка, верхний конец которой выходит наружу, а нижний опущен ниже уровня воды на 10–15 см, что создает желаемое давление всасывания. В третьей бутылке создана водяная пробка, которая предотвращает попадание воздуха в грудную клетку. Водяная пробка образуется благодаря прохождению трубки через вторую бутылку в третью, где ее конец находится в воде.

Постоянная аспирация не способна сильно сократить время лечения пиоторакса. Для выявления любых проблем в откачивающей системе необходим постоянный мониторинг. Любые просачивания между плевральной полостью и водяной пробкой чреваты фатальными последствиями. Систему также нужно постоянно осматривать на предмет обструкции из-за изгиба трубок и закрытия их фибрином и клеточными остатками.

Периодическая аспирация шприцем также может быть успешной, если промежутки времени между дренированием будут короткими. Вначале аспирацию проводят каждые 2–4 часа. Поскольку объем жидкости значительно снижается уже в первые дни, то этот промежуток времени увеличивают. По возможности в первые 24–48 часов дренирование проводят только вечером, если же этого недостаточно, дренирование проводят поздно вечером и рано утром.

Для усиления дренирования два раза в день проводят лаваж плевральной полости 0,9%-ным солевым раствором. Никакой особой пользы от добавления в этот раствор антибиотиков, антисептиков или ферментов не отмечалось. Грудную клетку следует дренировать как можно тщательнее. В грудную клетку медленно вливают теплый (температуры тела) солевой раствор из расчета 10 мл/кг массы тела. При дискомфорте объем вливания уменьшают. Ожидаемый возврат составляет 75% от введенного

раствора. Возврат большего объема мутной жидкости говорит о том, что вскрыт карман экссудата. Возврат меньшего объема свидетельствует о том, что жидкость зашла в карманы, недоступные для дренажа имеющейся трубкой. Эти результаты подтверждаются рентгеновскими снимками.

Все оборудование должно содержаться в стерильных условиях, чтобы предотвратить проникновение больничных патогенов.

Первоначальный выбор антибиотиков основан на чувствительности к ним и грамотрицательных бактерий, и анаэробных микроорганизмов. Результаты бактериального посева и теста на чувствительность к антибиотикам должны быть сразу же применены для изменения лечения, если обнаружен резистентный микроорганизм. Результаты бактериального посева могут быть отрицательными, несмотря на присутствие бактерий, и только на их основе нельзя исключать диагноз пиоторакса. При плохом состоянии животного антибиотики вводят внутривенно; когда у пациента появляется аппетит, их дают перорально. Лечение антибиотиками продолжают еще 4–6 недель после удаления грудных трубок.

Вначале применяют ампициллин, но он неэффективен в отношении *Bacillus fragilis*, образующих бета-лактамазу. Против этих бактерий используют амоксициллин с клавулановой кислотой (Клавамокс, *Pfizer Animal Health*, 22 мг/кг каждые 8 часов). Если амоксициллин с клавулановой кислотой невозможно ввести внутривенно, то назначают ампициллин с сульбактамом (Уназин, *Pfizer Animal Health*). Дозу этого препарата определяют исходя из ампициллина (22 мг/кг каждые 8 часов). Клиндамицин в дозе 11 мг/кг каждые 12 часов хорошо действует против анаэробов, включая *Bacillus fragilis*, но в отношении грамотрицательных бактерий необходим дополнительный препарат. Можно использовать энрофлоксацин в дозе 2,5–5 мг/кг каждые 12 часов или аминогликозиды. Энрофлоксацин предпочтительнее, поскольку его можно безопасно применять в течение длительного времени.

При обнаружении в плевральной жидкости «серных зерен», видимых невооруженным глазом, или ветвистых нитеобразных микроорганизмов в результате цитологического исследования, что говорит о присутствии *Actinomyces* и *Nocardia spp.*, необходимы специальные антибиотики. Для идентификации микроорганизмов требуется окраска кислотой. Можно предположить, что кислотоустойчивыми организмами скорее всего будут *Nocardia*, хотя в некоторых случаях *Nocardia* нет положительного результата окрашивания. *Actinomyces* более распространены, но точный диагноз можно поставить только по результатам культивирования. *Actinomyces* чувствительны к производным пенициллина. *Nocardia* менее предсказуемы, однако при нокардиозе используют продолжительную терапию препаратами триметоприм-сульфа, тетрациклином или аминогликозидами.

Очень важен регулярный мониторинг за животным, чтобы точно определить момент удаления грудных трубок или хирургического вмешательства. Экономия на мониторинге приводит к дополнительным тратам на лечение осложнений и стационарное наблюдение. Через день необходимо проводить рентгенологическое исследование состояния грудной полости в латеральной и вентродорсальной или дорсовентральной проекции.

Персистирование или увеличение карманов с жидкостью говорит о необходимости перемещения грудных трубок или о необходимости хирургического вмешательства, если переустановка трубок не помогает. Каждый день измеряют объем удаленной жидкости, а затем микроскопируют пробу выпота. При отсутствии плевральной жидкости на рентгеновских снимках грудные трубки удаляют. Для этого нужно, чтобы объем удаленной жидкости уменьшался примерно на 2 мл/кг веса тела каждый день, а при цитологическом исследовании не было симптомов инфекции. С цитологической точки зрения выздоровлением является отсутствие микроорганизмов. Также должно произойти снижение количества нейтрофилов с отсутствием дегенеративных признаков и появление макрофагов. Если эти признаки для удаления трубок не появились после 1-й недели агрессивной терапии, проводят хирургическое вмешательство.

Общее состояние животного оценивают с помощью общего клинического анализа крови и биохимического исследования сыворотки крови. Часто наблюдаются нарушения электролитного баланса, пока у пациента не появится хорошего аппетита.

После удаления грудных трубок пероральное применение антибиотиков прекращают. Через неделю после удаления трубок и прекращения антибиотикотерапии животное обследуют. В идеале повторное обследование нужно провести еще через месяц. В этот момент выполняют рентгенологическое исследование грудной клетки. Его целью является ранняя диагностика рецидивов, которая облегчает нахождение очага инфекции или инородного тела. Тщательный осмотр грудной полости очень затруднителен, особенно у животных с экссудативным заболеванием в анамнезе.

Диагностическая операция показана для удаления предполагаемого инородного тела и очага инфекции, для разрушения спаек, когда невозможно достичь адекватного дренирования, или же для животных, у которых не наблюдается значительного улучшения после 1-й недели агрессивной медикаментозной терапии. Выполняют стернотомию, чтобы обследовать обе стороны грудной клетки, если явные нарушения не удалось обнаружить на рентгеновских снимках. Фибриновые спайки разрушают, патологически увеличенные легочные доли удаляют и стараются обнаружить инородные тела. Как было отмечено выше, большая часть инородного материала очень трудно выявляется при хирургической операции. После торакотомии продолжают дренирование через грудную трубку. Трубку удаляют через 1–3 дня, руководствуясь теми же критериями, что и при медикаментозном лечении.

Прогноз для пиоторакса благоприятный. Если агрессивное лечение начато рано, заболевание проходит без каких-либо осложнений. Большинство животных, которые погибают или подвергаются эвтаназии в первые дни болезни, либо поражены системным заболеванием, либо их владелец отказывается от лечения. В присутствии инородных тел рецидивы наиболее вероятны, если не удалены пораженная легочная доля или ткань. Изначальное лечение пиоторакса одними пероральными антибиотиками или одним торакцентезом приведет к образованию спаек и необходимости хирургического вмешательства.

ХИЛОТОРАКС

Лимфой называют жидкость, поступающую из кишечника и, следовательно, содержащую большое количество жиров; *хилотораксом* называется скопление лимфы в плевральной полости. Считается, что у большинства животных аномальный поток и давление в грудном лимфатическом протоке (ГП) приводят к экссудации лимфы из непогрязенных, но расширенных грудных лимфатических сосудов (это называется *торакальной лимфангиэктазией*). Такая дилатация лимфатических сосудов является реакцией на повышенное образование лимфы в печени или на уменьшение лимфатического дренирования в венозную систему из-за высокого венозного давления, либо в результате действия обоих факторов, увеличения потока лимфы и уменьшения дренирования. Любое заболевание, при котором повышается венозное давление, может привести к хилотораксу. Травма является редкой причиной хилоторакса у собак и кошек, потому что ГП быстро восстанавливается, а выпоты рассасываются без лечения в течение 1–2 недель.

Возможными причинами хилоторакса являются новообразования в области передней части средостения (медиастинальная лимфосаркома, тимомы), заболевания сердца (кардиомиопатия, перикардальные выпоты, ди-рофиляриоз, врожденная правосторонняя сердечная недостаточность), грибковые гранулемы, венозные тромбы и врожденные аномалии ГП. Хилоторакс может наблюдаться вследствие диффузных лимфатических нарушений, включая кишечную лимфангиэктазию и генерализованную лимфангиэктазию с подкожным просачиванием лимфы. У большинства животных, несмотря на тщательное обследование, основная причина хилоторакса так и остается невыясненной (идиопатический хилоторакс). Поскольку лечение хилоторакса зависит от его причины, то ветеринарный врач всегда должен стараться найти сопутствующее заболевание, прежде чем назначать лечение.

Хилоторакс, как правило, вызывает респираторные нарушения вследствие плевральной выпота или кашля, или и того, и другого. Кашель является первым (иногда единственным) явным нарушением, отмеченным владельцем, пока у животного не появилось диспноэ. Многие владельцы, прежде чем обратиться к ветеринарному врачу, отмечали многомесячный кашель, следовательно, кашляющих животных, не реагирующих на обычное лечение, нужно проверять на хилоторакс. Кашель может быть результатом раздражения, вызванного выпотом, или относиться к основной причине заболевания (кардиомиопатии, торакальной неоплазии).

У этого заболевания нет четкой породной предрасположенности ни среди собак, ни среди кошек, но давно было высказано предположение, что предрасположенность есть у афганских борзых. Позже была отмечена предрасположенность у сиба-ину. Среди кошек чаще всего болеют ориентальные породы (сиамские и гималайские). Хилоторакс может возникать у животных в любом возрасте, однако в одном исследовании было отмечено, что старые кошки болеют чаще, чем молодые. Это является показателем связи хилоторакса и неоплазии. Собаки породы афганская борзая болели в любом возрасте, а собакам породы сиба-ину было меньше 1 года. Половой предрасположенности не выявлено.

У большинства животных с хилотораксом нормальная температура тела, за исключением сильно возбужденных или, наоборот, угнетенных пациентов. Другими симптомами являются приглушение сердечных тонов, угнетение, анорексия, потеря веса, бледность слизистых оболочек, аритмия и шумы в сердце. Шумы в качестве основной причины предполагают поражение сердца, поэтому всем животным с хилотораксом нужно провести полное обследование функции сердца, поскольку сердечные нарушения потенциально излечимы. Изменение формы краниальной части грудной клетки (менее податливая), особенно у кошек, может говорить о медиа-стинальных новообразованиях (лимфосаркоме). Как и в случае сердечных заболеваний, в данном случае необходимо сначала лечить основное заболевание, а уже затем — хилоторакс (за исключением периодического торакоцентеза).

Диагностический подход к животным с хилотораксом

Если у пациента еще не начались частые приступы диспноэ, для подтверждения диагноза необходимо рентгенологическое обследование грудной клетки. Перед удалением жидкости нужно провести УЗИ, потому что жидкость является «акустическим окном», улучшая визуализацию торакальных структур. Ультразвуковая диагностика используется для оценки функции сердца, выявления нарушений функций клапанов, врожденных сердечных патологий, присутствия перикардальных выпотов, сердечного входа в каудальную полую вену и медиастинальных новообразований. Иногда по эхокардиограмме можно диагностировать ди-рофиляриоз. Присутствие плевральной жидкости часто затрудняет выявление структур на рентгеновских снимках грудной клетки. Поскольку хорошая визуализация всей грудной полости необходима для идентификации новообразований в передней части средостения, таких как лимфосаркома и тимомы, то рентгенографию повторяют после удаления плевральной жидкости.

Если сжатые легочные доли не расправляются после удаления плевральной жидкости, то следует подозревать заболевание легочной паренхимы или плевры, такое как фиброзный плеврит. Хотя причина фиброза неизвестна, он может быть следствием продолжительных экссудативных или геморрагических выпотов. Фиброзный плеврит диагностировать очень трудно. Ателектаз легочных долей легко спутать с метастазами или первичной неоплазией, заворотом легочных долей или воротной лимфаденопатией. Помимо подозрения на фиброзный плеврит у животных с нерасширяющимися после удаления жидкости легочными долями, это же заболевание следует предполагать у животных с персистирующим диспноэ при минимальном количестве плевральной жидкости.

Хилезные выпоты (с лимфоцитарным характером) обычно классифицируют как экссудаты. Их цвет зависит от содержания жира в корме и присутствия сопутствующего кровотечения. Содержание белков различно, и его часто невозможно точно определить из-за рефракционного индекса большого количества жиров в жидкости. Общее количество ядерных клеток обычно меньше 10 000/мкл, это в основном мелкие лимфоциты или нейтрофилы и меньшее количество макрофагов, содержащих липид. Хронические хилезные выпоты могут содержать

малое количество мелких лимфоцитов, потому что организм не способен компенсировать постоянную потерю лимфоцитов. При продолжительной потере лимфоцитов могут доминировать недегенеративные нейтрофилы или же если постоянно проводимые торакоцентезы провоцируют воспаление. Дегенеративные нейтрофилы и сепсис встречаются редко вследствие бактериостатического действия жирных кислот, но могут появляться ятрогенно из-за постоянных аспираций. Нахождение в плевральной жидкости лимфобластов предполагает медиастинальную лимфосаркому, но нужно очень внимательно дифференцировать неопластические клетки от реактивных мезотелиальных клеток или нормальных лимфоцитов.

Для точного определения, будут ли выпоты истинно лимфацитарными, существует ряд тестов, включая сравнение уровня триглицеридов в жидкости и сыворотке, окрашивание липидных капель Суданом-III и клиренс. Наибольшее диагностическое значение имеет тест на сравнение уровня триглицеридов в жидкости и сыворотке. Настоящие хилезные выпоты должны содержать триглицериды в более высокой концентрации, чем сыворотка, взятая одновременно.

Псевдохилезными выпотами в ветеринарной литературе называют выпоты, которые выглядят как лимфа, но при которых нет разрыва ГП. При этом заболевании содержание холестерина в плевральной жидкости больше, чем в сыворотке, а содержание триглицеридов в плевральной жидкости меньше, чем в сыворотке. Псевдохилезные выпоты у животных встречаются крайне редко, но могут быть связаны с туберкулезом.

Медикаментозное лечение

Когда основная причина диагностирована, приступают к ее лечению, а хилезные выпоты периодически удаляют торакоцентезом. Если эффективно лечить основное заболевание, то выпоты устраняются, однако полное выздоровление возможно только через несколько месяцев. Хирургическое вмешательство предусмотрено только для животных с идиопатическим хилотораксом, либо при отсутствии реакции на медикаментозную терапию. Грудные трубки устанавливают, только если хилоторакс является следствием травмы (очень редко), при быстром скоплении жидкости или после хирургической операции. Нужно следить за электролитным составом в организме, потому что у собак после многократных торакоцентезов зафиксированы гипонатриемия и гипокалиемия. Диета с низким содержанием жиров может снизить их количество в выпотах, что улучшает реабсорбцию жидкости из грудной полости.

Промышленное питание диета с низким содержанием жира лучше, чем приготовленное в домашних условиях, однако если животное отказывается от готовых кормов, то следует готовить ему дома. Среднепочечные триглицериды (раньше считалось, что они всасываются непосредственно в воротную систему, минуя ГП) у собак транспортируются через ГП. Следовательно, они не так полезны, как считалось ранее. Маловероятно, что диета способна излечить это заболевание, но определенная помощь в лечении хронического хилоторакса существует. Владелец должен проинформировать, что при идиопатической форме болезни нет эффективного лечения, которое может остановить болезненный процесс скопления

выпотов у всех животных. Однако болезнь может спонтанно пройти через несколько недель или месяцев. У людей для лечения лимфедемы годами используются бензопионовые препараты. Будут ли они эффективны для животных с хилотораксом, неизвестно, однако, исследования показали, что у более 25% животных которых лечили бензопионами (например, рутином в дозе 50 мг/кг перорально каждые 8 часов), через 2 месяца выпоты исчезали. Для того чтобы точно выяснить, было это спонтанным излечением или реакцией на терапию, необходимы дополнительные исследования. Поскольку эффективность этих препаратов и их побочные эффекты для животных не определены в больших клинических испытаниях, применять их нужно с осторожностью.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство показано тем животным, у которых не выявлено основной причины выпотов или же нет реакции на медикаментозную терапию. Основными хирургическими приемами для животных без тяжелого фиброзного плеврита являются мезентериальная лимфангиография и лигирование ГП, пассивное плевроперитонеальное шунтирование, активное плевроперитонеальное и плевровенозное шунтирование и плевродез. Авторы рекомендуют проводить только лигирование ГП и активное плевроперитонеальное шунтирование. Механизм работы лигирования ГП заключается в следующем: после лигирования ГП для транспортировки лимфы в венозную систему формируют ряд абдоминальных лимфатико-венозных анастомозов. Следовательно, лимфа будет обходить ГП, и выпоты не будут образовываться. К сожалению, лигирование ГП приводит к исчезновению выпотов только у 50% животных. Преимуществом успешно проведенного лигирования ГП является полное исчезновение плевральной жидкости (по сравнению с паллиативными процедурами, такими как пассивное или активное плевроперитонеальное шунтирование). Недостатками являются продолжительность время операции (что становится проблемой для ослабленных животных), большой процент рецидивов хилезных и нехилезных (из легочной лимфатической сети) выпотов и трудности в проведении мезентериальной лимфангиографии (особенно у кошек). Без мезентериальной лимфангиографии полное лигирование ГП невозможно.

НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ВЫПОТЫ

Внутригрудные новообразования потенциально приводят к накоплению плевральных выпотов по причине обструкции лимфатического и венозного дренирования, воспаления, вторичной инфекции или кровотечения. Выпоты чаще всего бывают связаны с мезентериальной лимфомой, плевральной мезотелиомой и метастатической карциномой.

Медиастинальная лимфома распространена среди кошек, для ее лечения используют комбинированные химиотерапевтические протоколы, как для многоочаговой лимфомы. Реакция часто очень резкая со значительным улучшением респираторной деятельности через 48–72 часа. Несмотря на это, проводят торакоцентез, потому что в плевральной полости может находиться большое количество жидкости. Стресс нужно свести к минимуму и осуществить подачу кислорода через назальные трубки. По воз-

возможности желательно назначить местную лучевую терапию, которая также дает быстрое улучшение. Ремиссия наблюдается более чем в 92% случаев при продолжительности лечения 29 месяцев (в среднем 6 месяцев) (Cotter, 1983).

Ремиссия маловероятна у животных с мезотелиомой или карциномой плевральной полости. Однако у собак клинические симптомы уменьшались после продолжительного лечения цисплатином (Платинол, Bristol Laboratories) и карбоплатином (Параплатин, Bristol Laboratories), которые вводили внутрь полости, а также при дополнительном системном лечении. Moore и его коллеги (1991) отмечали выздоровление четырех собак с плевральными выпотами после внутриполостного введения цисплатина. Были устранены выпоты у трех собак после одного курса лечения, а у четырех собак — после двух курсов. У выживших собак рецидивы наблюдались через 129–306 дней. У других собак объем выпотов был уменьшен, но полного выздоровления так и не наступило (Moore, 1992).

Цисплатин может достигать высоких концентраций на расстоянии нескольких миллиметров от области его введения. Особенно он эффективен перед формированием узелков. Для проникновения внутрь больших и сосудистых узелков в дополнение к внутриполостному введению назначают системную химиотерапию. Для лечения мезотелиом применяют внутриполостное введение цисплатина и системное назначение доксорубина (Moore, 1992).

Протокол внутриполостного введения цисплатина не сложен. За 4 часа до лечения и через 2–4 часа после лечения собакам внутривенно со скоростью 10 мл/кг в час вводят 0,9%-ный солевой раствор. Дозу цисплатина из расчета 50 мг/м² разводят в 0,9%-ном солевом растворе до общего объема 250 мл/м². Перед введением раствор нагревают до температуры тела. В плевральную полость вводят катетер поверх иглы № 16G и аспирируют как можно больше жидкости. Через этот же катетер медленно вводят цисплатин, затем катетер удаляют. Вместо цисплатина используют карбоплатин (200 мг/м²), применяя те же методы. Эффективность этого препарата кажется такой же, но полных исследований проведено не было.

В работах Moore и его коллег (1991) процедуру повторяли каждые 4 недели и назначали дополнительное системное лечение. Мы опробовали другой протокол, назначая каждые 3–4 недели внутриполостное введение карбоплатина. При полном отсутствии выпотов лечение прекращали, в основном это происходило после 4-го введения. При рецидивах лечение повторяли.

Нелимфоцитарные злокачественные выпоты редко наблюдаются у кошек, в этих случаях стандартное лечение не применяется. Цисплатин не рекомендуют назначать кошкам из-за острой легочной токсичности. Карбоплатин не вызывает легочной токсичности и потенциально более эффективен для внутриполостного введения. Также системно назначают доксорубин.

Плевродез используют для контроля злокачественных выпотов у собак и кошек.

Терапевтическая реакция на эти паллиативные меры основана на клинической реакции, цель терапии заключается в создании хорошего качества жизни с нормальной функцией дыхательной системы. Для объективного определения прогрессирования необходимы рентгеновские снимки грудной клетки. Животных с медленно накапливающимися выпотами лечат периодическими торакоцентзами. Плевроперитонеальное шунтирование помогает снижать симптомы пациентам, которым требуется частый торакоцентез. При создании пути для плевральной жидкости через брюшную полость для легких остается больше пространства для расширения. Плевроперитонеальное шунтирование в деталях рассмотрено у Lee (1994).

Литература

- Cotter SM: Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. II: Treatment of cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:166, 1983. *The rate and duration of remission for 53 cats with lymphoproliferative disease treated with combination chemotherapy is discussed. Twelve cats had mediastinal lymphoma.*
- Possum TW, Birchard SJ, Jacobs RM: Chylothorax in 34 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 188:1315, 1986. *This article discusses the signalment, history, etiology, and clinical findings in dogs with chylothorax.*
- Possum TW, Evering WN, Miller MW, et al: Severe bilateral fibrosing pleuritis associated with chronic chylothorax in 5 cats and 2 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 201:317, 1992. *The pathophysiology of fibrosing pleuritis associated with chylothorax in dogs and cats is reviewed.*
- Possum TW, Forrester SD, Swenson CL, et al: Chylothorax in cats: 37 cases (1969–1989). *J Am Vet Med Assoc* 198:672, 1991. *This article describes a retrospective study of cats with chylothorax, including cause, clinical findings, and outcome.*
- Possum TW, Miller MW, Rogers KS, et al: Chylothorax associated with right-sided heart failure in 5 cats. *J Am Vet Med Assoc* 204:84, 1994. *The history and clinical findings in five cats with heart failure and chylothorax is reviewed along with a discussion of the possible pathophysiologic mechanisms causing the effusion in these animals.*
- Kerpsack SJ, McLoughlin MA, Birchard SJ, et al: Evaluation of mesenteric lymphangiography and thoracic duct ligation in cats with chylothorax: 19 cases (1987–1992). *J Am Vet Med Assoc* 205:711, 1994. *This article discusses the technique and reviews the success of thoracic duct ligation in cats.*
- Lee KA, Harvey JC, Reich H, et al: Management of malignant pleural effusions with pleuroperitoneal shunting. *J Am Coll Surg* 178:586, 1994. *This article discusses the indications and use of pleuroperitoneal shunts in humans with terminal malignant pleural effusions.*
- Moore AS: Chemotherapy for intrathoracic cancer in dogs and cats. *Probl Vet Med* 4:351, 1992. *This is a complete review of chemotherapy for all intrathoracic cancers, with specific discussion of intrathoracic chemotherapy.*
- Moore AS, Kirk C, Cardona A: Intracavitary cisplatin chemotherapy experience with six dogs. *J Vet Intern Med* 5:227, 1991. *This article discusses the results of intracavitary treatment with cisplatin in six dogs with thoracic or abdominal effusion associated with neoplasia.*
- Turner WD, Breznock EM: Continuous suction drainage for management of canine pyothorax: A retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:485, 1988. *Presentation, laboratory findings, and response to treatment in 15 dogs with pyothorax are discussed.*

Пневмоторакс у собак

Эми К. ВАЛЕНТАЙН

ДАНИЕЛЬ СМИК

Пневмотораксом называется скопление воздуха внутри плевральной полости. Воздух обычно поступает в полость вследствие разрыва грудной стенки, бронхиального дерева, легочной паренхимы или пищевода. Клиническими симптомами пневмоторакса могут быть тахипноэ, диспноэ, брюшное дыхание или цианоз. Аускультация выявляет приглушенные легочные шумы и повышенный резонанс при перкуссии. На рентгеновских снимках виден воздух внутри плевральной полости, выпячивание краев легких через отверстие в грудной стенке и диафрагме и смещение сердечного силуэта от грудины на боковых проекциях. Патофизиологическим проявлением пневмоторакса является уменьшение расширения легких с последующим нарушением вентиляции и перфузии, гипоксия и потеря градиента внутриплеврального давления, что нарушает торакальное всасывание и венозный возврат. Эти изменения в свою очередь приводят к уменьшению вентиляции и сердечного выброса. Пневмоторакс классифицируют в соответствии с его причиной (травматический или спонтанный) и патофизиологией (открытый или закрытый, простой или напряженный).

ТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПНЕВМОТОРАКС

Травматический пневмоторакс является самым распространенным пневмотораксом у собак, он наблюдается примерно в половине всех случаев повреждения грудной клетки (*Kramek and Caywood, 1987*). Травматический пневмоторакс определяют как открытый, если его причиной является проникающее ранение грудной стенки вследствие укуса или резаной раны, выстрела или ожога. Причиной закрытого травматического пневмоторакса является травма от удара тупым предметом, которая привела к разрыву дыхательных путей или легочной паренхимы. Простой закрытый пневмоторакс характеризуется непрогрессирующей потерей внутриплеврального отрицательного давления. И наоборот, напряженный пневмоторакс развивается, когда разорванные дыхательные пути, легочная паренхима или грудная стенка выступают в роли однопутевого клапана. Это приводит к прогрессирующему просачиванию воздуха, подъему внутриплеврального давления и, соответственно, к быстрому ухудшению состояния животного.

Лечение

Лечение травматического пневмоторакса зависит от множества факторов, включая объем, источник и направление потока воздуха внутри плевральной полости (*Orton, 1993*), а также от клинического состояния пациента, тяжести сопутствующих травм и возможности первой помощи. Самой важной целью первой помощи является стабилизация состояния пациента вне зависимости от причины пневмоторакса, удаление свободного воздуха из плевральной полости и восстановление нор-

мального градиента внутригрудного давления. Для этого существует множество методов, включая торакоцентез, торакостомические трубки с постоянной или периодической аспирацией или вибрирующим клапаном Геймлиха (*Bulter, 1975*). Дополнительными мерами будет снабжение кислородом, инфузионная терапия и введение антибиотиков в зависимости от общего состояния животного.

Открытый пневмоторакс

Во время осмотра и транспортировки животного в клинику торакальную рану необходимо сразу закрыть чистым тампоном, повязкой или перчаткой. Рану следует осматривать быстро, предварительно удалив шерстный покров и неровные края. Затем накладывают давящую повязку с антисептической мазью. При диспноэ сразу провести торакоцентез, чтобы удалить воздух из плевральной полости. После стабилизации состояния животного выполняют тщательную обработку и реконструкцию раны. Если пневмоторакс прогрессирует после первого торакоцентеза, устанавливают торакостомическую трубку с постоянной или периодической аспирацией.

Простой пневмоторакс

Простой пневмоторакс, за исключением тяжелых случаев, легко поддается консервативному лечению. Следует провести двусторонний торакоцентез, если есть клинические показания о тахипноэ (частота дыхания больше 80 дыхательных движений в минуту), диспноэ или гиповентиляции (цианоз, аномальное количество газов в артериальной крови или пониженное насыщение кислородом). Большинство плевральных ран закрывается в первые часы после торакоцентеза, затем животное помещают в вольер. Необходим мониторинг в течение нескольких дней, чтобы исключить рецидивы и прогрессирование пневмоторакса.

Напряженный пневмоторакс

Напряженный пневмоторакс вызывает тяжелые патофизиологические последствия и может привести к быстрой гибели. У собак с напряженным пневмотораксом развивается слабость, неглубокое дыхание, дыхание брюшного типа и формирование бочкообразной формы грудной клетки. На рентгеновских снимках грудной клетки заметно большое количество свободного воздуха, уплощение и каудальное смещение диафрагмы. Необходима срочная помощь, заключающаяся в торакоцентезе, а затем в установке торакостомических трубок с периодической или постоянной аспирацией. В качестве альтернативы постоянной аспирации может быть использован односторонний клапан, однако его эффективность снижает присутствие крови или выпота, а также он не пригоден для собак с массой тела более 15 кг (*Orton, 1985*). Диагностическую торакто-

мию для уточнения диагноза проводят, только если агрессивное медикаментозное лечение не способно стабилизировать состояние животного. При операции часто очень трудно найти область повреждения, вызвавшую пневмоторакс, а общая анестезия является достаточно рискованной процедурой. Для визуализации обеих сторон грудной клетки лучше выполнять стернотомию по срединной линии (Bjorling, 1994).

Перфорация пищевода

Перфорацию пищевода, приводящую к пневмотораксу, обычно вызывает травма острым инородным телом, попавшим в просвет пищевода; причиной может быть также пулевое ранение, кусаная рана или ятрогенная травма эндоскопом. Пневмоторакс вследствие повреждения пищевода часто сопровождается пневмомедиастинумом и воспалительными плевральными выпотами. Диагноз перфорации подтверждают эндоскопия или контрастные рентгеновские снимки с использованием органического (йодированного) контрастного вещества. Медикаментозное лечение перфорации пищевода уже обсуждалось (Johnson and Sherding, 1994). Пневмоторакс и плевральные выпоты лечат вначале путем дренирования через грудные трубки. Торакотомию проводят только при сильном повреждении пищевода или при отсутствии заживления пищевода, несмотря на соответствующее медикаментозное лечение.

СПОНТАННЫЙ ПНЕВМОТОРАКС

Спонтанным пневмотораксом называют аккумуляцию воздуха в плевральной полости, которая не связана с повреждением дыхательных путей или грудной стенки. В противоположность травматическому пневмотораксу спонтанный пневмоторакс редко встречается у собак. Основными причинами спонтанного пневмоторакса являются паразиты, бактериальная пневмония, неоплазия и разрывы легочных абсцессов. Самой распространенной причиной пневмоторакса у собак считали разрыв субплевральных пузырьков при буллезной эмфиземе легких, но в последних исследованиях 50% всех случаев спонтанного пневмоторакса отнесены к другим (неэмфизематозным) легочным болезням. Лечение и прогноз спонтанного пневмоторакса зависят от его причины (Valentine et al., 1996).

Лечение

Первой помощью при спонтанном пневмотораксе является торакоцентез, а затем установка торакостомических трубок в зависимости от клинического состояния животного. Рекомендуется провести общий диагностический скрининг для выявления основной причины, который должен включать: общий клинический анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови, исследование на *Dirofilaria*, флотацию каловых масс, исследование осадка и торакальные рентгеновские снимки. Нужна серийная оценка рентгеновских снимков после очищения грудной полости, чтобы выявить основное заболевание легких.

Основное поражение легочной паренхимы

Диагностика основного легочного заболевания необходима для лечения собак со спонтанным пневмотораксом. Па-

разитарные инвазии, такие как дирофиляриоз или парagonимоз, лечат медикаментозно, пневмоторакс обычно хорошо поддается консервативному лечению (дренирование через грудные трубки). Основное метаболическое заболевание, такое как почечная недостаточность или иммунообусловленный васкулит, может мешать выздоровлению и ухудшать прогностические перспективы. Легочные образования, выявленные с помощью рентгенографического исследования, необходимо обследовать ультразвуковым методом (затруднено из-за присутствия свободного воздуха), бронхоскопии, аспирационной биопсии и цитологии, либо диагностической торакотомии. Смертность собак со спонтанным пневмотораксом, вызванным неоплазией, бактериальной и грибковой пневмонией и легочными абсцессами, очень высока (Valentine et al., 1996).

Буллезная эмфизема

Если после полного диагностического скрининга, описанного ранее, не выявлено никакой легочной болезни, то следует предположить буллезную эмфизему. У собак невозможно идентифицировать легочные пузырьки по рентгеновским снимкам (Yoshioka, 1982), потому что большинство пузырьков уже прорвалось. Первоначальной помощью является торакоцентез, а затем установка торакостомических трубок на 24–48 часов. Скорость выздоровления при одной плевральной эвакуации очень мала (меньше 30%) по сравнению с хирургическим вмешательством и иссечением пораженного легкого (Valentine et al., 1996). Следовательно, для собак с рентгенологическими доказательствами болезни легких и подозрением на буллезную эмфизему рекомендуется раннее проведение диагностической торакотомии.

Для оценки всего легочного поля рекомендуют срединную стернотомию (Yoshioka, 1982). Для выявления разорвавшихся пузырей грудную полость заполняют солевым раствором, тогда пузырьки воздуха из пораженных легких под действием положительного давления указывают место разрыва. Следует выполнять частичную или полную лобэктомию легкого. По клиническим показаниям проводят гистологические исследования и посев на бактериальную или грибковую культуру. При диффузной буллезной эмфиземе проводят механический (марлевым тампоном) или химический (тетрациклин, стерильный тальк) плевродез, однако эффективность этого способа лечения для собак неизвестна (Orton, 1993). Общая статистика рецидивов при буллезной эмфиземе после хирургического вмешательства составляет 12,5% (Valentine et al., 1996).

Литература

- Bjorling DE: Management of thoracic trauma. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds: Saunders Manual of Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p 593. *This is a quick clinical guide to the diagnosis and treatment of thoracic trauma in small animals.*
- Butler WB: Use of a flutter valve in treatment of pneumothorax in dogs and cats. J Am Vet Med Assoc 166:473, 1975. *This article describes a clinical retrospective study describing application of flutter (Heimlich) valves for treatment of pneumothorax in dogs and cats.*
- Holtsinger RH, Beale BS, Bellah JR, et al: Spontaneous pneumothorax in the dog: A retrospective analysis of 21 cases. J Am Anim Hosp Assoc 29:195, 1993. *This article describes a retrospective analysis of the etiology, treatment, and prognosis for spontaneous pneumothorax in 21 dogs.*

- Johnson SE, Sherding RG: Disease of the esophagus and disorders of swallowing. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds: Saunders Manual of Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p 637. *This is a clinical guide to the diagnosis and treatment of esophageal perforation in small animals.*
- Kramek BA, Caywood DD: Pneumothorax. Vet Clin North Am 12:2, 1987. *This article presents a review of causes, pathophysiology, and treatment of pneumothorax in the dog and cat.*
- Orton EC: Pleura and pleural space. In: Slatter D, ed: Textbook of Small Animal Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1985, p 556. *This chapter presents a description of the clinical application of continuous suction and Heimlich valve techniques.*
- Orton EC: Pleura and pleural space. In: Slatter D, ed: Textbook of Small Animal Surgery, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 381. *This chapter presents an anatomic and clinical review of surgical management of pleural diseases in small animals.*
- Valentine AK, Smeak DD, Allen D, et al: Spontaneous pneumothorax in dogs. Compend Contin Educ 18:1, 1996. *This article presents a clinical retrospective study of the etiology, diagnosis, treatment, and prognosis for spontaneous pneumothorax in the dog.*
- Yoshioka MM: Management of spontaneous pneumothorax in twelve dogs. J Am Anim Hosp Assoc 18:57, 1982. *This is a retrospective study of the etiology, clinical features, surgical management, pathologic findings, and therapeutic results in 12 dogs with spontaneous pneumothorax.*

Заболевания мочевыводящих путей

Джинн А. БАРЗАНТИ

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Диагностика полиурии и полидипсии	922
Диагностика системной гипертензии у собак и кошек	926
Лечение системной гипертензии у собак и кошек	929
Основные рекомендации по диетотерапии при заболеваниях мочевыводящих путей	932
Побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование уролитов у собак и кошек	936
Экстренные ситуации в урологии	938
Гломерулонефрит у собак	940
Кожные поражения при почечной гломерулопатии у грейхаундов	943
Дифференциальная диагностика острой и хронической почечной недостаточности	945
Перитонеальный диализ	948
Последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности	950
Желудочно-кишечные осложнения при уремии	953
Показания для нефрэктомии и нефротомии	955
Диагностика и лечение обструкции мочеточников	957
Отведение мочи при помощи цистостомической трубки	959
Уролиты аммония урата у собак с портосистемными шунтами	960
Сложные уролиты: лечение и профилактика	963
Инфекция мочевыводящих путей у собак, связанная с эндокринными нарушениями	966
Бактериальная инфекция мочевыводящих путей у кошек	969
Лечение сложных случаев инфекции мочевыводящих путей	971
Получение биопсийного материала из нижнего отдела мочевыводящих путей с помощью щипцов	975
Необструктивное идиопатическое заболевание нижних мочевыводящих путей у кошек. Правильные и неправильные методы лечения	977
Идиопатический (интерстициальный) цистит у кошек	982
Дисфункция уретрального сфинктера у кобелей	985
Использование антихолинергических препаратов при заболеваниях мочевыводящих путей	988

Диагностика полиурии и полидипсии

ДЖИНН А. БАРЗАНТИ
СТИВЕН П. ДИБАРТОЛА
ДЕЛМАР Р. ФИНКО

НОРМАЛЬНЫЙ ВОДНЫЙ БАЛАНС

Организм каждого животного должен поддерживать водный баланс. Если поступление жидкости превышает ее выделение, развивается положительный водный баланс, последствиями которого являются отеки. Если выделение превышает ее поступление, то наблюдается дегидратация. В организм вода, главным образом, поступает посредством ее самопроизвольного потребления и поедания увлажненной пищи. Потребность в воде варьируется в зависимости от температуры и влажности окружающей среды, физической нагрузки и индивидуальных особенностей. У собак и кошек потребление воды колеблется от 20 до 70 мл/кг в день. При расчете общего потребления воды следует учитывать содержание воды в корме, особенно если собака получает готовые консервированные корма, которые содержат около 70% воды. Организм кошки, по сравнению с собакой, медленнее корректирует дегидратацию путем потребления воды (Anderson, 1982). Образование мочи является основным способом выведения воды из организма, при этом каловые массы выступают в качестве вторичного способа. У собак потери воды происходят при дыхании, особенно при физической нагрузке и высокой температуре окружающей среды. Экскреция мочи в норме немного меньше потребленного объема воды из-за других способов ее выведения. Экскреция мочи у собак и кошек в норме варьирует от 20 до 45 мл/кг в день.

Водный баланс регулируется главным образом антидиуретическим гормоном (АДГ), действующим на собирательные трубочки почек. Гипоталамус вырабатывает АДГ и выделяет его задней долей гипофиза. Основными физиологическими стимулами для выделения АДГ являются повышенное осмотическое давление жидкостей тела и истощение запаса жидкости. Механизм выделения АДГ более чувствителен к изменению осмоляльности, чем к изменениям циркулирующего объема: увеличение осмоляльности сыворотки на 1–2% приводит к максимальному выделению АДГ, в то время как циркулирующий объем должен повыситься на 5–10%. После выделения АДГ присоединяется к рецепторам базолатеральной мембраны собирательных трубочек почек. Эта связь инициирует ряд внутриклеточных реакций, приводящих к реабсорбции воды. Период полувыведения АДГ короткий (несколько минут), поэтому организм быстро реагирует на изменения водного баланса. Хотя для входа воды в клетки собирательных трубочек необходим АДГ, движение воды также зависит от высокого осмотического градиента внутри мозгового вещества почек. Высокая концентрация мочевины и хлорида натрия поддерживается путем создания петлями Генле и *vasa recta* этого высокого градиента.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Экскреция мочи больше нормы свидетельствует о полиурии. Владельцы быстрее замечают полиурию у живот-

ных домашнего содержания, которым требуется регулярное промывание лотков или замена наполнителя, чем у животных, которых выгуливают на улице. Владельцы также обращают внимание на частые просьбы их питомца о прогулке или обнаруживают случайные лужи на полу. Тщательный сбор анамнеза позволяет дифференцировать полиурию от дизурии, поведенческих проблем и недержания мочи. Владелец может говорить о проблеме «недержания» всякий раз, когда животное моится в доме. Нужно попросить владельца точно описать действия животного. Очень важно наблюдение за мочеиспусканием и наблюдение, как оно происходит. Владельцу необходимо точно описать обычное ежедневное мочеиспускание животного. У животных с недержанием мочи может выделяться непроизвольно во время сна или во время ходьбы, то есть когда животное не принимает позу для мочеиспускания. Для сравнения, у собак с полиурией и переполнением мочевого пузыря мочеиспускание дома отмечается в том случае, если их не выводят на улицу достаточно часто.

У животных с полиурией обычно наблюдается полидипсия или дегидратация. Владелец замечает полидипсию по частоте опустошения мисок с водой. Владелец обычно точно описывает большое потребление воды, хотя не может сказать, будет ли оно избыточным для его животного. Анамнез должен включать описание владельцем источника воды и ее потребляемого количества. Также очень важен тип кормления и последние изменения в режиме кормления, потому что жидкая пища является важным источником воды для домашних животных, к тому же пища с малым содержанием белков может привести к снижению осмотического давления в мозговом веществе почек через уменьшение выработки мочевины.

Любые изменения в поведении животного и в окружающих его условиях также важны при оценке потребления воды и экскреции мочи. Поскольку полиурия-полидипсия могут быть результатом нескольких системных причин, необходим полный анамнез, сконцентрированный на этой проблеме. В нем должны быть отмечены все случаи рвоты, диареи, выделений из глаз и носовой полости, кашля и эстральный цикл для нестерилизованных сук, а также любые проблемы со здоровьем, которые позволят точнее диагностировать причины полиурии-полидипсии.

Для подтверждения диагноза полиурии-полидипсии необходимо определить потребление воды и удельный вес мочи. Также важно измерить экскрецию мочи, но обычно это трудно осуществить на практике. Когда животное уже находится в клинике, самым простым выходом из положения является измерение удельного веса мочи. Если он меньше 1,030, то животному требуется дальнейшее обследование. При избыточном потреблении воды, но удельном весе мочи 1,030 следует искать другие способы потери воды или же владелец неправильно определил полидипсию.

Если удельный вес мочи больше 1,030, но владелец считает, что у животного полиурия, нужно пересмотреть анамнез, чтобы убедиться, что у животного все же диурия, поведенческие нарушения или недержание мочи.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Если установлено, что у животного полиурия-полидипсия, вопрос стоит в определении, что первично. Есть заболевания, которые приводят к полиурии, а затем для поддержания водного баланса — к полидипсии; существуют заболевания, вызывающие полидипсию, а как следствие — полиурию, а есть болезни, которые вызывают оба нарушения одновременно (таблица 1). Наиболее распространенными причинами полиурии-полидипсии у собак являются почечная недостаточность, гипернадренкортицизм и сахарный диабет, у кошек же наиболее важными причинами этих нарушений являются почечная недостаточность, сахарный диабет и гипертиреоз.

Первичная полиурия

Заболевания, вызывающие первичную полиурию, встречаются чаще, чем те, которые вызывают первичную полидипсию. При заболеваниях, вызывающих первичную полиурию, нарушается канальцевый механизм концентрации АДГ. Полное отсутствие АДГ (несахарный диабет гипофизарной природы) приводит к тяжелой полиурии с гипостенурией (удельный вес мочи меньше 1,008). Частичный дефицит в выработке АДГ приводит к менее тяжелой полиурии, в этом случае для точной диагностики требуется оценка концентрации АДГ как реакции на дегидратацию. Несахарный диабет может быть врожденным или приобретенным. Причинами приобретенного несахарного диабета являются травма, воспаление и неоплазия гипоталамуса или задней доли гипофиза.

При других заболеваниях, вызывающих полиурию, АДГ присутствует в необходимом количестве, но его действие на поверхности или внутри собирательных трубочек подавляется. Бактериальные эндотоксины, особенно связанные с *Escherichia coli*, могут конкурировать с АДГ в образовании связей на канальцевой мембране. К заболеваниям, которые могут вызвать полиурию с помощью этого механизма, относятся пиометра, абсцессы предстательной железы, пиелонефрит и сепсис. Гиперкальциемия также ингибирует образование связей АДГ с его рецепторами. Глюкокортикоиды и повышенная концентрация кальция ингибируют внутриклеточную выработку циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который обычно стимулирует АДГ. Альдостерон ингибирует фосфодиэстеразу — фермент, который разрушает цАМФ. Таким образом, в отсутствии альдостерона (при гипоадренкортицизме) действие АДГ подавляется. Гипонатриемия также связана с нарушением концентрирующей способности почек у собак (Tyler et al., 1987). Она и медулярное вымывание, так же как и при гипоадренкортицизме, приводят к неадекватной концентрации мочи. Отсутствие АДГ-рецепторов в собирательных трубочках описано у собак как врожденный дефект. Термин «первичный нефрогенный несахарный диабет» относится к отсутствию рецепторов, а вышеописанные нарушения, приводящие к подавлению действия АДГ в области канальцевых рецепторов, относятся к вторичному или приобретенному нефрогенному несахарному диабету.

Таблица 1. Причины полиурии-полидипсии

Первичная полиурия	Первичная полидипсия
Отсутствие АДГ	Гипертиреоз
Несахарный диабет гипофизарной природы	Гиперкальциемия
Подавление действия АДГ (нефрогенный несахарный диабет)	Гипокалиемия
Пиометра	Печеночная недостаточность
Бактериальный пиелонефрит	«Психогенная» причина
Бактеремия <i>Escherichia coli</i>	Поражение гипоталамуса (третьего центра)
Гипоадренкортицизм	
Гипокалиемия	
Гиперкальциемия	
Гиперадренкортицизм — лечение глюкокортикоидами	
Врожденное отсутствие АДГ-рецепторов	
Неспособность почек реагировать на АДГ	
Генерализованная почечная недостаточность	
Повышенная нагрузка растворенными веществами	
Генерализованная почечная недостаточность	
Сахарный диабет — почечная глюкозурия	
Повышенное поступление соли	
Постуретральная обструкция	
Гипоадренкортицизм	
Диуретики	
Пониженное осмотическое давление в мозговом веществе почек	
Печеночная недостаточность	
Диета с очень низким содержанием белка	
Гипокалиемия-гипонатриемия	

Почечная недостаточность, при которой количество функциональных нефронов уменьшается на 66%, также характеризуется снижением концентрирующей способности почек. При почечной недостаточности малое количество нефронов должно выделять столько же растворенных веществ, сколько и почки в норме. Для этого каждый нефрон должен экскретировать больше воды (облигатная полиурия). При дальнейшем разрушении нефронов удельный вес мочи постепенно снижается до уровня изостенурии. Эти повышенные облигатные потери воды не дают почкам сохранять воду, когда начинаются внепочечные потери воды (со рвотой, диареей и т.д.) или когда количество самостоятельно потребляемой воды ограничено. У животных с почечной недостаточностью дегидратация развивается намного быстрее, чем у здоровых животных.

Так же, как это наблюдается при почечной недостаточности, при нагрузке растворенными веществами почки должны экскретировать как можно больше воды. Примером является сахарный диабет, при котором нужно экскретировать повышенное количество глюкозы. Другим примером является повышенное потребление соли. Та же ситуация присутствует после устранения уретральной обструкции. Все растворенные вещества, задержанные во время обструкции, нужно экскретировать, что влечет за собой повышенные потери воды. Натриурез также частично объясняет полиурию при гипоадренкортицизме.

Печеночная недостаточность может привести к полиурии, предположительно, из-за включения двух почечных механизмов. Один заключается в снижении печенью выработки мочевины, основного действующего агента в повышении медулярного осмотического давления. Без мочевины осмоляльность почечного мозгового вещества снижается, уменьшая способность почек реабсорбировать воду. Второй механизм заключается в увеличении сывороточной концентрации аммиака, который является основным почечным токсином, вследствие снижения

печеночного преобразования аммиака в мочевины. Диета с низким содержанием белка также может привести к снижению производства мочевины и уменьшению медуллярного осмотического давления.

Гипокалиемия также связана с неспособностью почек концентрировать мочу. Считается, что это происходит вследствие невозможности установить нормальный осмотический градиент в медуллярном интерстиции для подавления генерации цАМФ и уменьшения высвобождения АДГ нейрогипофизом в ответ на повышение осмотического давления (*Rutecki et al., 1982*).

Первичная полидипсия

Причинами первичной полидипсии являются гипертиреоз, гиперкальциемия, гипокалиемия, печеночная недостаточность и нарушения внутри третьего центра гипоталамуса. Предполагают, что одним из механизмов полидипсии при печеночной недостаточности является отсутствие катаболизма таких веществ, как ренин и ангиотензин II, непосредственно стимулирующих третий центр.

Некоторые собаки и кошки пьют много воды compulsивно и периодически по неизвестным причинам (*психогенная полидипсия*). У этих животных отмечается нормальная способность концентрировать мочу при лишении возможности пить воду, но если только не развивается медуллярное вымывание растворенных веществ.

ПЛАН ДИАГНОСТИКИ ПОЛИУРИИ И ПОЛИДИПСИИ

Если установлено, что у животного полиурия-полидипсия, то нужно пересмотреть анамнез. Получало ли животное такие препараты, как диуретики, глюкокортикоиды, противосудорожные средства или гормоны щитовидной железы, которые могут вызвать полиурию? Не было ли недавно изменений в рационе? Для нестерилизованных сук нужно знать, когда была последняя течка.

При физикальном осмотре нужна тщательная пальпация почек и печени, необходимо отметить их величину и контур. Провисший живот и эндокринная алопеция могут свидетельствовать о гипернадпочечниковом синдроме. Лимфаденопатия может указывать на лимфосаркому, которая приводит к псевдогиперпаратиреозу и гиперкальциемии у некоторых собак. У кошек необходимо тщательно пропальпировать область шеи, чтобы выявить возможное увеличение щитовидной железы. Внезапное развитие катаракты предполагает сахарный диабет. В зависимости от найденных при общем осмотре нарушений разрабатывают план диагностических тестов.

Если же при общем осмотре не найдено определенных нарушений, то следует провести развернутый общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, посев мочи, рентгенографическое и ультразвуковое исследование брюшной полости. Биохимический анализ крови должен включать определение количества азота мочевины крови, креатинина, печеночных ферментов, кальция, фосфора, глюкозы, общего белка, альбуминов, натрия и калия для всех собак и кошек, а для кошек еще и определение сывроточной концентрации тироксина. Эти тесты должны выявить возможное присутствие системной или мочевой инфекции, азотемической почечной недостаточности, заболевания печени, гиперкальциемии, сахарного диабета, гипонатриемии, гипокалиемии или гипертиреоза. Значе-

ние азота мочевины крови меньше нормы может предполагать, что причиной полиурии является медуллярное вымывание из-за сниженной выработки мочевины. Гипернадпочечниковый синдром можно предположить по стрессовой лейкограмме, повышению уровня печеночных ферментов, незначительно повышенному уровню глюкозы в крови и по инфекции мочевыводящих путей без пиурии. Гипоаденокортицизм можно предположить в случае гипонатриемии, гипонатриемии и отсутствия стрессовой лейкограммы, несмотря на симптомы стрессового заболевания. При подозрении на гипо- или гипернадпочечниковый синдром следует провести обследование функции надпочечников. Для оценки печени, почек, матки, предстательной железы и надпочечников нужно провести рентгенографическое и ультразвуковое исследование брюшной полости.

По удельному весу мочи можно предположить примерный дифференциальный диагноз. Выраженная гипостенурия (удельный вес мочи ниже 1,006) исключает генерализованную почечную дисфункцию, поскольку для разбавления мочи требуется нормальное функционирование почек до дистальных канальцев. Гипостенурия предполагает вероятность отсутствия АДГ, ингибирования его действия или психогенную полидипсию. При удельном весе мочи больше 1,020 исключается несахарный диабет гипофизарной природы и врожденное отсутствие АДГ-рецепторов. Если удельный вес мочи 1,008–1,029 и есть протеинурия, то первыми пунктами дифференциального диагноза будут почечная недостаточность и гипернадпочечниковый синдром.

Если причины полиурии и полидипсии так и остались неизвестны (все результаты лабораторных анализов в норме, за исключением удельного веса мочи), то имеет смысл учесть расчеты количества потребляемой воды за 5–7 дней, сделанные владельцем, чтобы подтвердить существование проблемы. Эти домашние расчеты будут более точны, потому что в стационаре у животных снижается количество потребляемой воды из-за стресса.

Следующим диагностическим шагом для животного с нормальными анализами, но с большим потреблением воды и низким удельным весом мочи является проведение теста на резкое или постепенное лишение воды. Этот тест на лишение воды противопоказан животным с дегидратацией, азотемией, гиперкальциемией или системным заболеванием. Все вышеперечисленные анализы выполняются до этого теста. Тест на лишние воды должен выполняться следующим образом: в начале самопроизвольно или с помощью катетера опорожняют мочевой пузырь, измеряют удельный вес мочи и берут пробы сыворотки крови и мочи для определения их осмоляльности. Точность рефрактометра нужно проверить на дистиллированной воде (удельный вес = 1,000). Животное взвешивают, та же весовая шкала должна использоваться в течение всего теста, время записывают. При резком способе лишения воды всю воду и корм убирают, а для наблюдения за развитием дегидратации животное каждые 2–4 часа взвешивают, проверяют тургор кожи и влажность слизистых оболочек. Животному разрешают опорожнять мочевой пузырь, а затем записывают момент времени и удельный вес мочи. Тест продолжают до снижения веса тела на 5% или пока удельный вес мочи не превысит 1,035. В конце теста измеряют осмоляльность сыворотки крови и мочи. Основной трудностью при проведении этого теста является его не-

предсказуемая продолжительность, когда вы сталкиваетесь с необходимостью проводить тест всю ночь, потому что животное не потеряло 5% веса тела. В этой ситуации за животным либо наблюдают всю ночь, либо дают ему поддерживающее количество воды (2,75 мл/кг в час, если за животным не наблюдают). На следующее утро животное взвешивают, измеряют удельный вес мочи и воду опять убирают, а тест продолжают до снижения веса тела на 5% или пока удельный вес мочи не превысит 1,035.

При тесте с постепенным лишением воды потребление воды (изначально оно составляет примерно 60 мл/кг) снижают в течение 3 дней (Feldman and Nelson, 1996), а затем полностью убирают воду и корм. Вес тела животного и удельный вес мочи измеряют до начала теста, а затем со все увеличивающейся частотой, потому что постепенное ограничение воды воспринимается тяжелее при приближении потерь в весе к 5%. Авторы в основном проводили тест с резким лишением воды. Однако при неопределенных результатах этого теста (удельный вес мочи 1,020–1,029) выполняют тест на постепенное лишение воды, чтобы исключить возможность того, что медулярное вымывание растворенных веществ при продолжительной полиурии помешает максимальной концентрации мочи.

Для оценки результатов теста на лишение воды рассматривают следующие параметры: насколько быстро наступила дегидратация, каков был конечный удельный вес мочи и каковы результаты сравнения осмоляльности сыворотки и мочи до и после теста. У 95% здоровых собак и кошек удельный вес мочи достигает 1,048, прежде чем потери веса достигнут 5% (Hardy and Osborn, 1979; Ross and Finco, 1981). Даже при резком лишении воды здоровым животным для дегидратации может потребоваться 2–4 дня, а у животных с несахарным диабетом дегидратация развивается за несколько часов. У здоровых животных быстро растет осмоляльность мочи при минимальных изменениях в осмоляльности сыворотки. Если организм животного не может концентрировать мочу (удельный вес меньше 1,035) и теряет 5% веса, то это подтверждает нарушение АДГ-почечного механизма концентрации. Когда животное выделяет концентрированную мочу (удельный вес больше 1,035), но зафиксирована полидипсия, наиболее вероятна психогенная полидипсия. Если организм животного концентрирует мочу до удельного веса 1,030–1,035, то следует предполагать частичный дефицит АДГ, частичные дефекты почечных канальцев или психогенную полидипсию с медулярным вымыванием различной степени. Когда организм животного концентрирует мочу до удельного веса 1,030 при лишении воды, адекватной терапией будет ограничение потребления воды поддерживающими количествами.

Если организм животного не способен концентрировать мочу больше, чем до удельного веса 1,020, то нужно провести тест на реакцию на АДГ. АДГ в масле (вазопрессина таннат) больше не выпускают. Авторы использовали десмопрессина ацетат, 10–20 мкг. В Университете Джорджии производят стерильный интраназальный препарат, который при помощи определенных стерильных процедур подготавливают для внутривенного введения (Greene et al., 1979). Интраназальные препараты менее дорогостоящие, однако та же компания выпускает и инъекционные препараты. Удельный вес мочи измеряют каждые 1–2 часа в течение 8 часов, а затем через 12 и 24 часа. Реакция на

внутривенное введение десмопрессина обычно заметна уже через 30 минут, своего максимума она достигает через 4–8 часов после введения, у некоторых животных этот максимум может последовать только через 24 часа. Осмоляльность мочи измеряют как перед введением препарата, так и в момент достижения наибольшего удельного веса мочи. Так же измеряют и потребление воды. Авторы обычно не убирали воду во время теста на реакцию на АДГ, если только его не проводили сразу после теста на лишение воды. Есть определенный риск перегрузки жидкостью, если животное с гипотизарным несахарным диабетом выпьет слишком много воды после введения АДГ.

Положительной реакцией на АДГ будет увеличение удельного веса мочи больше 1,020 или пятикратное увеличение осмоляльности мочи (Hardy and Osborn, 1982). У животных, не реагирующих на тест на лишение воды, положительные результаты теста на АДГ подтверждают гипотизарный несахарный диабет. Если удельный вес или осмоляльность мочи значительно не увеличились, это является подтверждением нарушения реакции почечных канальцев на АДГ. Экзогенное введение АДГ меньше стимулирует способность к концентрации мочи, чем его эндогенное производство во время теста на лишение воды. Причины этого не известны, но из-за этого первым нужно проводить тест на лишение воды. Результаты тестов на лишение воды и на АДГ не всегда можно интерпретировать непосредственно. Измерение плазменной концентрации АДГ увеличивает точность диагностики, но еще редко применяется в ветеринарии. Наиболее распространенными заболеваниями, которые при тесте на лишение воды дают удельный вес мочи, равный 1,015–1,029, и минимальную реакцию на введение АДГ, являются предазотемическая, генерализованная почечная недостаточность и гипернадренкортицизм (болезнь Кушинга собак с минимальными дерматологическими и биохимическими изменениями). В этих случаях для диагностики болезни Кушинга нужно провести измерение сывороточной концентрации кортизола при стимуляции адренкортикотропным гормоном, подавлении дексаметазоном или измерение сывороточной концентрации адренкортикотропного гормона. Также следует определить отношение концентраций в моче кортизола к креатинину: если результаты нормальные, то гипернадренкортицизм маловероятен. Для подтверждения того, что причиной полиурии является почечная дисфункция, нужно выполнить тест на экзогенный клиренс креатинина (Finco et al., 1982).

Литература

- Anderson RR: Water balance in the dog and cat. J Small Anim Pract 23:588, 1982. A study of water intake and output in normal dogs and cats.
- DiBartola SP: Fluid Therapy in Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 17-29. A complete review of the many influences on water intake and urine output in dogs and cats.
- Feldman EC, Nelson RW: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 2-37. A complete review of the physiology of ADH and the pathophysiology of diabetes insipidus.
- Finco DR, Coulter DB, Barsanti JA: Procedure for a simple method of measuring glomerular filtration rate in the dog. J Am Anim Hosp Assoc 18:804, 1982. Description of the method of measuring the glomerular filtration rate with exogenously administered creatinine, which is more accurate than endogenous creatinine clearance.

- Greene CE, Wong PL, Finco DR: Diagnosis and treatment of diabetes insipidus in 2 dogs using 2 synthetic analogs of antidiuretic hormone. *J Am Anim Hosp Assoc* 15:371, 1979. *The first report of the use of desmopressin acetate in assessment of clinical cases of polyuria-polydipsia.*
- Hardy RM, Osborne CA: Water deprivation test in the dog: Maximal normal values. *J Am Vet Med Assoc* 174:479, 1979. *This study determined the response of normal dogs to water deprivation.*
- Hardy RM, Osborne CA: Aqueous vasopressin response test in clinically normal dogs undergoing water diuresis: Technique and results. *Am J Vet Res* 43:1987, 1982. *This study developed the use of aqueous vasopressin in assessment of polyuria.*
- Lage AL: Apparent psychogenic polydipsia. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy VI*. Philadelphia: WB Saunders, 1977, pp 1098-1102. *This review presents nine cases of psy-*

chogenic polydipsia in dogs, including results of all diagnostic tests performed and remains the basis of our clinical understanding of this condition.

- Ross LA, Finco DR: Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. *Am J Vet Res* 42:1704, 1981. *This study assessed the urine concentrating ability of cats in relation to renal function.*
- Rutecki GW, Cox JW, Robertson GW, et al: Urinary concentrating capacity and antidiuretic hormone responsiveness in the potassium-depleted dog. *J Lab Clin Med* 100:53, 1982. *This study assessed the effect of potassium on renal concentrating ability.*
- Tyler RD, Quails CW, Heald RD, et al: Renal concentrating ability in dehydrated, hyponatremic dogs. *J Am Vet Med Assoc* 191:1095, 1987. *Hyponatremia was found to impair urine concentrating ability in dogs.*

Диагностика системной гипертензии у собак и кошек

СКОТТ А. БРАУН

РОЗМАРИ А. ХЕНИК

ДЕЛМАР Р. ФИНКО

В связи с ростом числа старых животных ветеринарным врачам все чаще приходится сталкиваться с разнообразными и неожиданными проблемами преклонного возраста. Одной из таких проблем является повышенное кровяное давление, которое, как правило, бывает следствием других патологических процессов. Точная диагностика системной гипертензии очень важна в ветеринарной практике.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Во время каждого сердечного цикла давление в системных артериях растет во время систолы и падает во время диастолы. Систолическое и диастолическое давление являются соответственно высшей и низшей границами давления при периодической осцилляции. Артериальное давление представляет собой среднее значение кровяного давления в системных артериях. Поскольку систола короткая, то значение давления не является средним арифметическим между систолическим и диастолическим давлением, оно ближе к диастолическому давлению. У здоровых собак и кошек в состоянии покоя давление вычисляется по формуле: $\text{давление} = \text{диастолическое давление} + 1/3 \text{ пульсового давления}$. Однако этот метод определения давления не подходит животным с тахикардией, брадикардией или некоторыми сердечно-сосудистыми нарушениями.

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Среднее значение системного артериального давления (систолическое / среднее / диастолическое) в спокойном состоянии у собак и кошек без седации составляет примерно 125/100/80 мм рт. ст. Эти значения изменяются при стимуляции симпатической нервной системы, что часто наблюдается при стрессах и сопротивлении. Систем-

ная гипертензия — это персистирующее патологическое повышение кровяного давления. У животных с системной гипертензией может быть повышено систолическое или диастолическое давление, либо оба сразу. При отсутствии других клинических симптомов гипертензии (кровоточивости и отслоений сетчатки) для лечения нужно определение кровяного давления в течение нескольких дней, потому что нельзя определять стратегию лечения по однократному измерению давления. Кандидатами на лечение будут только животные с явным и постоянным повышенным кровяным давлением, особенно с болезнями, связанными с системной гипертензией (см. далее «Лечение системной гипертензии у собак и кошек»).

МЕТОДЫ ИЗМЕРЕНИЯ КРОВЯНОГО ДАВЛЕНИЯ

Кровяное давление можно измерить как прямыми, так и косвенными методами. Прямое измерение кровяного давления является «золотым стандартом», обычно оно заключается в установке иглы или постоянного катетера в периферической артерии. Игла или катетер прикрепляются к калиброванному датчику давления, а значения давления появляются на мониторе или на пишущем устройстве. Этот метод трудноосуществим для мелких животных без седации, потому что может быть болезненным. Также могут быть осложнения в виде гематом. Косвенные методы более применимы в клинических условиях, потому что для них не нужна такая строгая фиксация животного и они легче в исполнении. Косвенными методами измерения кровяного давления являются аускультационные, ультразвуковые с использованием эффекта Доплера, осцилометрические и фотоплетизмографические методы.

Для измерения давления любым из этих методов на конечность нужно надеть надуваемую манжету. Давление в манжете измеряют по давлению воздуха в маноме-

тре или датчиком давления. Резиновой грушей в манжете нагнетают воздух, чтобы его давление превысило систолическое кровяное давление и, следовательно, манжета перекрыла артерию. Поскольку манжета сдувается постепенно, изменения в артериальном потоке крови фиксируются несколько раз. Значения давления в манжете на различных степенях уменьшения давления коррелируют с систолическим, диастолическим и средним кровяным давлением. Методы оценки давления варьируют в зависимости от косвенного метода измерения давления.

При аускультационном методе стетоскоп накладывают на артерию дистально к манжете, а врач слушает стучащие шумы, когда давление воздуха в манжете падает ниже систолического давления. По мере сдувания манжеты все больше крови проходит под ней с каждым ударом сердца, шумы постепенно исчезают в момент, соответствующий диастолическому давлению. Низкая амплитуда и частота артериальных шумов затрудняют аускультационное измерение давления у собак и кошек.

Допплеровский расходомер фиксирует кровяной поток как изменение в отражаемых шумах (доплеровский сдвиг), которое обусловлено движением эритроцитов. Врач считывает показания давления на манометре-анероиде, прикрепленном к перекрывающей манжете, расположенной проксимально к доплеровскому датчику.

Устройство для осциллометрического измерения давления регистрирует колебания давления, которые производят биение пульса в перекрывающей манжете. Аппараты для осциллометрического измерения давления в основном определяют систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, а также частоту пульса.

Самой последней разработкой является фотоплетизмограф, который измеряет артериальный объем по затуханию инфракрасного излучения. Его надевают на палец человека. Прибор можно использовать для кошек и мелких собак весом до 10 кг.

Ассоциация развития медицинской техники установила минимальные критерии аккуратности и точности определения данных для аппаратов измерения кровяного давления. Аппараты, не отвечающие этим требованиям, не должны использоваться в клинической медицине. К сожалению, ни один из аппаратов, используемых для измерения кровяного давления у собак и кошек, не удовлетворяет этим критериям. Следовательно, при интерпретации результатов необходимо проявлять разумную осторожность.

Ультразвуковой датчик Допплера и осциллометрию можно использовать для собак и кошек без применения седативных препаратов. Для собак оба эти метода равно применимы, для кошек же лучше использовать ультразвуковой доплеровский метод, потому что осциллометрия представляет менее точные результаты. У обоих видов животных осциллометрия дает завышенные показания давления при повышенном давлении у животного. Другой проблемой осциллометрии является слишком большое время, требующееся для получения результатов у кошек. Основным ограничением для доплеровских методов является неточность в определении шумов диастолического давления, а следовательно, и неточность в определении среднего давления. По этим причинам доплеровские методы не используют при обычной диагностике животных с диастолической гипертензией.

При оценке фотоплетизмографа на кошках под наркозом он имел меньшие тенденции к завышению показаний при высоком давлении и занижению – при низком, чем доплеровские осциллометрические аппараты. Недостатками фотоплетизмографа являются его высокая стоимость, необходимость перемещать манжету по определенной траектории и то, что он подходит только для кошек и мелких собак.

На основе исследований по измерению давления у животных без применения седативных препаратов для собак рекомендуют применять доплеровские или осциллометрические методы, а для кошек только доплеровские.

ВЫБОР МАНЖЕТЫ

Слишком большая манжета может привести к получению заниженных результатов, а слишком маленькая – к завышенным. После исследований был сделан вывод, что для собак требуется манжета, ширина которой составляет 40% от длины окружности конечности, а для кошек – 30–40%. При выборе между большой и маленькой манжетами следует выбирать большую, потому что она даст меньшую ошибку в измерениях.

МЕСТО НАЛОЖЕНИЯ МАНЖЕТЫ

Манжету можно накладывать вокруг плечевой, срединной, крапильной части большеберцовой или медиальной части крестцовой артерии. При доплеровских методах манжету в основном накладывают поверх срединной артерии, а датчик располагают между запястным и пястным мякишем. Для усиления сигнала шерстный покров под датчиком выбривают и накладывают акустический гель. При осциллометрических методах лучше накладывать манжету на срединную артерию у кошек и крестцовую у собак.

Манжету располагают на уровне аортального клапана. Если это невозможно, то нужно сделать поправку на силу тяжести из расчета 1 мм рт. ст. кровяного давления на каждые 1,3 см вертикального расстояния между уровнями манжеты и аортального клапана.

АРТЕФАКТ, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ТРЕВОЖНЫМ СОСТОЯНИЕМ ЖИВОТНОГО: «ЭФФЕКТ ТРЕВОГИ»

Визит в ветеринарную клинику, стационарные условия, чужая обстановка, фиксация на столе в кабинете, шумы и вибрация, наложение манжеты и ее надувание и другие эффекты могут вызвать тревогу у животного во время измерения кровяного давления. Как следствие получают ложные завышенные результаты давления из-за выделения катехоламина, вызванного тревогой. К сожалению, степень проявления этого эффекта сильно варьируется у различных животных.

НЕКОТОРЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Несмотря на простоту в использовании, получить надежные результаты, применяя косвенные методы измерения давления, не всегда просто. Измерение кровяного давления представляет собой серию процедур, а не однократное обследование. Необходимо несколько измерений давления при разных положениях манжеты. Желательно, но не всегда возможно из-за финансовых соображений измерять давление двумя различными способами.

Существует ряд ограничений для косвенных методов измерения давления, которые должен знать ветеринарный врач. Во-первых, для измерения давления нужны хорошая практика и мастерство. Простое наложение манжеты и запуск аппарата могут привести к нежелательным результатам. Во многих клиниках для измерения давления привлекают инженеров, а не ветеринарных врачей. Состав персонала также имеет важное значение. Во-вторых, в связи с обусловленной тревогой гипертензией и трудностью в измерении давления у постоянно двигающегося животного кровяное давление нужно измерять в тихой комнате, вдали от других животных и уличного шума. Владелец должен присутствовать, чтобы успокоить животное. Если манжету будут накладывать на грудную конечность, то животному позволяют спокойно лечь в переноску и обследовать манжету во время всей процедуры. Давление следует измерять перед общим осмотром, но после того, как животное привыкло к новой обстановке (в течение 10 минут). У одного животного получают несколько измерений в течение нескольких дней (по возможности), потому что неправильное наложение манжеты может привести к ошибкам в измерениях. Если при новом положении манжеты полученные результаты сильно отличаются от предыдущих, то проводят как минимум два измерения в других положениях.

Процедура измерения давления животным, находящимся в сознании

1. *Обстановка:* тихая комната, без других животных, владелец присутствует.
2. *Время акклиматизации животного:* 10 минут.
3. *Аппаратура:* доплеровский датчик для кошек, осциллометрический или доплеровский – для собак. В целях сравнения результатов для одного и того же животного нужно использовать один и тот же метод.
4. *Ширина манжеты:* 40% от длины окружности конечности для собак; 30–40% – для кошек. Ширину манжеты нужно записать в истории болезни животного.
5. *Место наложения манжеты:* срединная артерия для доплеровского аппарата; крестцовая артерия (собаки) для осциллометрии. В целях сравнения результатов каждый раз манжету нужно накладывать на одно и то же место у одного и того же животного, поэтому место наложения должно быть записано в истории болезни животного.
6. *Персонал:* один и тот же оператор (желательно инженер) выполняет все измерения кровяного давления по стандартному протоколу.
7. *Животное:* должно быть спокойно и оставаться неподвижным.
8. *Измерения:* 5–7 измерений при каждом новом наложении манжеты. Накладывать манжету в двух местах. Усреднить все полученные значения давления. Отметить каждое место наложения манжеты и записать в историю болезни животного.
9. При сомнениях повторить всю процедуру в другой день и при наложении манжеты на другое место.

ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА: СИМПТОМЫ И АНАМНЕЗ

Имеет смысл измерять давление у всех животных, попавших в ветеринарную клинику, хотя это делают немногие врачи. Таким образом постоянно будет идти отбор паци-

ентов. Большинство собак и кошек с тяжелой системной гипертензией находятся в преклонном возрасте (кошки обычно старше 12 лет), у них наблюдаются следующие симптомы – слепота или гифема, судороги, атаксия или внезапный коллапс (симптомы, похожие на цереброваскулярное кровотечение или удар) и (редко) затрудненное дыхание (симптомы сердечной недостаточности). У кошек с острой тяжелой системной гипертензией могут наблюдаться синдром прогрессирующего ступора, судороги и гибель. При ранней диагностике эти симптомы можно быстро (за 24 часа) устранить при помощи эффективной гипотензивной терапии.

Если ветеринарный врач измеряет давление только у животных с подозрением на осложнения после гипертензии, тем самым он лишает себя возможности ранней диагностики и своевременного вмешательства в случае заболевания других животных. Хотя измерять давление нужно в первую очередь у животных с клиническими симптомами системной гипертензии, следует оценивать и животных, находящихся в группе риска. Системная гипертензия у собак и кошек почти всегда является следствием других заболеваний. У кошек такими заболеваниями чаще всего являются почечная недостаточность и гипертиреоз, поэтому у большинства кошек с этими заболеваниями высокое давление. Последние исследования показали, что у большинства собак с хронической почечной недостаточностью будет проявляться системная гипертензия. Другими болезнями, при которых показано измерение кровяного давления, являются гиперкортицизм (эндогенный и экзогенный), опухоли, секретирующие минералокортикоиды, и феохромоцитома. У животных редко наблюдается первичная гипертензия.

Литература

- Binns SH, Sisson DD, Buoscio DA, et al: Doppler ultrasonographic, oscillometric sphygmomanometric, and photoplethysmographic techniques for noninvasive blood pressure measurement in anesthetized cats. *J Vet Intern Med* 9:405, 1995. *A critical appraisal of the utility of indirect techniques in cats, emphasizing the utility of photoplethysmography in anesthetized cats.*
- Coulter D, Keith J: Blood pressures obtained by indirect measurement in conscious dogs. *J Am Vet Med Assoc* 184:1375, 1984. *The results of the application of the oscillometric technique to normal dogs and to dogs with various abnormalities, including chronic renal failure, demonstrating the ability of this technique to detect expected changes.*
- Cowgill LD, Kallet AJ: Recognition and management of hypertension in the dog. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia, WB Saunders, 1983, p 1025. *A review of the diagnosis and management of systemic hypertension in dogs with various clinical conditions.*
- Grandy JL, Dunlop CI, Hodgson DS, et al: Evaluation of the Doppler ultrasonic method of measuring systolic arterial blood pressure in cats. *Am J Vet Res* 53:1166, 1992. *An evaluation of the Doppler indirect technique for the diagnosis of systemic hypertension in cats.*
- Labato MA, Ross LA: Diagnosis and management of hypertension. In: August JR, ed: *Consultations in Feline Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 301. *A review of the diagnosis and management of systemic hypertension in cats.*
- Remillard RL, Ross JN, Eddy JB: Variance of indirect blood pressure measurements and prevalence of hypertension in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 52:561, 1991. *An evaluation of the effects of the measurement of blood pressure in the clinical setting versus at home.*
- Snyder PS, Henik RA: Feline systemic hypertension. *Proceedings of the twelfth annual Veterinary Medicine Forum*. San Francisco,

1994, p 126. *An overview of the pathophysiology and management of systemic hypertension.*
 Tabaru H, Watanabe H, Tanaka M, et al: Non-invasive measurement of systemic arterial pressure by Finapres in anesthetized dogs. *Jpn J Vet Sci* 52:427, 1990. *Measurement of blood pressure with photo-*

plethysmography in dogs.
 Valtonen MH, Eriksson LM: The effect of cuff width and accuracy of indirect measurement of blood pressure in dogs. *Res Vet Sci* 11:258, 1970. *An evaluation of the effects of cuff width on the reliability of indirect blood pressure measurements in dogs.*

Лечение системной гипертензии у собак и кошек

СКОТТ А. БРАУН
 РОЗМАРИ А. ХЕНИК

У гипотензивных препаратов существуют различные побочные эффекты, такие как избыточное выведение натрия и воды, приводящие к дегидратации и истощению объема жидкости тела; системная гипотензия, которая приводит к слабости, синкопе и почечной дисфункции; калиурез, приводящий к гипокалиемии с соответствующими клиническими симптомами. Следовательно, ветеринарный врач должен быть полностью уверен в диагнозе перед началом лечения гипертензии. Для диагностики и проверки эффективности лечения системной гипертензии нужны регулярные измерения кровяного давления (см. предыдущую статью).

НАРУШЕНИЯ ПРИ ГИПЕРТЕНЗИИ

Системная гипертензия может оказывать повреждающее действие на различные ткани. У собак и кошек существует тесная связь между поражениями глаз и системной гипертензией. Однако большинство других неблагоприятных воздействий системной гипертензии у собак и кошек теоретически выведены на основании экстраполяции с клиническими исследованиями, проведенными в гуманной медицине, или экспериментальными исследованиями на лабораторных грызунах и собаках.

Глаза являются тем органом, который чаще всего поражается у собак и кошек при гипертензии. Гипертензивными нарушениями чаще всего являются: кровоизлияния в сетчатку, стекловидное тело или переднюю камеру; отслоение и атрофия сетчатки; отек сетчатки; периваскулит; искривление сосудов сетчатки и глаукома.

Функция почек очень подвержена неблагоприятному воздействию гипертензии. Но в этом случае при повышении давления пред клубочковые артериолы обычно сжимаются и защищают сами клубочки от вредного действия гипертензии. У собак и кошек с почечной недостаточностью эти артериолы расширены и плохо реагируют на изменения кровяного давления. Таким образом, повышение кровяного давления непосредственно передается в кровяное русло клубочков. Это повышение давления в клубочковых капиллярах рассматривается как клубочковая гипертензия, которая может привести к повреждению клубочков и прогрессирующему падению почечной функции, если не будет эффективного лечения гипертензии.

Сердце работает против повышенного артериального давления (постнагрузка), поэтому могут наблюдаться ги-

пертрофия левого желудочка и вторичная недостаточность клапанов. Тахикардия редко наблюдается при гипертензии, хотя есть ряд первичных болезней, которые приводят к вторичной гипертензии, например, гипертиреоз, при котором увеличивается частота сердечных сокращений. При гипотензивной терапии гипертрофия левого желудочка может регрессировать.

Если эти симптомы наблюдаются вместе с кровоизлиянием в мозг (наклон головы на одну сторону, угнетение, судороги) у собак и кошек с неконтролируемой гипертензией, то прогноз для этих животных будет неблагоприятным.

ВЫБОР ЖИВОТНЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

В связи с неопределенностью результатов и трудностью измерения кровяного давления у собак и кошек (см. предыдущую статью) пациентами для гипотензивной терапии могут считаться только животные с очевидно повышенным давлением (измеренным косвенными методами), клиническими симптомами и нарушениями, характерными для гипертензии. Учитывая явную связь между заболеваниями глаз и системной гипертензией, авторы считают, что гипотензивную терапию нужно применять для всех собак и кошек с подтвержденным систолическим давлением больше 200 мм рт. ст. или диастолическим давлением больше 120 мм рт. ст. независимо от других клинических симптомов. Для всех пациентов с систолическим/диастолическим давлением больше 170/100 мм рт. ст. и симптомами, выявленными при клинической оценке (поражения сетчатки, хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка), которые могут вызвать или усилить системную гипертензию, также нужно использовать гипотензивную терапию. Ситуация остается неопределенной для животных с повышенным давлением (систолическое/диастолическое давление более 170/100 мм рт. ст.) и отсутствием клинических симптомов системной гипертензии. Одни врачи рекомендуют лечить таких животных, другие — нет.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Животные с явно повышенным кровяным давлением (систолическое давление больше 200 мм рт. ст. и/или диастолическое давление больше 120 мм рт. ст.) считаются пациентами для гипотензивного лечения.
2. Животные с повышенным кровяным давлением (систолическое давление 170–200 мм рт. ст. и/или диа-

столбическое давление 100–120 мм рт. ст.) и симптомами системной гипертензии также являются пациентами для гипотензивного лечения.

3. Можно также рассмотреть варианты лечения для животных без клинических симптомов с повышенным кровяным давлением (систолическое давление 170–200 мм рт. ст. и/или диастолическое давление 100–120 мм рт. ст.).
4. К животным без клинических симптомов и немного повышенным кровяным давлением (систолическое давление 120–170 мм рт. ст. и/или диастолическое давление 80–100 мм рт. ст.) не следует применять гипотензивную терапию.
5. Животных с нормальным кровяным давлением или тем, у кого давление не измеряли, нельзя лечить гипотензивными препаратами.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Если при диагностике выяснилось, что гипертензия связана с хронической болезнью почек, то гипотензивная терапия должна продолжаться на протяжении всей жизни животного с периодическим изменением дозировки в зависимости от результатов измерения давления.

Гипертензия, вызванная гипертиреозом и гиперандрокортицизмом, может устраниваться после 1–3 месяцев лечения основного заболевания, если нет одновременно протекающей хронической почечной недостаточности. Но иногда у собак с контролируемым гиперандрокортицизмом гипертензия остается.

Для других пациентов невозможно предсказать продолжительность лечения, но иногда их нужно лечить на протяжении всей жизни. Показано периодическое изменение дозировки в зависимости от результатов измерения давления.

ЦЕЛЬ ТЕРАПИИ

Обычно при лечении гипертензии невозможно восстановить нормальные значения кровяного давления. Целью ветеринарного врача является снижение давления на 30–50 мм рт. ст. При осциллометрических методах измерения давления для оценки эффективности терапии учитывают систолическое, среднее или диастолическое давления. При доплеровских методах измерения давления в качестве оценки эффективности лечения используют систолическое кровяное давление. В основном доплеровские датчики наиболее пригодны для измерения кровяного давления как для кошек, так и для собак (см. предыдущую статью).

ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Общие положения

Системное артериальное кровяное давление является результатом сердечного выброса и общего периферического сопротивления, поэтому гипотензивная терапия в основном направлена на снижение сердечного выброса или общего периферического сопротивления, либо обоих сразу. Лечение можно условно классифицировать как диетотерапию и фармакологическую терапию.

Лечение в основном проводят методом последовательных проб. Изменения в дозировке и режиме применения препаратов должны происходить не реже, чем 1 раз в 3 недели, если только сильная гипертензия и тяжелые клинические симптомы не требуют экстренной

помощи. При использовании фармакологических средств следует применять широкий разброс дозировок, при котором начальная доза препарата меньше низшего предела. Если препарат или комбинация препаратов оказались недостаточно эффективными, то можно увеличить дозировку или добавить еще несколько других препаратов. Часто, особенно для собак, одновременно назначают несколько препаратов.

Диета

Первой рекомендацией будет диета с низким содержанием натрия, то есть с не превышающим 0,25% в пересчете на сухое вещество. Диета с низким содержанием хлоридов и относительно высоким содержанием калия может способствовать дальнейшему снижению давления. Но следует отметить, что одни только диетические изменения вряд ли смогут снизить давление до безопасного уровня у животных с явной гипертензией. Часто диетические ограничения в натрии используют для усиления действия препаратов. Для животных с хронической болезнью почек и гипертензией важнее поддерживать калорийность пищи, чем ограничивать содержание в ней натрия.

Ожирение способствует подъему кровяного давления у людей и у собак, а также, возможно, у кошек. Следовательно, для животных с гипертензией и ожирением желательно снизить массу тела. Действие ожирения на кровяное давление относительно невелико, но оно мешает точному измерению давления косвенными методами. Снижение массы тела приносит некоторую пользу, поэтому должно рассматриваться в качестве долгосрочной цели лечения собак и кошек с гипертензией и ожирением.

Фармакологические препараты

До недавнего времени медикаментозное лечение гипертензии у собак и кошек было экстраполировано с медицинских протоколов. Рекомендации по медикаментозной терапии включали применение диуретиков, вазодилаторов и бета-блокаторов, эти препараты назначали параллельно с ограничением натрия в рационе.

Вазодилаторы

Некоторые препараты классифицируют как антагонисты ионов кальция, снижающие общее периферическое сопротивление, что приводит к снижению кровяного давления. Амлодипин безилат — продолжительно действующий антагонист дигидропиридина кальция, успешно используется для лечения кошек с гипертензией в дозе 0,625 мг на кошку перорально каждые 24 часа (Henik et al., 1994). Для крупных кошек и животных с сильной гипертензией может потребоваться большая доза — 1,25 мг 2 раза в день. Ее следует определять очень тщательно, руководствуясь постоянными измерениями давления. Во время лечения амлодипином происходит значительное снижение кровяного давления, а побочные эффекты (азотемия, гипокалиемия и потеря веса) регистрируются редко. Амлодипин обладает замедленным действием, поэтому таких побочных эффектов, как гипотензия и анорексия, можно избежать. У собак с хроническим заболеванием печени амлодипин в дозе 0,05–0,1 мг/кг перорально 1 раз в день снижал давление при начальных фармакинетических пробах. Но для большинства собак амлодипин оказался менее эффективен даже в дозе выше 0,25 мг/кг 2 раза в день.

Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) (0,5 мг/кг эналаприл или беназеприл перорально каждые 12 часов) снижают кровяное давление; для кошек могут потребоваться более высокие дозы, но результат менее предсказуем, чем при использовании амлодипина. Может оказаться эффективным одновременное назначение иАКФ и антагонистов ионов кальция, когда монотерапия в снижении кровяного давления оказывается неэффективной.

Альфа-блокаторы, такие как празозин (1–4 мг перорально каждые 12–24 часа) и феноксибензамин, могут снижать кровяное давление путем уменьшения периферического сосудистого сопротивления. Но эти препараты используются редко.

Возрастает беспокойство относительно неблагоприятного действия антагонистов ионов кальция. Оно основано на исследованиях, проведенных в гуманной медицине, и собаках с диабетом, у которых во время терапии антагонистами ионов кальция усиливались нарушения функции почек и/или протеинурия. Также есть теоретические основания предпочесть иАКФ другим гипотензивным агентам для животных с уже имеющейся болезнью почек. Однако совместное назначение антагонистов ионов кальция и иАКФ хорошо блокирует любые побочные эффекты одних антагонистов ионов кальция, по крайней мере у собак с диабетом (*Brown et al., 1993*). Поскольку антагонисты ионов кальция очень эффективны для кошек с системной гипертензией, то их нужно использовать для лечения этих животных, пока не поступит достоверная информация об их долгосрочном действии.

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы оказывают гипотензивное действие путем снижения сердечного выброса и уменьшения выделения ренина. Лучше назначать кардиоспецифический (бета₁) антагонист, такой как атенолол, в начальной дозе 0,5 мг/кг перорально каждые 12–24 часа. Эти препараты можно комбинировать с вазодилаторами и/или диуретиками. Бета-блокаторы также могут быть использованы при гипертензии, связанной с гипертиреозом у кошек.

Диуретики

Для собак и кошек с гипертензией могут быть использованы такие диуретики, как тиазиды (1 мг гидрохлоротиазида/кг перорально каждые 12–24 часа). Эти препараты снижают объем внеклеточной жидкости и сердечный выброс. Гипокалиемия может наблюдаться при использовании петлевых диуретиков и тиазидов, поэтому нужен постоянный мониторинг концентрации калия у всех животных с хроническими заболеваниями почек, которым применяют диуретики. Добавление калийсберегающего диуретика спиронолактона (1–2 мг/кг перорально каждые 12 часов) помогает снизить потери калия.

Срочная помощь при гипертензии

Животные с неврологическими симптомами или тяжелыми поражениями глаз при гипертензии, такими как отслоение сетчатки или внутриглазное кровоизлияние, нуждаются в интенсивном лечении. Натрия нитропруссид, артериальный и венозный вазодилатор, действующий как донор нитратных оксидов внутри клеток сосудистых гладких мышц, может быть использован для начального лечения гипертониче-

ских кризов у животных. Этот препарат вводят путем инфузии с постоянной скоростью. Его доза должна быть тщательно рассчитана в соответствии с колебаниями кровяного давления, тогда он не вызовет рефлекторной тахикардии.

Если в ветеринарной клинике невозможно осуществить инфузию с постоянной скоростью и интенсивный мониторинг, то используют гидралазин в сочетании с фurosемидом и дилтиаземом (0,5 мг/кг перорально каждые 6 часов), либо только последний препарат. Если в течение 12 часов давление не падает, добавляют бета-блокатор (атенолол).

Вне зависимости от начального терапевтического выбора при лечении острого гипертонического криза основной препарат для длительной терапии системной гипертензии (атенолол для кошек и иАКФ для собак) назначают практически сразу, чтобы облегчить переход к долгосрочному поддерживающему лечению.

Последующий уход и дополнительные препараты

Обычная оценка при лечении всех животных с системной гипертензией должна включать: обследование глазного дна, оценку всех основных заболеваний, измерения веса, кровяного давления и сывороточной концентрации креатинина и электролитов. Владелец должен знать о токсичности препаратов, которые могут вызвать атаксию, анорексию, сонливость или увеличить продолжительность сна. У животных, получающих несколько препаратов, вероятность проявления побочных эффектов значительно больше, чем у животных, получающих один препарат. Когда кровяное давление находится под контролем, оценку состояния животного проводят каждые 3 месяца. Развернутый клинический и биохимический анализы крови и анализ мочи выполняют каждые 6 месяцев.

У многих животных с гипертензией присутствует и поражение почек. Если возможно, гипотензивную терапию должно сопровождать и лечение почек. Кошкам с хроническими заболеваниями печени нужны добавки калия. У животных с почечной дисфункцией, как правило, нарушена способность быстро адаптироваться к внезапным изменениям в потреблении натрия, поэтому назначение электролитных растворов животным с почечной недостаточностью может привести к перегрузке жидкостью, ухудшению клинических симптомов системной гипертензии и плевральным выпотам (или периферическим отекам). Такие проблемы осложняются средней или даже тяжелой анемией, которая истощает сердечный резерв. Эти клинические результаты бывает трудно дифференцировать от правосторонней застойной сердечной недостаточности. Подобным образом резкое снижение потребления натрия животными с почечной недостаточностью может привести к истощению объема внеклеточной жидкости. Некоторые назначения, такие как введение рекомбинантного эритропоэтина для увеличения гематокрита, могут привести к усилению системной гипертензии, поэтому их нельзя применять, пока последняя не будет взята под контроль.

Литература

Brown SA, Walton CL, Crawford P, et al: Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 43:1210, 1993. *Experimental study comparing the effi-*

- cacy of a calcium channel blocker and an inhibitor of angiotensin-converting enzyme as renoprotective agents in a model of diabetic nephropathy in dogs. The profile of responses suggested that the converting enzyme inhibitor was preferred in this model of renal disease.*
- Henik RA, Snyder PS, Volk LM: Amlodipine besylate therapy in cats with systemic arterial hypertension secondary to chronic renal disease (abstract). Proceedings of the 12th ACVIM Forum, San Francisco, CA, 1994, p 976. *Results of the use of amlodipine (a calcium channel blocker) in cats with systemic hypertension and chronic renal failure, demonstrating the potent antihypertensive effects of this agent.*
- Kibosh DL, Peterson ME, Graves TK, et al: Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. J Vet Intern Med 4:58, 1990. *Survey of cats with spontaneous hyperthyroidism demonstrating the prevalence of systemic hypertension and some of the potential sequelae in these animals.*
- Labato MA, Ross LA: Diagnosis and management of hypertension. In: August JR, ed: Consultations in Feline Internal Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1991, p 301. *Overview of the diagnosis and treatment of spontaneous systemic hypertension in cats.*
- Littman MP: Chronic spontaneous systemic hypertension in dogs and cats. Proceedings of the 8th ACVIM Forum, Washington DC, 1990, p 209. *Results of studies of spontaneous systemic hypertension in dogs and cats.*
- Littman MP: Spontaneous systemic hypertension in 24 cats. J Vet Intern Med 8:79, 1994. *Detailed clinical study of systemic hypertension in cats afflicted with marked systemic hypertension. Considerable prospective information is provided.*
- Morgan RV: Systemic hypertension in four cats: Ocular and medical findings. J Am Anim Hosp Assoc 22:615, 1986. *Ocular effects of severe systemic hypertension in a group of affected cats.*
- Ortega TM, Feldman EC, Nelson RW, et al: Systemic arterial blood pressure and urine protein/creatinine ratio in dogs with hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc 209:1724, 1996. *Results of a study of the prevalence and possible adverse effects of systemic "hypertension in dogs with hyperadrenocorticism.*
- Snyder PS, Henik RA: Feline systemic hypertension. Proceedings of the 12th Annual Veterinary Medical Forum, San Francisco, 1994, p 126. *Overview of the pathophysiology and management of systemic hypertension in cats.*
- Stiles J, Polzin DJ, Bistner SI: The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. J Am Anim Hosp Assoc 30:564, 1994. *Discussion of the ocular abnormalities associated with systemic hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism.*
- Turner JL, Brogdon JD, Lees GE, et al: Idiopathic hypertension in a cat with secondary hypertensive retinopathy associated with a high-salt diet. J Am Anim Hosp Assoc 26:647, 1990. *Discussion of the ocular manifestations of systemic hypertension in cats and the possible effects of a high-salt diet on blood pressure.*

Основные рекомендации по диетотерапии при заболеваниях мочевыводящих путей

ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

СКОТТ А. БРАУН

Большое разнообразие заболеваний мочевыводящих путей занимает важное место в ветеринарной практике. К сожалению, наши знания о значении диеты для собак и кошек с заболеваниями мочевыводящих путей ограничиваются главным образом информацией о потребностях животных при хронической почечной недостаточности и уролитиазе, хотя изменения диеты применяют для лечения нефропатии с потерей белка и гипертензии. Роль диеты в лечении идиопатических заболеваний мочевыводящих путей, не связанных с кристаллурией, пока не известна.

Целью этой статьи является обобщение информации об отдельных готовых диетических кормах, которые можно использовать для лечения собак и кошек с заболеваниями мочевыводящих путей. Информация представлена в виде таблиц: в таблицах 1 и 2 даны показания для применения определенных диет, а в таблицах 3 и 4 приведены составы этих диет. Информация в таблицах 1 и 2 основана на опубликованных статьях, сведениях изготовителя и данных о теоретической, но не подтвержденной пользе этих диет при лечении определенных болезней. Информацию о медикаментозном или хирургическом лечении этих заболеваний можно найти в текущем разделе книги. В таблицах 3 и 4 приведен состав диет, как полностью, так и сухого остатка, а пищевая ценность на каж-

дые 100 ккал дана для полного состава. При переводе килокалорий в килоджоули: 1 ккал = 4,2 кДж.

В основном изменения диеты нужны при следующих заболеваниях:

- **Хроническая почечная недостаточность:** снижение содержания белка, фосфора, подщелачивание и (для кошек) адекватное содержание калия.
- **Нефропатия с потерей белка:** уменьшение количества белка и натрия.
- **Гипертензия:** уменьшение количества натрия.
- **Уролитиаз (оксалатно-кальцевый):** уменьшение количества белка и натрия, подщелачивание, увеличение количества клетчатки, усиление диуреза.
- **Уролитиаз (цистиновый):** уменьшение количества белка и натрия, подщелачивание.
- **Уролитиаз (струвитный):** уменьшение количества белка, фосфора и магния, подкисление, усиление диуреза.
- **Уролитиаз (уратный):** уменьшение количества белка, подщелачивание, усиление диуреза.
- **Идиопатические заболевания мочевыводящих путей у кошек:** если связаны со струвитным уролитиазом, то уменьшение количества белка, фосфора и магния, подкисление, усиление диуреза.

Таблица 1. Потенциальные показания к применению отдельных готовых диет для лечения заболеваний мочевыводящих путей у собак

Хроническая почечная недостаточность	Оксалато-кальциевый уролитиаз	Цистиновый уролитиаз
Ранняя стадия*	Растворение	Растворение
Прогрессирующая стадия*	Нет	u/d**
k/d**	Профилактика	Профилактика
Низкое содержание белка*****	DCO****	u/d**
Среднее содержание белка*****	k/d**	Струвитный уролитиаз
Модифицированная формула***	Низкое содержание белка*****	Растворение
NF****	Среднее содержание белка*****	s/d**
u/d**	Модифицированная формула***	Профилактика стерильного струвита
Нефропатия с потерей белка	NF****	c/d**
k/d**	u/d**	Control Formula***
Низкое содержание белка*****	w/d**	
Среднее содержание белка*****		Уратный уролитиаз
Модифицированная формула***		Растворение
NF****		k/d**
u/d**		u/d**
Гипертензия		Профилактика
CV****		k/d**
h/d**		u/d**

*Eukanuba Diets, Iams Company, Dayton, OH; информация за октябрь 1998 года.

**Prescription Diets, Hill's Pet Nutrition Inc., Topeka, KS; информация за январь 1998 года.

***Select Care Diets, Innovative Veterinary Diets, Division of Nature's Recipe; информация за октябрь 1998 года.

****CNM Diets, Ralston Purina, Co, St. Louis, MO; информация за февраль 1998 года.

*****Veterinary Diets, Waltham, Leicestershire, England; информация за май 1998 года.

Таблица 2. Потенциальные показания к применению отдельных готовых диет для лечения заболеваний мочевыводящих путей у кошек

Хроническая почечная недостаточность	Оксалато-кальциевый уролитиаз	Цистиновый уролитиаз
k/d**	Растворение	Растворение
Низкое содержание белка*****	Нет	Невозможно
Среднее содержание белка***	Профилактика	Профилактика
Модифицированная формула***	c/d oxi**	k/d**
Гипертензия	Control Formula***	Струвитный уролитиаз
CV****	k/d**	Растворение
h/d**	Низкое содержание белка*****	s/d**
Идиопатические заболевания мочевыводящих путей	Mature Formula****	Профилактика
Если связаны со струвитной кристаллурией, то см. «Струвитный уролитиаз».	Moderate pH/o*	c/ds**
	Modified Formula***	Control Formula***
	NF****	Control Formule *****
	w/d**	Low pH/s*
	Weight Formula*****	UR****
		Уратный уролитиаз
		Растворение
		k/d**
		Профилактика
		k/d**

Информация изготовителей кормов.

*Eukanuba Diets, Iams Company, Dayton, OH; информация за октябрь 1998 года.

**Prescription Diets, Hill's Pet Nutrition Inc., Topeka, KS; информация за январь 1998 года.

***Select Care Diets, Innovative Veterinary Diets, Division of Nature's Recipe; информация за октябрь 1998 года.

****CNM Diets, Ralston Purina, Co, St. Louis, MO; информация за февраль 1998 года.

*****Veterinary Diets, Waltham, Leicestershire, England; информация за май 1998 года.

Таблица 3. Примерный состав питательных веществ в диетах для лечения заболеваний мочевыводящих путей у собак¹

		В корме						Сухого остатка					Количество/100 ккал				
Диета	Ккал/объем ²	Вода %	Сырые Белки %	Сырые Жиры %	Сырая Клетчатка %	NFE %	Натрий %	Сырые Белки %	Сырые Жиры %	Сырая Клетчатка %	NFE %	Натрий %	Сырые Белки (г)	Сырые Жиры (г)	Сырая Клетчатка (г)	NFE (г)	Натрий (г)
c/d ³	413/чашку	7,34	20,20	19,50	2,30	46,6	0,25	21,80	21,04	2,48	50,3	0,27	4,86	4,69	0,55	11,2	0,06
	473/15,25 унций	72,81	6,20	6,50	0,20	13,2	0,08	22,80	23,91	0,74	48,6	0,29	5,68	5,95	0,18	12,1	0,07
CV ⁴	638/12,5 унций	67,22	5,84	10,44	0,45	16,3	0,04	17,82	31,85	1,37	49,8	0,12	3,25	5,81	0,25	9,1	0,02
Control Formula ⁵	2369/чашку	8,00	19,5	16,40	2,50	48,9	0,28	21,20	17,83	2,72	53,1	0,30	4,88	4,10	0,63	12,2	0,07
	436/14 унций	75,00	5,70	4,90	0,630	13,1	0,06	22,80	19,60	1,20	52,4	0,24	5,20	4,47	0,27	12,0	0,05
h/d ³	429/чашку	7,56	15,90	19,30	0,80	51,9	0,06	17,20	20,88	0,87	56,1	0,06	3,68	4,47	0,19	12,0	0,01
	583/15,25 унций	72,25	4,80	8,00	0,20	13,5	0,03	17,30	28,83	0,72	48,7	0,11	3,57	5,94	0,15	10,0	0,02
HiFiber Formula ⁵	278/чашку	6,00	22,30	9,30	14,50	41,5	0,20	23,72	9,89	15,43	44,2	0,21	6,61	2,76	4,30	12,3	0,06
	352/14 унций	77,00	5,80	1,80	3,50	11,0	0,07	25,22	7,83	15,22	47,8	0,30	6,55	2,03	3,95	12,4	0,08
k/d ³	414/чашку	7,53	13,50	18,00	0,70	56,9	0,19	14,60	19,47	0,76	61,5	0,21	3,24	4,32	0,17	13,7	0,05
	571/15,25 унций	72,97	4,00	7,40	0,20	14,8	0,06	14,80	27,38	0,74	54,8	0,22	3,03	5,61	0,15	11,2	0,05
Low Protein ⁶	310/чашку	9,00	12,70	9,80	0,50	62,0	0,20	13,96	10,77	0,55	68,1	0,22	3,49	2,69	0,14	17,0	0,05
	650/13,6 унций	65,00	6,60	9,20	0,30	20,0	0,22	18,86	26,29	0,86	57,1	0,63	3,92	5,47	0,18	11,9	0,13
Mature Formula ⁵	319/чашку	8,00	18,30	7,80	5,40	55,3	0,23	19,89	8,48	5,87	60,1	0,25	5,38	2,29	1,59	16,3	0,07
	370/14 унций	75,00	5,40	2,70	1,30	14,6	0,05	21,60	10,80	5,20	58,4	0,20	5,80	2,90	1,40	15,7	0,05
Medium Protein ⁶	320/чашку	9,80	17,00	14,40	1,10	57,5	0,20	18,85	15,96	1,22	63,8	0,22	4,68	3,96	0,30	15,8	0,06
	540/13,6 унций	57,50	7,30	9,80	0,40	10,0	0,20	17,18	23,06	0,94	23,5	0,47	5,22	7,01	0,29	7,2	0,14
Modified Formula ⁵	362/чашку	7,64	13,30	18,10	1,90	54,6	0,26	14,40	19,60	2,06	59,1	0,28	3,39	4,62	0,48	13,9	0,07
	525/14 унций	71,43	4,80	6,30	0,40	16,3	0,06	16,80	22,05	1,40	57,0	0,21	3,64	4,77	0,30	12,3	0,05
NF ⁴	415/чашку	8,50	13,66	15,02	0,96	57,2	0,21	14,93	16,42	1,05	62,5	0,23	3,46	3,80	0,24	14,5	0,05
	516/12,5 унций	69,31	5,08	7,76	0,47	16,6	0,07	16,55	25,29	1,53	54,1	0,23	3,49	5,34	0,32	11,4	0,05
s/d ³	621/15,25 унций	71,05	2,20	7,80	0,80	17,0	0,37	7,80	26,25	2,76	58,7	1,28	1,53	5,30	0,56	11,9	0,26
u/d ⁴	346/чашку	7,53	8,60	19,10	2,20	59,9	0,22	9,30	20,66	2,38	64,8	0,24	1,91	4,23	0,49	13,3	0,05
	644/15,25 унций	72,17	3,20	7,60	0,40	16,0	0,07	11,50	27,31	1,44	57,5	0,25	2,15	5,11	0,27	10,8	0,05
w/d ⁴	226/чашку	8,98	15,20	6,30	15,30	50,5	0,19	16,70	6,92	16,81	55,5	0,21	5,16	2,14	5,19	17,1	0,06
	390/15,25 унций	73,46	4,30	3,20	3,60	14,4	0,07	16,20	12,06	13,56	54,3	0,26	4,78	3,55	4,00	16,0	0,08

¹ Информация изготовителей кормов.² Чашка – мерная чашка объемом 8 унций. 1 унция ~ 30 граммов.³ Prescription Diets, Hill's Pet Nutrition Inc., Topeka, KS; информация за январь 1998 года.⁴ CNM Diets, Ralston Purina, Co, St. Louis, MO; информация за февраль 1998 года.⁵ Select Care Diets, Innovative Veterinary Diets, Division of Nature's Recipe; информация за октябрь 1998 года.⁶ Veterinary Diets, Waltham, Leicestershire, England; информация за май 1998 года.

Eukanuba Diets, Iams Company, Dayton, OH; информация за октябрь 1998 года.

Таблица 4. Примерный состав питательных веществ в диетах для лечения заболеваний мочевыводящих путей у кошек¹

Диета	Ккал/объем ²	В корме						Сухого остатка					Количество/100 ккал				
		Вода %	Сырые Белки %	Сырые Жиры %	Сырая Клетчатка %	NFE %	Натрий %	Сырые Белки %	Сырые Жиры %	Сырая Клетчатка %	NFE %	Натрий %	Сырые Белки (г)	Сырые Жиры (г)	Сырая Клетчатка (г)	NFE (г)	Натрий (г)
c/d ³	519/чашку	7,50	32,00	23,20	0,70	32,0	0,34	34,6	25,08	0,76	34,59	0,37	7,35	5,33	0,16	7,35	0,08
	603/15 унций	71,00	12,70	8,50	0,50	5,7	0,11	43,8	29,31	1,72	19,66	0,38	8,97	6,00	0,35	4,03	0,08
CV	223/5,5 унций	70,66	12,48	7,86	0,29	6,77	0,06	42,5	26,79	0,99	23,07	0,20	8,74	5,51	0,20	4,74	0,04
Control Formula ⁵	410/чашку	6,00	31,40	21,50	1,20	34,9	5,00	33,4	22,87	1,28	37,13	5,32	7,61	5,21	0,29	8,46	1,21
	432/14 унций	77,00	10,60	7,10	0,20	3,9	1,20	46,1	30,87	0,87	16,96	5,22	9,76	6,53	0,18	3,59	1,10
Control Formula ⁶	378/чашку	7,45	34,7	16,9	1,8	32,4	0,79	37,49	18,26	1,94	34,95	0,85	9,38	4,57	0,49	217,1	0,21
	207/6 унций	81,00	7,4	8,7	0,1	1,1	0,23	38,95	45,79	0,53	5,79	1,21	7,18	8,45	0,10	10,6	0,22
h/d ³	542/15 унций	71,10	12,60	7,80	0,10	6,9	0,07	43,6	26,99	0,35	23,88	0,24	9,90	6,13	0,08	5,42	0,06
k/d ³	519/чашку	7,47	26,00	25,30	1,20	35,4	0,26	28,1	27,34	1,30	38,26	0,28	6,12	5,95	0,28	8,33	0,06
	624/15 унций	72,01	8,20	11,50	0,70	6,3	0,07	29,3	41,09	2,50	22,51	0,25	5,60	7,85	0,48	4,30	0,05
Low Protein ⁶	385/чашку	6,20	25,00	23,60	3,00	45,0	0,10	26,6	25,15	3,20	47,97	0,11	5,90	5,57	0,71	10,62	0,02
	250/6 унций	74,00	9,00	13,30	0,20	2,0	0,15	34,6	51,15	0,77	7,69	0,58	6,13	9,07	0,14	1,36	0,10
Mature Formula ⁵	335/чашку	7,00	27,20	15,60	2,00	43,2	0,35	29,3	16,77	2,15	46,45	0,38	70,61	4,36	0,56	12,09	0,10
	478/14 унций	78,00	9,10	9,30	0,40	1,9	0,07	41,4	42,27	1,82	8,64	0,32	7,57	7,74	0,33	1,58	0,06
Modified Formula ⁵	440/чашку	3,36	26,50	20,70	1,40	41,0	0,26	28,3	22,11	1,50	43,78	0,28	6,50	5,08	0,34	10,06	0,06
	618/14 унций	73,42	9,30	14,10	0,40	2,0	0,06	35,0	53,05	1,50	7,52	0,23	5,98	9,07	0,26	1,29	0,04
NF ⁴	398/чашку	7,40	28,50	11,90	1,14	46,9	0,18	30,8	12,85	1,23	50,63	0,19	6,51	2,72	0,26	10,70	0,04
s/d ³	521/чашку	7,51	32,00	24,00	0,60	30,3	0,66	34,6	25,95	0,65	32,76	0,71	7,50	5,63	0,14	7,10	0,15
	591/15 унций	71,01	12,00	9,90	0,50	4,6	0,25	41,4	34,15	1,72	15,87	0,86	8,65	7,14	0,36	3,32	0,18
UR ⁴	366/чашку	8,66	32,36	10,60	1,36	41,4	0,22	35,4	11,60	1,49	45,28	0,24	8,04	2,63	0,34	10,27	0,05
	493/12,5 унций	70,71	12,12	10,70	0,03	4,8	0,13	41,4	36,53	0,10	16,49	0,44	8,73	7,70	0,02	3,48	0,09
w/d ³	246/чашку	8,93	35,70	8,60	8,10	33,3	0,25	39,2	9,44	8,89	76,57	0,27	11,13	2,68	2,52	10,38	0,08
	390/15 унций	75,49	10,00	4,20	3,10	5,7	0,12	40,8	17,14	12,65	23,26	0,49	10,92	4,59	3,39	6,23	0,13
Weight Formula ⁵	357/чашку	7,00	31,90	11,40	4,40	40,9	0,39	34,3	12,26	4,73	43,98	0,42	8,37	2,99	1,16	10,74	0,10
	337/14 унций	79,00	8,60	3,80	1,00	6,4	0,07	41,0	18,10	4,76	30,48	0,33	10,15	4,48	1,18	7,55	0,08

¹ Информация изготавителей кормов.

² Чашка – мерная чашка объемом 8 унций. 1 унция ~ 30 граммов.

³ Prescription Diets, Hill's Pet Nutrition Inc., Топека, KS; информация за январь 1998 года.

⁴ CNM Diets, Ralston Purina, Co, St. Louis, MO; информация за февраль 1998 года.

⁵ Select Care Diets, Innovative Veterinary Diets, Division of Nature's Recipe; информация за октябрь 1998 года.

⁶ Veterinary Diets, Waltham, Leicestershire, England; информация за май 1998 года.

Eukanuba Diets, Iams Company, Dayton, OH; информация за октябрь 1998 года.

Побочные действия препаратов на развитие кристаллурии и образование уролитов у собак и кошек

Карл А. Осборн

Джоди П. Лулич

Лиза К. Ульрих

Гленн В. Остин

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОБРАЗОВАНИЕ УРОЛИТОВ

Диагностические и терапевтические препараты могут усиливать уролитиаз следующими путями: (1) изменением pH мочи таким образом, что создается менее растворимое окружение для некоторых литогенных веществ, (2) изменением клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции или канальцевой секреции препаратов или других веществ, что усиливает или подавляет уролитиаз, (3) преципитацией (препарата или его метаболитов) и образованием части или даже целых уролитов (таблицы 1 и 2). Процент уролитов, содержащих препараты или их метаболиты, у собак, кошек или других животных остается неизвестным. Возможно, что уролиты, содержащие препараты, так и остаются нераспознанными, поскольку их присутствие не предполагается, а также из-за ограниченности методов анализа мочи. По этим причинам авторы рекомендуют внести в анамнез список применяемых препаратов, если уролиты отправлены на анализ.

СУЛЬФАНИЛАМИДЫ

Факторы риска

Различные типы сульфаниламидов экскретируются главным образом путем клубочковой фильтрации. Хотя сульфаниламидная кристаллурия является частой проблемой при использовании старых поколений этих препаратов, новые лекарственные формы этого класса также достаточно часто вызывают клинические симптомы сульфаниламидной кристаллурии.

Таблица 1. Некоторые препараты, которые могут способствовать развитию уролитиаза

Препараты, способствующие гиперкальциурии
Подкислители
Кальцитриол
Кортикостероиды
Фуросемид
Хлорид натрия
Препараты, снижающие растворимость литогенных веществ
Подкислители мочи
Препараты, подщелачивающие мочу
Препараты, способствующие гипероксилурии
Аскорбиновая кислота
Препараты, способствующие гиперксантинурии
Аллопуринол
Препараты и их метаболиты, образующие уролиты частично или полностью
Урографические контрастные препараты
Трисиликат магния
Феназопиридин
Примидон
Сульфаниламиды и их метаболиты
Тетрациклины

Факторами, предрасполагающими к преципитации сульфаниламидов в мочевыводящих путях, а особенно их ацетилированных производных, являются продолжительное назначение высоких доз этих препаратов, кислая и сильно концентрированная моча.

Эпидемиология

Используя поляризационные световые микроскопы и инфракрасные спектрометры, авторы обнаружили сульфадиазин и его метаболиты в уролитах 20 собак и 4 кошек, а также в уретральной пробке у кошки. В серии наших исследований все уролиты были сосредоточены в мочевыводящих путях, за исключением одного уролита в мочеточнике собаки. У большинства животных в анамнезе значилось продолжительное эмпирическое лечение комбинацией сульфадиазина и триметоприма предполагаемой бактериальной инфекции мочевыводящих путей. Некоторым собакам и кошкам давали препараты и назначали диету для подкисления мочи.

У 8 собак и 2 кошек сульфадиазин и его метаболиты были кристаллическим компонентом уролитов. У 4 собак сульфадиазин и его метаболиты были смешаны с оксалатом кальция (две собаки), аммония уратом (1 собака) или магния аммония фосфатом (1 собака). У одной кошки сульфадиазин и его метаболиты были смешаны с аммонием уратом. У 8 собак сульфадиазин и его метаболиты составляли поверхностный слой, покрывающий оксалат кальция (5 собак), аммония урат (2 собаки) и двуокись кремния (1 собака). У одной кошки метаболиты сульфадиазина покрывали стерильный струвит.

Три из четырех кошек были домашними короткошерстными. Из четырех кошек с уролитами три были стерилизованными кошками, а четвертое животное – кастрированным котом. Средний возраст этих кошек составлял 7 лет (от 6 до 8). Метаболиты сульфадиазина были основным кристаллическим компонентом уретральной пробки, удаленной у 2-летнего кастрированного кота домашней короткошерстной породы.

В этой серии 15 из 20 собак принадлежали к различным породам. Их средний возраст составлял 7 лет (от 1 до 11). Уролиты с сульфадиазином были у 7 кастриро-

Таблица 2. Факторы, предрасполагающие к преципитации препаратов в моче

Пониженный объем сильно концентрированной мочи
Застой мочи
Высокая скорость экскреции с мочой препаратов, которые в ней плохо растворимы
Продолжительное лечение высокими дозами потенциально литогенных препаратов

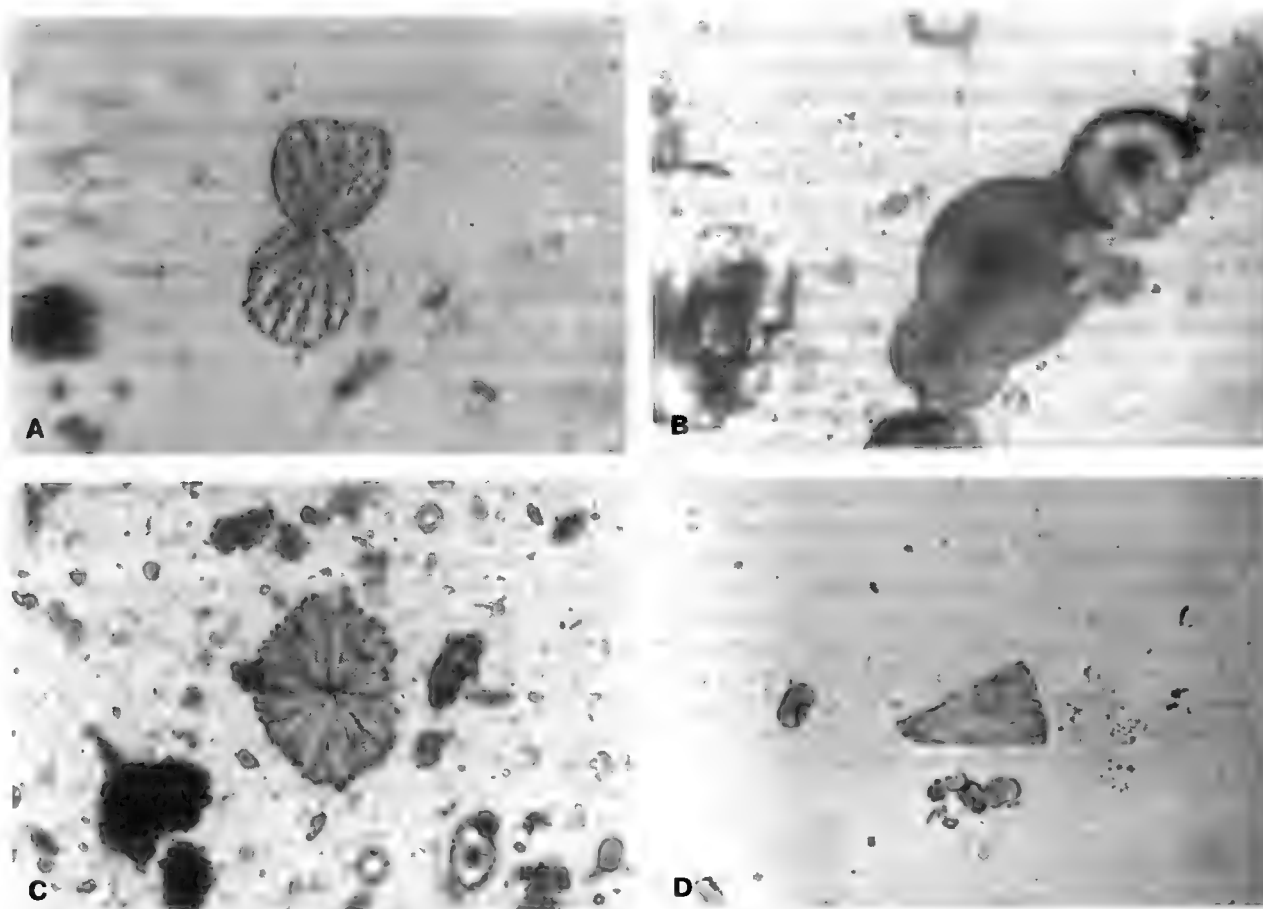


Рис. 1. Микрофотографии мочевого осадка четырехлетнего кобеля смешанной породы, которому делали подкожные инъекции триметоприма-сульфадиазина. А. Широкая связка игольных кристаллов в центре состоит из сульфадиазина (увеличение $\times 100$). В. Розетки из сульфадиазина с радиальным распределением кристаллов (увеличение $\times 100$). С. Розетки из игольных кристаллов сульфадиазина (увеличение $\times 100$). D. Игольные кристаллы сульфадиазина образуют веерную структуру и розетки (стрелки) (увеличение $\times 100$)

ванных и 6 кастрированных кобелей, что значительно превышало количество стерилизованных (4) и нестерилизованных (3) сук.

Клинические признаки

Эпидемиологические исследования в Миннесотском урологическом центре показали, что преклонный возраст, мужской пол и кислая моча являются факторами риска для развития оксалат-кальциевого уролитиаза у кошек и собак. Авторы выдвинули гипотезу, что высокий процент серосодержащих уролитов у старых животных, особенно у кобелей, объясняется безуспешными попытками использовать серосодержащие антибиотики для лечения предполагаемой бактериальной инфекции мочевыводящих путей у собак и кошек, в организме которых на самом деле происходило образование неинфекционных уролитов (из оксалатов кальция, аммония уратов и двуокси кремния). Есть вероятность, что сульфадиазин скорее выпадал в осадок у животных с уже имеющимися уролитами. Это явление известно как гетерогенная нуклеация и подобно конденсации водяных паров вокруг частиц пыли в атмосфере.

На основе полученных данных авторы эмпирически предположили отказаться от применения сульфадиазина для лечения заболеваний мочевыводящих путей, особен-

но у собак (1) с уролитами, (2) с повышенным риском образования метаболических уролитов и (3) с кислой и концентрированной мочой.

Тетрациклиновые антибактериальные препараты

В учебном ветеринарном госпитале при Миннесотском университете у трехлетнего кобеля английского бульдога были удалены множественные мелкие и желтоватые уроцистолиты, на 90% состоящие из тетрациклина. Собаке перорально назначали большое количество тетрациклина гидрохлорида в течение полугода перед операцией по поводу устойчивой инфекции мочевыводящих путей видами *Proteus*. Примерно через полтора года уролиты вновь появились в мочевом пузыре, левой почке и левом мочеточнике. Владельцы продолжали давать собаке различные антибиотики, включая и тетрациклин. Поэтому уролиты снова содержали тетрациклин. И при исследованиях людей было выявлено, что перорально назначенный окситетрациклин может быть найден в кальций-содержащих уролитах.

Примидон

Авторы обнаружили, что примидон являлся основным кристаллическим содержимым уролитов, удаленных из

уретры 8-летнего кастрированного длинношерстного домашнего кота. В соответствии с назначениями ветеринарного врача этого кота в течение 7 лет лечили противосудорожными таблетками примидона (мизолин) 25 мг/кг каждые 12 часов. Кристаллурия из примидона наблюдается и у людей.

Лекарственная кристаллурия

Кристаллурия может наблюдаться при выведении с мочой некоторых препаратов. Сульфаниламиды способны образовывать несколько видов кристаллов, которые описывают в виде (1) вееров с центральной или асимметричной связкой иглоподобных кристаллов (рис. 1), (2) связки полукруглых веерных кристаллов, (3) розетки из полукруглых веерных кристаллов, (4) шары с радиальным распределением игольных кристаллов, (5) плоские клинообразные кристаллы с зубчатыми краями с одной или двух сторон и (6) прозрачные кристаллы с зубчатыми краями.

Авторы наблюдали связки кристаллов, которые предположительно состояли из ампициллина, в моче собак, получавших большое количество этого антибиотика. Также мы наблюдали в моче собак связки кристаллов из натрия диатризоата (Гипак 50, *Withrop Laboratories*). Хотя связки кристаллов ампициллина и натрия диатризоата похожи на серосодержащие кристаллы, моча, в составе которой присутствовали эти кристаллы, давала от-

рицательные результаты при тестировании лигнином, а когда в моче присутствует сера, то результаты этого теста будут положительными.

У людей наблюдались и другие формы лекарственной кристаллурии при приеме фторхинолонов, 5-фторцитозина, 6-меркаптопурина, метенамина манделата, налидиксовой кислоты и теофиллина. Для идентификации кристаллов, предположительно состоящих из препаратов, используют методы инфракрасной спектроскопии, газовой или жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

Литература

- Bailey DN, Jatlow PL: Chemical analysis of massive crystalluria following primidone overdose. *Am J Clin Pathol* 58:583, 1972. *This article contains photomicrographs of primidone crystals.*
- Jones HM, Schrader WA: Ampicillin crystalluria. *Am J Clin Pathol* 58:220, 1972. *This article contains photomicrographs of ampicillin crystals.*
- Koneman EW, Schessler J: Unusual urinary crystals. *Am J Clin Pathol* 44:358, 1965. *This article contains photomicrographs of sodium diatrizoate crystals.*
- Mulvaney WP, Beck CW, Qureshi MA: Occurrence of tetracycline in urinary calculi. *J Urol* 94:187, 1965. *This article describes factors involved in the incorporation of tetracycline into uroliths.*
- Osborne CA, Oldroyd NO, Clinton CW: Etiopathogenesis of uncommon canine uroliths: Xanthine, drugs, and drug metabolites. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 16:217, 1986. *This article provides additional information about drugs and drug metabolites in uroliths.*

Экстренные ситуации в урологии

Доналд Р. КРАВЕК

ЛЕЧЕНИЕ УРЕМИЧЕСКОГО КРИЗИСА ПРИ ПОЛИУРИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Главным направлением лечения уремического кризиса является восполнение дефицита жидкостного объема. Для коррекции дегидратации в течение 4–6 часов назначают сбалансированный раствор электролитов. Перед гидратацией всегда нужно брать кровь и мочу на анализ. После восполнения объема жидкости гидратацию проводят со скоростью, в 1,5–3 раза превышающей поддерживающую скорость гидратации, чтобы усилить кровоток и облегчить выведение уремических токсинов (*Chew, 1992; Rubin, 1995*). Для избежания гипокалиемии к вводимым жидкостям добавляют хлорид калия. Если у животного нет изначальной гипокалиемии, то на 1 литр жидкости добавляют 10–20 мЭкв хлорида калия. Не следует вводить хлорид калия со скоростью, превышающей 0,5 мЭкв/кг в минуту.

Диурез с назначением осмотических и петлевых диуретиков может увеличить выведение уремических токсинов путем увеличения потока мочи. Одни авторы считают, что это теоретически выполнимая задача, другие же не поддерживают теорию применения диуретиков при

полиурической хронической почечной недостаточности (*Chew, 1992; Rubin, 1995*). Диуретики следует использовать очень осторожно, чтобы не допустить дегидратации. Перед назначением диуретиков нужно в течение 1 часа ввести объем жидкости в 3–5% от веса тела животного. Затем вводят диуретики. Необходимо следить за центральным венозным давлением: если оно превысит 13 см в.с. или за 10 минут повысится на 2 см в.с., то гидратацию нужно уменьшить.

ЛЕЧЕНИЕ ОЛИГУРИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая почечная недостаточность может стремительно развиваться после почечной ишемии, отравления нефротоксинами (например, этиленгликолем), инфекции, разрыва или обструкции мочевыводящих путей. Лечение необструктивной олигурической почечной недостаточности ставит своей целью поддержание жизни животного при одновременном усилении кровотока через почки и увеличении количества мочи, пока функция почек не восстановится. Начальная терапия включает быстрое восстановление дефицита объема жидкости в организме

и расширение сосудистой системы. Устанавливают постоянный мочевого катетер и измеряют объем введенной жидкости и диурез. После гидратации животное взвешивают. Регидратацию и восполнение объема жидкости проводят растворами электролитов в течение 4–6 часов. Если уже есть большие потери жидкости или же они продолжают из-за рвоты и диареи, а животное находится в шоке, то гидратацию проводят со скоростью 70–100 мл/кг веса тела в час в течение 2–4 часов. Нужно следить за центральным венозным давлением. После проведения начальной гидратации последующее лечение зависит от малозаметных потерь жидкости (22 мл/кг в день), постоянных потерь жидкости с рвотой или диареей и потерь жидкости с мочой. Нужно постоянно следить за гидратационным статусом пациента.

После регидратации животное должно выделять примерно 3 мл мочи на 1 кг массы тела в час. Выделение меньшего количества мочи может объясняться неправильной оценкой гидратационного статуса животного или первичной олигурической почечной недостаточностью. Адекватно гидратированному животному с олигурической почечной недостаточностью можно в этот момент назначить диуретики, чтобы усилить диурез. Дальнейшее увеличение объема жидкости способно привести к отеку легких.

Отмечено, что диуретики индуцируют вазодилатацию, уменьшают канальцевую реабсорбцию (следовательно, снижают вероятность обструкции канальцев клетками, клеточными остатками, кристаллами и т.д.) и уменьшают выделение ренина. Осмотические диуретики также предотвращают и снижают разбухание почечных клеток и увеличивают объем внеклеточной жидкости, что способствует почечной перфузии. Животным с олигурией, не реагирующим на восстановление объема жидкости, назначают разовые дозы маннитола (1 г/кг в 5–25% растворе, в/в) и фуросемида (2–6 мг/кг в/в). Разовые дозы этих препаратов по отдельности или вместе вряд ли будут вредны, но всегда вызывают диурез.

Исследования показали, что допамин и фуросемид оказывают эффект синергизма и вызывают диурез. Если один фуросемид не вызывает диуреза, назначают допамин в дозе 1–4 мг/кг в минуту. Во время инфузии допамина фуросемид продолжают давать в нормальной дозе с обычным интервалом (1–2 мг/кг в/в каждые 6–8 часов) (Forrester, 1997; Grauer and Lane, 1995). Если и после этих назначений не начинается диурез, то проводят диализ для поддержания физиологического баланса и предотвращения перегрузки организма жидкостью, пока не восстановится почечная функция.

Распространенной причиной быстрой гибели при олигурической почечной недостаточности является гиперкалиемия. Регидратация животных растворами без калия уменьшает его концентрацию в сыворотке. При тяжелой гиперкалиемии для снижения сывороточной концентрации калия используют раствор бикарбоната натрия (2–3 мЭкв/кг веса тела внутривенно в течение 30 минут) или 20–30%-ный раствор декстрозы внутривенно до достижения эффекта, или оба сразу. И бикарбонат, и глюкоза вводят калий внутрь клеток в течение нескольких минут и действуют в течение нескольких часов. Если животное находится в угрожающей жизни си-

туации, назначают 10%-ный раствор глюконата кальция в/в в течение 10–15 минут. Доза не должна превышать 0,5–1 мл/кг. Кальций защищает сердце от неблагоприятного воздействия гиперкалиемии.

ЛЕЧЕНИЕ ОБСТРУКТИВНОЙ УРОПАТИИ

Обструктивная уропатия может развиваться из-за структурных или функциональных нарушений в потоке мочи. Обычно структурная обструкция связана с уролитами и стриктурами, но может быть вызвана уретральной слизью и кристаллами, неоплазией, сгустками крови, экзогенными массами, травмой или грыжей. Функциональную обструкцию часто вызывают неврологические нарушения или хроническое воспаление (Finco, 1995).

Полная обструкция мочевого потока за 1–3 дня приводит к уремии, а через 5–10 дней — к смерти. Инфекция мочевыводящих путей при обструкции может привести к пиелонефриту, острой почечной недостаточности, сепсису и быстрой смерти. Увеличение мочевого пузыря, обнаруженное при абдоминальной пальпации у животного, не способного опорожниться, является диагностическим показателем обструктивной уропатии.

При структурной обструкции спасти жизнь животному может быстрая декомпрессия мочевого пузыря путем цистопункции, а при функциональной обструкции — путем катетеризации. Мочу следует отправить на анализ и культивирование. Проводят внутривенную дегидратацию полиионными и изотоническими растворами, способствующими диурезу после снятия обструкции. После снятия обструкции гиперкалиемия и ацидоз проходят сами. Если требуется наркоз для ликвидации обструкции, его дают только до достижения эффекта.

Показаниями для оставления катетера в мочевом пузыре являются сильная подавленность и уремия, плохое прохождение мочи по уретре и гипотония мочевого пузыря. Угрожающую жизни гиперкалиемию лечат, как описано выше, начиная с инфузии раствора бикарбоната натрия. После ликвидации обструкции и приведения животного в стабильное состояние лечат основную причину обструкции. При бактериальной инфекции назначают соответствующие антибиотики на 3–4 недели. Если инфекции не обнаружено, то антибиотики назначают на 5–7 дней после удаления катетера.

ТРАВМА МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Причинами травмы мочевыводящих путей могут быть автомобильная авария, катетеризация, проникающее ранение и жестокое обращение. При травмах мочевыводящих путей часто наблюдается гематурия.

Травму почек следует предполагать у всех животных с повреждением брюшной полости. Наличие жидкости в брюшной полости или забрюшинном пространстве может свидетельствовать о кровотечении из почек. Рентгенографическими симптомами травмы почек являются жидкость в перитонеальной полости, изменения в прозрачности забрюшинного пространства, кишечный илеус, смещение или асимметрия почек и отсутствие тени почек. В некоторых случаях может потребоваться экскреторная урограмма. Абдоминоцентез подтверждает присутствие крови в брюшной полости. Показаниями для диагностической лапаротомии при предполагаемой

травме почек являются ухудшение физического состояния, невозможность контроля шока от большой потери крови, обнаружение свободной мочи в брюшной полости, экставазация контрастного вещества в брюшную полость, разрыв почечной лоханки, шок и распространение отека в поясничной области.

Травма мочевого пузыря является самым частым нарушением мочевыводящих путей. У животных с разрывом мочевого пузыря чаще всего наблюдается быстрое увеличение живота после гидратации. Клиническими симптомами разрыва мочевого пузыря являются абдоминальные боли как результат химического перитонита и рвота как следствие уремии. Уремия обычно развивается в течение 1–3 дней. Абдоминальная жидкость содержит азот мочевины и креатинин в больших концентрациях по сравнению с сывороткой. На рентгеновских снимках обнаруживают асцит, илеус и перитонит. При подозрении на разрыв мочевого пузыря рекомендуют провести ретроградную позитивную цистографию.

Состояние животного с разрывом мочевого пузыря стабилизируют внутривенной инфузией полиионных растворов. Для удаления мочи из брюшной полости используют абдоминальный дренаж. Перитонеальный диализ помогает снизить азотемию и способствует подготовке животного к хирургической операции. Установка мочевого катетера также помогает вывести мочу. Требуется хирургическое восстановление разорванного мочевого пузыря. Во время операции необходимо собрать мочу на культивирование и определение чувствительности к антибиотикам.

Также может наблюдаться разрыв мочеточников и уретры. Для лечения разрыва мочеточников используют одностороннюю нефрэктомия. Мелкие разрывы в уретре

могут восстановиться при установке постоянного катетера на 7–21-й день. Для устранения больших разрывов нужна хирургическая операция. Уретральные стриктуры являются самыми распространенными осложнениями уретральных травм.

Литература

- Chew DJ: Fluid therapy during intrinsic renal failure. In: Dibartola SP, ed: *Fluid Therapy in Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 554. *An in-depth discussion of the theory and practice of fluid therapy for animals in renal failure.*
- Finco DR: Obstructive uropathy and hydronephrosis. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 889. *An outline of the current information on the pathophysiology and treatment of animals with urethral obstruction.*
- Forrester SD: Diseases of the kidney and ureter. In: Lieb MS, Monroe WE, eds: *Practical Small Animal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 282. *A general discussion of the treatment of both acute and chronic renal failure.*
- Grauer GF, Lane IF: Acute renal failure: Ischemic and chemical nephrosis. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 441. *A general discussion of the current information on the treatment of acute renal failure.*
- Rubin SI: Management of fluid and electrolyte disorders in uremia. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII: Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders, 1995, p 951. *In-depth discussion of the treatment of animals with uremic crisis.*
- Wingfield WE, Van Pelf DR, Barker S: Physical injuries to the urinary tract. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995, p 895. *In-depth discussion of the causes and treatment of trauma to the kidney, ureters, urinary bladder, and urethra.*

Гломерулонефрит у собак

ГРЕГОРИ Ф. ГРАУЕР

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулонефритом называется пролиферация клубочковых клеток и утолщение стенок клубочковых капилляров. Гломерулонефрит обычно вызывает присутствие иммунных комплексов внутри клубочков. Основным клинико-патологическим симптомом гломерулонефрита является протеинурия. Использование отношения белок-креатинин для количественного определения протеинурии обычно облегчает диагностику гломерулонефрита, однако для точной диагностики нужно гистологическое исследование клубочковых биоптатов. Лечение собак с гломерулонефритом включает: (1) идентификацию и элиминацию каузативных антигенов и/или воспалений, ответственных за образование иммунных комплексов, (2) иммуносупрессию, (3) снижение клубочковой реакции на присутствие иммунных комплексов. Без лечения гломерулонефрит приводит к необратимому

повреждению клубочков отложениями фибрина и гломерулосклерозу. Необратимое повреждение клубочка выводит из строя весь нефрон и приводит к нарушению почечной функции и почечной недостаточности.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

При некотором избытке антигенов или присутствии антигенов и антител в плазме примерно в равных количествах растворимые комплексы антиген-антитело могут улавливаться и откладываться в клубочках. Иммунные комплексы также могут формироваться на месте, когда циркулирующие антитела реагируют с антигенами и присоединяются к капиллярным стенкам клубочков. Эти антигены могут локализоваться в капиллярных стенках клубочков в результате электрического взаимодействия зарядов или вследствие биохимической аффинности. Например, гломерулонефрит у собак с диروفилариозом ча-

стично объясняется формированием иммунных комплексов, вызванным этим заболеванием (*Grauer et al., 1989*).

После формирования или депозиции иммунных комплексов в клубочках в действие вступает ряд факторов, усиливающих повреждение клубочков, а именно активация системы комплемента, адгезия и агрегация тромбоцитов, инфильтрация полиморфоядерных лейкоцитов и активация коагуляционной системы отложениями фибрина. Адгезия и агрегация тромбоцитов являются результатом повреждения сосудистого эндотелия или взаимодействия антител и антигенов. Тромбоциты усиливают повреждения клубочков путем выделения тромбоксана и облегчения коагуляционного каскада. Есть предположение, что тромбоксан является важным медиатором воспаления и протеинурии, связанной с иммуннокомплексным гломерулонефритом (*Grauer et al., 1988 and 1992; Longhofer et al., 1991*). На эти нарушения клубочки отвечают пролиферацией клеточных и мезангиальных матриксов и утолщением своей мембраны (*Center et al., 1987; Jaenke and Allen, 1986*).

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Часто единственным клиническим симптомом гломерулонефрита является протеинурия легкой или средней степени. Если есть и другие клинические симптомы, то они часто неспецифические, такие как потеря веса и сонливость. При сильной протеинурии с сывороточной концентрацией альбуминов менее 1,5–1 г/дкл могут наблюдаться отеки и/или асцит. Комбинация значительной протеинурии, гипоальбуминемии, ацидоза или отеков и гиперхолестеринемии определяет нефротический синдром. Гипертензия и повышенная свертываемость крови являются осложнением при нефротическом синдроме у собак. При обширном повреждении клубочков, приводящем к выведению из строя трех четвертей всех нефронов, наблюдаются почечная недостаточность и азотемия, полиурия-полидипсия, анорексия, тошнота и рвота. Иногда владельцы обращаются к ветеринарному врачу по поводу инфекции, воспаления или неоплазии. В редких случаях собаку привозят к врачу с сильным диспноэ или одышкой из-за легочной тромбоэмболии.

ДИАГНОСТИКА

Персистирующая сильная протеинурия при неактивном мочевом осадке или гиалиновых цилиндрах в осадке является клинико-патологическим показателем гломерулонефрита. Для определения потерь белка используют соотношение белок-креатинин в моче. При обследовании 106 собак с гломерулонефритом среднее значение этого соотношения составило 11,1 (*Cook and Cowgill, 1996*). Клубочковый амилоидоз также вызывает сильную протеинурию, поэтому для его дифференциации от гломерулонефрита необходимо гистологическое исследование почечной коры. Таким образом, для точной диагностики нужна почечная биопсия.

ЛЕЧЕНИЕ

Генерация иммунных комплексов зависит от присутствия антител, следовательно, основные усилия при лечении болезней клубочков должны быть направлены на идентификацию и коррекцию основных болезненных процессов (таблица 1). Примерами излечимых болезней,

связанных с гломерулонефритом, являются гингивит, бактериальная пиодермия, дирофиляриоз, эрлихиоз, боррелиоз и системная красная волчанка. В большинстве случаях источник антигенов и основное заболевание невозможно идентифицировать, либо даже выявленные болезни оказываются неизлечимыми. Следовательно, вторым шагом терапии является использование иммуносупрессивных препаратов (таблица 2). В целях предотвращения выработки иммуноглобулинов В-клетками или для изменения функций Т-клеток-хелперов или Т-клеток-супрессоров применяют кортикостероиды, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин. К сожалению, почти все рекомендации по применению иммуносупрессивных препаратов пришли из медицинской литературы, пока нет подтвержденных клинических испытаний по применению иммуносупрессивных препаратов для собак с гломерулонефритом. Связь между гиперандренокортицизмом (и продолжительным применением кортикостероидов), гломерулонефритом и тромбоэмболией у собак, так же как и отсутствие устойчивой реакции на лечение гломерулонефрита кортикостероидами, диктует осторожное использование этих препаратов для собак с гломерулонефритом. Исключение составляют заболевания, поддающиеся лечению кортикостероидами, такие как системная красная волчанка. При использовании иммуносупрессивных препаратов для оценки лечения 1 раз в месяц нужно определять соотношение белок-креатинин в моче. Если при лечении величина протеинурии увеличивается, иммуносупрессивное лечение отменяют или заменяют.

Третьим направлением в лечении гломерулонефрита является снижение реакции клубочков на иммунные комплексы. Есть доказательства, что тромбоциты и тромбоксаны вовлечены в патогенез гломерулонефрита. В нескольких экспериментальных исследованиях была получена положительная реакция на лечение аспирином. Низкие дозы аспирина (0,5–5 мг/кг п/о 1–2 раза в день для собак и каждые 48 часов для кошек) селективно ингибируют производство тромбоксана тромбоцитами под действием циклооксигеназы и оказывают меньшее действие на образование простагличина эндотелиальными клетками. Специфические ингибиторы синтеза тромбоксанов уменьшали симптомы как естественного, так и экспериментального гломерулонефрита, что выражалось в снижении протеинурии, уменьшении пролиферации и инфильтрации клубочковых клеток, снижении отложения фибрина и сохранении скорости клубочковой фильтрации (*Grauer et al., 1988 and 1992; Longhofer et al., 1991*). Ингибиторы синтеза тромбоксанов появляются на рынке США для лечения болезни коронарной артерии у людей и смогут применяться для лечения гломерулонефрита у собак. В дополнение к противотромбоцитарной терапии лечение поражения клубочков почек аналогами простагличина или пищевыми добавками омега-3 полиненасыщенных жирных кислот будет усиливать активность простагличина и снижать выработку тромбоксанов и лейкотриенов, что было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Однако для точных рекомендаций нужны дополнительные исследования в этой области.

Было продемонстрировано, что эналаприл уменьшал протеинурию, улучшал почечную функцию и увеличивал продолжительность жизни кобелей самодов с наследственным нефритом (*Grodecki et al., 1995*). Эта ос-

Таблица 1. Заболевания у собак, связанные с гломерулонефритом

Инфекционные	
Аденовирусная инфекция собак 1 типа	
Бактериальный эндокардит	
Бруцеллез	
Дирофиляриоз	
Эрлихиоз	
Лейшманиоз	
Пиометра	
Боррелиоз	
Хронические бактериальные инфекции	
Неоплазия	
Воспалительные, неинфекционные	
Панкреатит	
Системная красная волчанка	
Другие иммунообусловленные заболевания	
Другие	
Гиперадренокортицизм и продолжительное применение высоких доз кортикостероидов	
Идиопатические	
Наследственные	
Неиммунологическая гиперфильтрация?	
Сахарный диабет?	

новная болезнь клубочков приводит к почечной недостаточности и смерти собак, еще не достигших года. У собак с односторонней нефрэктомией и экспериментальным сахарным диабетом другой ингибитор ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) лизинаприл снижал транскапиллярное гидравлическое давление в клубочках и гипертрофию клубочковых клеток, так же как и протеинурию (Brown *et al.*, 1993). Лечение иАКФ снижает протеинурию и сохраняет почечную функцию при клубочковой болезни путем включения нескольких механизмов в дополнение к уменьшению внутрисклубочковой гипертензии и клеточной пролиферации. У крыс назначение эналаприла уменьшало потерю клубочками гепарин-сульфата, что обычно наблюдается при заболеваниях клубочков. Гепарин-сульфат является гликозаминогликан-протеогликаном, создающим отрицательный заряд на стенках клубочковых капилляров, который в свою очередь мешает фильтрации отрицательно заряженных белков, таких как альбумины. Считается, что у людей иАКФ снижают протеинурию благодаря уменьшению пор в эндотелиальных клетках клубочковых капилляров. Уменьшение одной только протеинурии уже оказывается положительный эффект

Таблица 2. Лечение собак с гломерулонефритом

1. Идентификация и коррекция любых болезненных процессов
2. Иммуносупрессивное лечение? (использовать осторожно, см. в тексте)
 - а. Циклофосфамид, 50 мг/м² 1 раз в день в течение 3 или 4 дней, затем перерыв на 4 или 3 дня соответственно (или давать через день) *или*
 - б. Азатиоприн, 50 мг/м² 1 раз в день или через день (только для собак) *или*
 - в. Циклоспорин, 15 мг/кг 1 раз в день (только для собак)
3. Противовоспалительная и антикоагуляционная терапия. Аспирин, 0,5–5 мг/кг 1–2 раза в день (собаки), 0,5–5 мг/кг каждые 48 часов (кошки)
4. Поддерживающее лечение
 - а. Диета: ограничение натрия; корма с низким содержанием высококачественного белка
 - б. Системная гипертензия: диета с ограничением натрия, эналаприл (0,25–0,5 мг/кг 1–2 раза в день) также может снижать протеинурию
 - в. Отеки/асциты: диета с ограничением натрия, фуросемид (2,2 мг/кг 2–3 раза в день при сильных асцитах)

на функцию почек, поскольку протеинурия коррелирует со снижением почечной функции у людей. Также антипротеинурический и защитный эффект иАКФ может быть связан с улучшением метаболизма липопротеинов. Отложение липидов в клубочковой мезангии может способствовать протеинурии и гломерулосклерозу. У людей с нефротической протеинурией иАКФ не только уменьшают протеинурию, но и снижают плазменную концентрацию липопротеинов с низкой плотностью — холестерина и триглицеридов. Предпринимаются клинические исследования действия эналаприла на собак с естественно возникшим гломерулонефритом.

Поддерживающее лечение очень важно для собак с гломерулонефритом и должно быть направлено на снижение системной гипертензии, отеков и тенденции к тромбозам. Настоятельно рекомендуются бессолевая диета и вазодилататоры. Может потребоваться эналаприл против задержки натрия и развития системной гипертензии. Диета с низким содержанием белка улучшает действие иАКФ и рекомендуется для снижения клубочковой гиперфильтрации и неиммунологического прогрессирования поражения клубочков. Не рекомендуется возмещать потери белка с мочой использованием пищевых добавок белков, потому что это может усилить протеинурию.

Для определения пациентов на антикоагуляционную терапию необходимо измерение концентраций антитромбина III и фибриногена. Терапия требуется собакам с концентрацией антитромбина III, составляющей 70% от нормальной, и концентрацией фибриногена 300 мг/дл. При этой терапии используют антитромбоцитарные препараты, гепарин и кумадин. Поскольку у многих пациентов с нефропатией с потерей белка наблюдается явный дефицит антитромбина III, для них кумадин может быть более эффективен, чем гепарин, для снижения гиперкоагуляции. Варфарин очень активно связывает белки, поэтому его доза подбирается индивидуально. Рекомендуют начинать с 0,1 мг/фунт (фунт ~ 373 г) п/о 1 раз в день. Измеряют протромбиновое время и в соответствии с ним меняют дозу варфарина. Можно назначить низкие дозы аспирина, такое лечение не требует мониторинга и является, по мнению автора, основным лечением гиперкоагуляции. Поскольку накопление фибрина внутри клубочков может быть следствием гломерулонефрита, антикоагуляционное лечение может служить сразу двум целям.

При начале любого лечения необходим мониторинг соотношения белок-креатинин в моче. Например, иммуносупрессивное лечение может изменить соотношение антиген-антитело и усилить поражение клубочков и протеинурию. В этом случае лечение изменяют или отменяют. Также у животных с гломерулонефритом нужно измерять сывороточные концентрации креатинина и азота мочевины крови. У некоторых собак, зависящих от объема жидкости, лечение иАКФ может привести к снижению экскреторной функции почек, что является обратимым при прекращении лечения. Хотя классическая протеинурия наблюдается перед началом азотемии, гломерулонефрит может привести к хронической почечной недостаточности. При развитии почечной недостаточности клубочковая фильтрация снижается и, следовательно, снижается протеинурия.

Литература

- Brown SA, Walton C, Crawford P, et al: Long-term effects of antihypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 43:1210, 1993. *A discussion of the benefits of controlling systemic hypertension in patients with glomerular disease.*
- Center SA, Smith CA, Wilkinson E, et al: Clinicopathologic, renal immunofluorescent, and light microscopic features of glomerulonephritis in the dog: 41 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc* 190:81, 1987. *A retrospective case series of canine glomerulonephritis.*
- Cook AK, Cowgill LD: Clinical and pathological features of protein-losing glomerular disease in the dog: A review of 137 cases (1985-1992). *J Am Anim Hosp Assoc* 32:313, 1996. *A retrospective case series of canine protein-losing nephropathies.*
- Grauer GF, Culham CA, Dubielzig RR, et al: Effects of a specific thromboxane synthetase inhibitor on development of experimental *Dirofilaria immitis* immune complex glomerulonephritis. *J Vet Intern Med* 2:192, 1988. *Description of the effects of a thromboxane synthetase inhibitor on the development of heartworm-induced glomerulonephritis in dogs.*
- Grauer GF, Culham CA, Dubielzig RR, et al: Experimental *Dirofilaria immitis*-associated glomerulonephritis induced in part by in situ formation of immune complexes in the glomerular capillary wall. *J Parasitol* 75:585, 1989. *Description of an in situ model of canine glomerulonephritis induced with Heartworm antigens.*
- Grauer GF, Frisbie DD, Snyder PS, et al: Treatment of membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome in a dog with a thromboxane synthetase inhibitor. *J Vet Intern Med* 6:77, 1992. *A case report of canine glomerulonephritis treated with a thromboxane synthetase inhibitor.*
- Grodecki K, Gaines M, Jacobs R, et al: ACE inhibitor treatment of chronic renal failure in a canine model of hereditary nephritis. *Vet Pathol* 32:555, 1995. *Description of the effects of angiotensin-converting enzyme inhibition treatment in dogs with hereditary glomerular disease.*
- Jaenke RS, Allen TA: Membranous nephropathy in the dog. *Vet Pathol* 23:718, 1986. *A retrospective case series of canine membranous glomerulonephritis that focuses on histology.*
- Longhofer SL, Frisbie DD, Johnson HC, et al: Effects of thromboxane synthetase inhibition on immune complex glomerulonephritis. *Am J Vet Res* 52:480, 1991. *Description of the effects of a thromboxane synthetase inhibitor on the development of concanavalin A-induced glomerulonephritis in dogs.*

Кожные поражения при почечной гломерулопатии у грейхаундов

Лейн А. КОУЕН, Донна М. ГЕРТЦЕ

Кожная и почечная клубочковая вазопатия (КПКВ) представляет собой синдром кожного изъязвления и отеков и почечной дисфункции, который впервые был описан у грейхаундов в 1988 году (*Carpenter et al., 1988*). Поскольку этот синдром впервые был отмечен у собак в городе Гринетрек в Алабаме, он назван гринетрекской болезнью, или «алабамской гнилью». Затем это заболевание было обнаружено практически во всех штатах, где разводили или дрессировали грейхаундов. Клинический синдром характеризуется глубокими кожными язвами с выраженной демаркационной линией, главным образом на конечностях. У нескольких собак-грейхаундов с кожными язвами на конечностях в анамнезе была острая почечная недостаточность. Истинное преобладание КПКВ и статистика почечной недостаточности остаются неизвестными.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Кожные поражения при почечной гломерулопатии наблюдаются почти исключительно у молодых (от 9 месяцев до 5 лет) собак породы грейхаунд, используемых в бегах или тренинге, хотя было зафиксировано несколько случаев заболевания собак, содержащихся дома и недавно взятых из питомника. Часто в одном питомнике поражения отмечаются сразу у нескольких собак. Кобели и суки заболевают с одинаковой частотой. У большинства грейхаундов других признаков заболевания, за исключением поражения кожи, не наблюдается, однако могут отмечаться анорексия, рвота и угнетение. Перед посещением ветеринарной клиники заводчики часто пытаются самостоятельно лечить кожные поражения местными и системными препаратами (в основном, антибиотиками)

без видимого положительного результата в отношении излечения поражений кожи.

Физикальный осмотр

У большинства собак при общем осмотре выявляют только кожные язвы и отеки с углублениями. Кожные язвы с демаркационной линией наблюдались главным образом в области конечностей с некоторым вовлечением хвостовой и паховой зоны, область головы и слизистокожная кайма обычно не затрагивается. Количество кожных язв варьирует от одной до 15 язв у одной особи, у большинства собак диаметр язв составляет от 0,5 до 3 см, а у нескольких животных отмечаются обширные области изъязвления (более 25 см в диаметре). Перед образованием чешуек в области поражений появляется очаговая эритема. У небольшого количества собак с язвами наблюдаются также отеки с углублениями, захватывающие дистальную вторую треть обычно одной или двух конечностей. У большинства собак при общем осмотре каких-либо других нарушений не выявляется. Иногда у собак отмечаются признаки системного заболевания (угнетение, анорексия) с сопутствующей уремией.

Клинико-патологическая оценка

При обследовании 18 грейхаундов с КПКВ и поражением кожи у всех собак в течение различного периода времени (от 1 дня до 1 недели) наблюдалась тромбоцитопения, величина которой колебалась от 6 000 до 165 000 тромбоцитов/мкл. Показатели свертывания крови (протромбиновое и активированное парциальное тромбопластиновое время, а также продукты разрушения фибрино-

гена и фибрина) были в норме. У большинства грейхаундов была легкая или средняя анемия (гематокрит от 11 до 48%) с микроангиопатическим гемолизом, и у многих собак была зафиксирована гипоальбуминемия (1,3–1,9 г/дкл) и протеинурия (соотношение белок-креатинин в моче 1,2–7). У большинства животных был повышен сывороточный уровень аланинаминотрансферазы (в 3 раза больше верхнего нормального предела).

Частота почечной азотемии у грейхаундов с КПКВ остается неизвестной, но, судя по всему, наблюдается у меньшей части собак. Почечная недостаточность обычно бывает острой с уреимией и умеренной — с олигурией или анурией. У нескольких обследованных собак без азотемии (Cowan et al., 1997; Hertzke et al., 1995) отмечалось субклиническое поражение почек (пониженная скорость клубочковой фильтрации или структурные изменения). У грейхаундов с КПКВ и почечной недостаточностью были низкие гематокрит, количество тромбоцитов и сывороточная концентрация альбумина, высокая сывороточная концентрация креатининкиназы и количество нейтрофилов на микролитр, у них вероятнее всего могла быть обнаружена протеинурия, чем у грейхаундов с КПКВ, но без почечной недостаточности.

Прогрессирование заболевания

У большинства грейхаундов после заживления поражений кожи новых язв не образуется. При поражении кожи над суставами эпителизация язв более замедлена (заживление происходит неделями). У некоторых собак в области заживших язв остается алопеция. При обследовании 18 собак с КПКВ (Cowan et al., 1997) не было выделено каких-то клинических или клинико-патологических признаков, по которым можно было бы предсказать появление азотемии. Почечную азотемию всегда сопровождали снижение количества тромбоцитов или тромбоцитопения.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Несмотря на гистологические нарушения некоторых тканей (Hertzke et al., 1995), самыми показательными для диагностики являются поражения ткани почек. При световой микроскопии кожные нарушения характеризуются эпидермальным некрозом с подкожным отеком, кровоизлияниями и фибринозным некрозом артериол. В почках преобладают поражения клубочков с множественным некрозом, застоем и образованием гиалиновых тромбов в афферентных артериолах и клубочковых капиллярах. В канальцах отмечаются различные и многоочаговые изменения с дегенерацией и некрозом эпителия и медулярным застоем. Клубочковые структурные нарушения характеризуются эндотелиальной дегенерацией, некрозом и гибелью клубочка в результате адгезии тромбоцитов. Желудочно-кишечные нарушения наблюдаются редко и заключаются в образовании тромбов и гиалинизации подслизистых артериол.

ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА

Микроангиопатические нарушения, подобные симптомам КПКВ, наблюдаются при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, гемолитическо-уремическом синдроме и тромбоцитопенической тромбогемолитической пурпуре. При нормальных показателях свертывания крови, нормальном содержании продуктов разложения

фибриногена и фибрина и нарушениями, ограниченными кожным покровом и почками, возникновение диссеминированного внутрисосудистого свертывания маловероятно. Комбинация внеструктурного прогрессирования нарушений, обнажения эндотелия, адгезии тромбоцитов и микроангиопатической анемии при КПКВ создает синдром, очень похожий на классический гемолитическо-уремический синдром у детей (ГУС) (Kaplan and Proesmans, 1987). У больных детей эндотелиальный некроз сосудов почек является результатом связи бактериального Шига-подобного токсина с клетками. У детей ГУС обусловлен употреблением недожаренного мяса, контаминированного *Escherichia coli* O157-H7 или другими бактериями, вырабатывающими Шига-токсин (Bell et al., 1994).

Патогенез КПКВ у грейхаундов остается неизвестным. Хотя факторами могут быть генетическая предрасположенность, а также обстановка, окружающая грейхаундов, использующихся для бегов и тренинга. Этих собак кормят сырым мясом, не пригодным для людей, в котором могут содержаться *Escherichia coli*, вырабатывающие Шига-токсин. Также предварительные исследования выявили рецепторы Шига-токсина в почках грейхаундов. Комбинация потенциального заражения Шига-токсинами, присутствие мест связи в почках, внеструктурных поражений и микроангиопатической гемолитической анемии позволяет предположить, что этиология и патогенез КПКВ и ГУС у детей могут быть сходными.

ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ОБРАЗОВАНИЯ КОЖНЫХ ЯЗВ

Травмы, ожоги, кусанные раны, глубокая пиодермия, реакция на инъекции, иммуно-опосредованный васкулит, мультиформная эритема, обыкновенная пузырчатка и токсический эпидермальный некролиз могут вызвать поражения кожи, похожие на КПКВ. Анамнез, локализация поражений и отсутствие системных симптомов у грейхаундов без почечной азотемии помогут дифференцировать заболевания. Для уточнения диагноза нужно микроскопическое исследование поражений и биопсия.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Отеки и кожные язвы

Для этих кожных поражений нет специфического лечения. Ежедневное промывание пораженных мест раствором повидон-йода для удаления корочек и экссудата помогает заживлению язв. Также нужно свести к минимуму дальнейшее травмирование пораженных областей, особенно на мякишах лап, и наложить повязку на язвы на кончике хвоста. При отсутствии доказательств присутствия бактерий (гистологическое исследование и культуральный посев) антибиотиков не назначают. Большинство грейхаундов с КПКВ, но без азотемии, выживают. В области заживших язв возможно возникновение алопеции. Собак после выздоровления можно снова тренировать для собачьих бегов, однако качество их дальнейшего выступления неизвестно.

Почечная недостаточность

Лечение острой почечной недостаточности у грейхаундов с КПКВ будет обычным. Оно заключается в поддержании значительного внутрисосудистого объема для адекватной почечной перфузии, нормализации электролитного баланса и кислотно-основного статуса, назначении противорвотных H_2 -антагонистов или препаратов центрально-

го действия. Данные при стандартном поддерживающем лечении ограниченного количества клинических случаев таковы, что после развития почечной недостаточности прогноз обычно бывает неблагоприятный. Остается неизвестным, сможет ли у грейхаундов с КПКВ и почечной недостаточностью восстановиться почечная функция после гемодиализа и перитонеального диализа. На основании терапии детей с ГУС для лечения заболевания со сходным патогенезом возможно будут полезными гемодиализ и перитонеальный диализ для стабилизации собак с уремией при острой почечной недостаточности.

Литература

Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al: A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. *JAMA* 272:1349, 1994. *A description of a large outbreak of E. coli-associated disease resulting in hemolytic-uremic syndrome in humans.*

Carpenter JL, Andelman NC, Moore FM, et al: Idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy of greyhounds. *Vet Pathol* 25:401, 1988. *A descriptive report of historical and physical examination findings in 160 Greyhounds with CRGV with additional clinicopathologic and pathologic results from a few dogs.*

Cowan LA, Hertzke DM, Fenwick BF, et al: Clinical and clinicopathologic abnormalities in Greyhounds with cutaneous and renal glomerular vasculopathy: 18 cases (1992-1994). *J Am Vet Med Assoc* 210:789, 1997. *A description of clinical and clinicopathologic abnormalities in Greyhounds with CRGV with comparisons between dogs with renal failure and dogs without the condition.*

Hertzke DM, Cowan LA, Schoning P, et al: Glomerular ultrastructural lesions of idiopathic cutaneous and renal glomerular vasculopathy of greyhounds. *Vet Pathol* 32:451, 1995. *A description of light microscopic and ultrastructural lesions in 12 Greyhounds with CRGV.*

Kaplan BS, Proesmans W: The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. *Semin Hematol* 24:148, 1987. *A review article describing the incidence, epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis, and treatment of hemolytic-uremic syndrome in children.*

Дифференциальная диагностика острой и хронической почечной недостаточности

Шелли Л. Вейден

Очень важно уметь дифференцировать острую почечную недостаточность (ОПН) от хронической почечной недостаточности (ХПН), как по прогностическим, так и по терапевтическим причинам. Выздоровление более вероятно у животных с ОПН, чем с ХПН. У животных с ОПН не остается времени на развитие адаптационных и компенсаторных механизмов в оставшихся нефронах, в то время как у животных с ХПН эти механизмы успевают развиваться. Поскольку это состояние потенциально обратимо, точная и ранняя диагностика ОПН жизненно необходима для начала агрессивного лечения, которое предоставит шанс на выздоровление животного.

Несмотря на всю важность такой дифференциации, не существует «золотого стандарта», разграничивающего ОПН и ХПН. Есть определенные клинические признаки (табл. 1), но по ним одним провести такую дифференциацию порой очень трудно. Эти сложности усугубляются тем фактом, что у животных может быть обострение ХПН, это состояние относится к остро хронической почечной недостаточности. Целью этой статьи является обзор клинических симптомов, которые являются дифференциальными признаками ОПН и ХПН.

ПОРОДНАЯ И ВОЗРАСТНАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

В одном исследовании отмечалось, что ХПН чаще развивается у некастрированных кобелей и у собак неспортивных пород (Американский клуб собаководов: бостон терьеров, бульдогов, лхасских апсо, пуделей), чем у собак других популяций, по заболеваемости возрастными групп

статистики нет (Vaden et al., 1997). Для некастрированных кобелей фактором риска является их склонность к бродяжничеству, а следовательно — повышенный риск инфицирования и отравления. Преобладание в данном исследовании собак неспортивных пород, возможно, объясняется легкостью их лечения и повышенным вниманием владельцев к здоровью своих животных. Пока нет опубликованной статистики по заболеваемости кошек ОПН.

В ретроспективных исследованиях кошек с ХПН преобладали кошки старше 7 лет, а кошек младше 3 лет было мало (DiBartola et al., 1987). Не было выявлено ни половой, ни породной предрасположенности. Подобной информации для собак с ХПН пока нет.

При осмотре молодого животного с почечной недостаточностью, скорее всего, у него будет ОПН, чем ХПН. Исключения составляют животные с наследственной нефропатией.

АНАМНЕЗ

Диагностике способствует определенная гистологическая информация. Продолжительные симптомы анорексии, рвота, диарея, потеря веса или их сочетание скорее предполагают ХПН. Однако поскольку ОПН часто является следствием других болезней, то у некоторых животных может наблюдаться более продолжительное течение болезни. Примером будут собаки с лимфосаркомой, у которых ОПН было следствием гиперкальциемии.

Диурез не может быть использован для дифференциации ОПН от ХПН. Олигурия и анурия чаще связаны с ОПН, но могут появляться на последней стадии ХПН

Таблица 1. Диагностические признаки для дифференциальной диагностики острой почечной недостаточности от хронической почечной недостаточности*.

	Острая почечная недостаточность	Хроническая почечная недостаточность	Предупреждения
Анамнез	Эпизоды ишемии Отравления Использование нефротоксических препаратов Травма Острое начало	На протяжении продолжительного времени – потеря веса, полиурия-полидипсия, ноктурия, рвота, диарея Предшествующие эпизоды болезней Предшествующее заболевание почек – почечная недостаточность	У животных с ОПН, являющейся следствием других болезней, могут быть продолжительные симптомы Только на основании диуреза невозможно дифференцировать ОПН от ХПН
Общее физическое состояние	Хорошее	Плохое	У некоторых животных с ОПН может быть плохое общее физическое состояние вследствие других болезней Некоторые животные с ХПН выглядят нормально Некоторые хронические болезни почек вызывают их увеличение
Почки	В норме или увеличены Ровный контур Могут быть болезненными	Уменьшены Неровный контур	
Остеодистрофия	Отсутствует	Иногда присутствует	
Гематокрит	В норме или повышенный	Пониженный (нерегенеративный)	У животных с ОПН может быть нерегенеративная анемия
Мочевой осадок	Может быть активным	Часто неактивный	У большинства животных с ОПН может быть неактивный мочевой осадок
Концентрация креатинина в сыворотке	В начале заболевания в пределах нормы	Заранее повышается	Преренальные и постренальные факторы также могут вызвать повышение концентрации
Концентрация калия в сыворотке	В норме или повышенная	В норме или пониженная	Диурез является главным показателем сывороточной концентрации калия
Метаболический ацидоз	Более выражен	Менее выражен	
Гистопатологические признаки	Острый некроз канальцев Острое воспаление	Интерстициальный фиброз Гломерулосклероз Хроническое воспаление	Хронические нарушения почек могут быть выявлены случайно
Карбамилированный гемоглобин	В норме или слегка повышенный	Повышенный	

*Ветеринарный врач должен помнить, что существует множество нюансов при учетывании приведенных диагностических признаков.

или при ее обострениях. Более того, ОПН без олигурии с не выявленной фазой олигурии может быть более распространена среди собак и кошек, чем считалось ранее. Полиурия-полидипсия и ноктурия являются кардинальными симптомами ХПН, но могут наблюдаться в фазе выздоровления при ОПН. Но продолжительные полиурия-полидипсия и ноктурия подтверждают ХПН.

Существуют факторы риска и предшествующие состояния, которые могут predispose к ОПН (таблица 2). Эти факторы должны быть учтены при диагностике ОПН. При ретроспективном исследовании 99 собак с ОПН ишемия была самым распространенным нарушением, связанным с развитием ОПН, затем следовали использование нефротоксических препаратов и отравления (Vaden et al., 1997). Наиболее распространенными заболеваниями, которые могли вызвать или predispose собак к ОПН, были панкреатит, отравление этиленгликолем, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, сепсис, гиповолемический-гипотензивный шок, печеночная недостаточность и пониженный сердечный выброс. При ретроспективном исследовании 29 собак с развившейся в условиях стационара ОПН самыми распространенными факторами риска было использование нефротоксических препаратов и старость (Behrend et al., 1996).

РЕЗУЛЬТАТЫ ФИЗИКАЛЬНОГО ОСМОТРА

Клинические симптомы (угнетение, изъязвления в желудочно-кишечном тракте) могут быть более тяжелыми у животных с ОПН, чем у животных с ХПН, при любой степени азотемии. Истончение волоса и плохое качество шерстного покрова более свойственны животным с ХПН. У животных с ХПН, как правило, обе почки уменьшены в размере, они плотные и бугристые на ощупь, в то время как у животных с ОПН почки ровные и даже увеличенные (гидронефроз, почечные кисты, почечная неоплазия, гломерулонефрит, амилоидоз), иногда билатерально болезненные при пальпации. Симптомы остеодистрофии («резиновая челюсть», патологические переломы) редко наблюдаются при ХПН и никогда не возникают при ОПН.

КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Вероятно, наиболее полезным фактором для диагностики ОПН является то, что сывороточная концентрация креатинина в течение нескольких недель перед началом почечной недостаточности остается в норме. Точно так же подтверждает наличие ОПН возвращение концентрации креатинина к норме после лечения почечной недостаточности. Время выздоровления после ОПН и возвращения к статусу без азотемии бывает

Таблица 2. Частичный перечень распространенных факторов риска и состояний, предрасполагающих животных к острой почечной недостаточности

Предшествующее заболевание почек
Стареющее животное
Ишемия
Панкреатит
Гиповолемический-гипотензивный шок
Сепсис
Пониженный сердечный выброс
Печеночная недостаточность
Глубокая общая анестезия
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромбоз почечных сосудов
Травма
Нефротоксические вещества
Этиленгликоль
Аминогликозиды
Гиперкальциемия
Цисплатин
Тиоцетарсамид
Амфотерицин-В
Нестероидные противовоспалительные препараты
Тетрациклин (использование просроченных или испорченных препаратов)
Смешанные факторы
Гипокалиемия
Ацидоз
Лептоспироз
Пиелонефрит

различным, в одном исследовании оно составило 60 дней.

Присутствие нерегенеративной анемии уже давно считается показателем ХПН, но нерегенеративная анемия может наблюдаться и у животных с ОПН. В одном исследовании у 32% собак с ОПН была анемия (*Vaden et al., 1997*). Легкая или умеренная анемия присутствует при диагностике или развивается во время госпитализации у 95% людей с ОПН (*Hales et al., 1994*). Предполагаемыми механизмами развития анемии могут быть укорочение срока жизни эритроцитов, слабый гемолиз, внешние потери крови и сниженное производство эритроцитов.

У пациентов с ОПН классически наблюдается гиперкалиемия или нормокалиемия, у пациентов же с ХПН присутствует гипокалиемия или нормокалиемия. Поскольку скорость образования мочи является самым главным показателем сывороточной концентрации калия, у животных с ОПН и полиурией может быть гипокалиемия, а с ХПН и анурией — гиперкалиемия.

У животных с ОПН более активный мочевой осадок, чем при ХПН. Однако активность мочевого осадка не определяет диагноз ОПН. Большое количество цилиндров в моче говорит об активном болезненном процессе, но цилиндры появляются в моче периодически. Цилиндры в моче были выявлены у 31% собак с ОПН, а у 80% собак было по 5 цилиндров в поле зрения (*Vaden et al., 1997*). У животных с ХПН также выявляют цилиндры в моче, но в меньшем количестве. Глюкозурию и эугликемию следует ожидать у животных с поражениями проксимальной части канальцев почек. Они были найдены у 25% собак с ОПН (*Vaden et al., 1997*), но их следует ожидать при некоторых формах хронической болезни почек — ХПН (наследственный синдром Фальконе). Протеинурия также может наблюдаться и при ОПН, и при ХПН, хотя в любом случае ее величина будет небольшой (*Vaden et al., 1997*). Поскольку острое заболева-

ние клубочков редко встречается в ветеринарной практике, то выраженная протеинурия подтверждает ХПН.

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКОЕ И УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Обычные рентгеновские снимки могут помочь в дифференциации ОПН от ХПН, поскольку по ним можно определить размер и форму почек. Рентгенографические доказательства почечной остеодистрофии подтверждают ХПН, включая декальцификацию скелета и кальцификацию мягких тканей (почек, желудка). УЗИ почек может дать более точную информацию о размере и форме почек, а также о почечной паренхиме. При ХПН наблюдается общая повышенная эхогенность почек и размытость границы кортикального и медуллярного слоев, но это не имеет диагностического значения. У собак после отравления этиленгликолем кортикальный слой будет светлым.

ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕК

Для дифференциации ОПН от ХПН может потребоваться биопсия почек. Острый некроз канальцев, иногда с регенерацией, или острое воспаление или оба сразу подтверждают диагноз ОПН. Обширная атрофия канальцев, кальцификация базальных мембран, интерстициальный фиброз и хроническое воспаление или гломерулосклероз подтверждают диагноз ХПН. Предшествующее поражение почек является фактором риска для развития ОПН, а у животных с признаками хронической почечной патологии может быть острое начало почечной недостаточности.

КАРБАМИЛИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН

В растворе мочевины находится в равновесии с цианатом. Изоцианат, реактивная форма цианата, необратимо соединяется с конечной валиновой группой цепочек обоих альфа и бета-гемоглобина (Hb) и образует карбамиллированный гемоглобин (CarHb). Степень карбамиллизации определяют путем измерения количества гидантоинового производного валина, который образуется путем кислотного гидролиза гемоглобина. CarHb накапливается в эритроците в течение всей его жизни. Карбамиллированный гемоглобин является диагностическим признаком в дифференциации ОПН от ХПН у людей. У людей со стабильной ХПН CarHb коррелирует со средним значением концентрации мочевины за предшествующий 2–3-месячный период. Концентрация CarHb значительно выше у собак с ХПН, чем с ОПН. Используя значение 100 мкг валина гидантоина/г гемоглобина, чувствительность и специфичность CarHb для ОПН и ХПН будет соответственно 91,6% и 84,2%. Время для накопления CarHb у собак неизвестно.

КОНЦЕНТРАЦИЯ КРЕАТИНИНА В НОГТЯХ ЧЕЛОВЕКА

В ногтях человека и когтях собаки присутствует определенное количество креатинина. Концентрация креатинина в ногтях значительно выше у людей с ХПН, чем с ОПН, в последнем случае она остается в норме. Повышенная концентрация креатинина в ногтях может отражать повышенную сывороточную концентрацию креатинина в предыдущие несколько месяцев во время формирования ногтей. Известно, что существует замедление между изменением сывороточной концентрации креатинина и ее последующим изменением в ногтях (*Bergamo et*

al., 1993). Следовательно, концентрация креатинина в когтях животных может быть использована для идентификации начала азотемии, но подобные исследования еще не проведены для собак и кошек.

Литература

- Behrend EN, Grauer GF, Mani I, et al: Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). *J Am Vet Med Assoc* 208:537, 1996. *This article describes clinical findings in 29 dogs that developed ARF while hospitalized.*
- Bergamo RR, Laidlaw SA, Kopple JD: Fingernail creatinine as a predictor of prior renal function. *Am J Kidney Dis* 22:814, 1993.

This reference discusses the method used to extract creatinine from toenails.

- DiBartola SP, Rutgers HC, Zack PM, et al: Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *J Am Vet Med Assoc* 190:1196, 1987. *This article describes clinical findings in 74 cats with CRF.*
- Hales M, Solez K, Kjellstrand C: The anemia of acute renal failure: Association with oliguria and elevated blood urea. *Renal Failure* 16:125, 1994. *This article describes a clinical study of anemia in humans with ARF.*
- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB: A retrospective case-control study of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 11:58, 1997. *This article describes clinical findings in 99 dogs with ARF.*

Перитонеальный диализ

Лиза Энн ДЗАЙБАН

МЭРИ АННА ЛАБАТО

Линда А. Росс

Перитонеальный диализ в терапевтических целях удаляет токсичные растворы из жидкостей организма и нормализует эндогенные растворы, чья патологическая концентрация нарушает физиологические процессы. При этом в брюшную полость вливают электролитные растворы, где они уравниваются с плазмой путем осмоса через перитонеальную мембрану. Затем раствор дренируют из брюшной полости, тем самым удаляя избыток растворов и воды. При необходимости процесс повторяют в зависимости от таких факторов, как устранение уремического синдрома, нормализация гидратации, электролитного и кислотно-основного состояния или удаление токсинов из организма.

Перитонеальный диализ используют для лечения людей с острой почечной недостаточностью с 1923 года. Сегодня перитонеальный диализ используется в гуманной медицине для лечения острой и хронической почечной недостаточности, для выведения диализируемых токсинов (этиленгликоля, этанола, барбитуратов), для уменьшения выраженных метаболических нарушений (гиперкальциемии, гиперкалиемии, гепатоэнцефалопатии) и для лечения перитонитов, панкреатита, гипотермии, гипертермии и перегрузки жидкости при сердечной недостаточности.

В ветеринарной медицине основным показанием для применения диализа является острая почечная недостаточность. Однако среди ветеринарных врачей есть тенденция откладывать диализ на крайний случай для животных с неблагоприятным прогнозом. Эти ограничения обусловлены в основном осложнениями после этой процедуры. Последние разработки позволили уменьшить частоту возникновения основных осложнений – нарушения работы катетеров и гипотальбуемии.

НОВАЯ КОНСТРУКЦИЯ КАТЕТЕРОВ

Одной из наиболее распространенных причин нарушения работы катетера является его обструкция сальником,

что приводит к недостаточному дренированию диализата из брюшной полости. Эта постоянная проблема гибких и прямых силиконовых катетеров для быстрого диализа. Продолжительный диализ (больше 3 дней) лучше всего обеспечивает проводящий и хирургически имплантированный колонный дисковый катетер (*Lifecath and Vetcath, Quinton Instruments*) вместе с полной или частичной оментэктомией. Однако недавно выпуск таких катетеров был прекращен.

Альтернативой является желобковый Т-катетер (*Ash Advantage Peritoneal Catheter, Medigroup, Aurora, IL*) (рис. 1), который показал хорошие результаты у собак. В одном исследовании 17 собакам желобковый Т-катетер установили через перитонеоскоп и провели диализ с 2 л жидкости в день. Только 4 катетера были обструктивированы на 7–18-й день после начала диализа. Оставшиеся катетеры функционировали 60 дней, затем их устранили с помощью перитонеоскопа. В этом же исследовании сообщалось, что катетеры *Tenckhoff* были обструктивированы сальником на 2–4-й день после установки.

Недавно желобковый Т-катетер стал использоваться и в ветеринарной практике (рис. 1). Желобки предназначены для достижения минимального сопротивления входу и выходу жидкости и предотвращения адгезии сальника. Этот катетер сделан из силикона, снабжен двумя дакроновыми манжетами. Когда манжеты имплантируют в прямую мышцу и подкожные слои, то вращение внутрь фиброblastов укрепляет катетер в этом положении. Т-образное соединение катетера располагают напротив париетальной брюшины и ориентируют в краниально-каудальной плоскости. Это гибкий катетер, который может складываться для облегчения вложения его в перитонеоскоп или лапароскоп (рис. 2). Желобковая сторона большого катетера составляет 30 см, но ее можно обрезать для животных небольших размеров. У людей его ус-

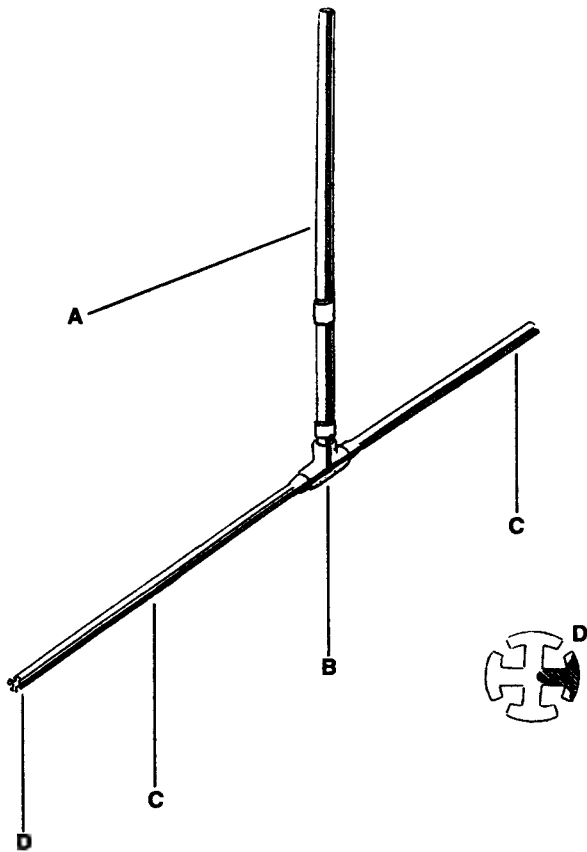


Рис. 1. Желобковый Т-катетер для перитонеального диализа. А. Трансбрюшинная трубка. В. Переходник. С. Внутривнутрибрюшинная желобковая секция. D. Поперечный разрез желобковой секции/сгустка (Ash Advantage Peritoneal Catheter, Medigroup, Aurora, IL)

танавливают в парамедиальном положении, когда большая сторона направлена к пупочному кольцу. Подкожный канал направлен вбок и вниз для установки поверхностной манжеты в месте выхода катетера наружу.

Альтернативой желобковому Т-катетеру является желобковый хирургический дренаж Blake (*Johnson & Johnson, Arlington, TX*). Хотя он и не предназначен для перитонеального диализа, дренаж Blake может функционировать подобно желобковому Т-катетеру, он используется для проведения перитонеального диализа у детей (*Ash and Janle, 1993*). Но ни желобковый Т-катетер, ни дренаж Blake еще не прошли клинических испытаний в ветеринарной медицине. Использование желобкового Т-катетера уже дало хорошие результаты на собаках, однако требует дальнейших исследований.

НОВЫЕ МЕТОДЫ КОРМЛЕНИЯ

Гипоальбуминемия является распространенным осложнением перитонеального диализа из-за малого потребления белка, желудочно-кишечных и почечных потерь белка, их потерь с диализатом, уремического катаболизма и сопутствующих заболеваний. Обычно при адекватном поступлении белка (2,0 мг/кг в день на собаку) организм животного способен поддерживать сыровоточную концентрацию белка на нужном уровне. Однако при уремии

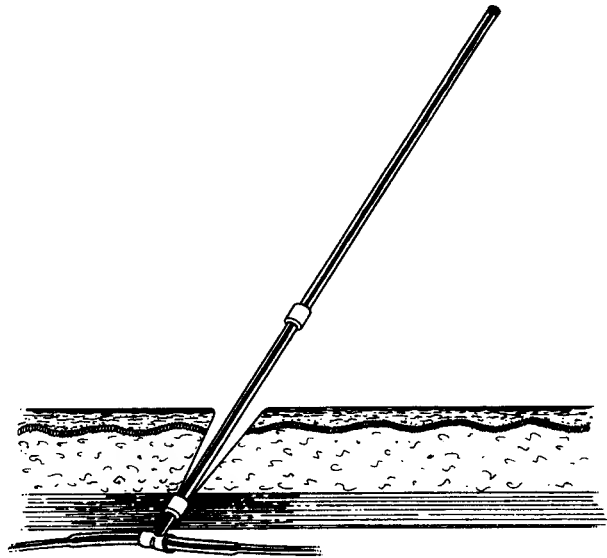


Рис. 2. Введение желобкового Т-катетера через брюшную стенку. Короткое плечо «Т» складывается, давая возможность вложить катетер в лапароскоп

распространены анорексия и рвота, поэтому очень трудно осуществить нормальное кормление собаки. Поэтому используют поддерживающие мероприятия для обеспечения положительного азотного баланса. Алиментарная поддержка заключается в установке питательных трубок и в частичном или полном парентеральном кормлении (см. раздел 1 и 2 этого издания), а также в новых методах перитонеального диализа с использованием 1,15 раствора аминокислот.

Диализатные растворы аминокислот описаны в научной литературе еще в 1970-х годах. Однако результаты их клинического опробования варьируют значительно. Недавно были проведены исследования, показавшие положительную терапевтическую роль диализатных растворов аминокислот для людей. Эти растворы уже утверждены для применения в Европе и США (Бакстер, *McGraw Park, IL*). В аминокислотных диализатных растворах аминокислоты выступают как осмотический агент, заменяя декстрозу в обычных диализатах. Осмолярность 1,1%-ного раствора аминокислот составляет 365 мОсм, как и 1,5%-ный раствор декстрозы. В зависимости от времени нахождения в брюшной полости и свойств перитонеальной мембраны абсорбируется 70–90% аминокислот. Следовательно, 2-литровый пакет 1,1%-ного раствора аминокислот представляет организму 14 г аминокислот.

Для получения пользы от этой процедуры у животного должен быть отрицательный азотный баланс, и он не должен получать белки другим путем. В одном медицинском исследовании было показано, что в организме пациентов после 1–2 диализов с растворами аминокислот в день положительный азотный баланс восстанавливался в течение 5 дней, а затем его поддерживали постоянным диализом с аминокислотами. Плазменное содержание аминокислот повышалось за 10 дней, а средний уровень общего белка увеличивался с 5,97 до 6,27 в течение 20 дней. В общем, лечение хорошо переносилось пациентами. У одного пациента были отмечены тошнота и рвота, этот

пациент почувствовал себя лучше, когда число диализов с аминокислотами сократили с 2 до 1 в день (Kopple et al., 1995). От диализа с растворами аминокислот будет мало пользы, если животное не получает достаточно калорийную пищу, потому что при отсутствии этого аминокислоты становятся источником энергии. Следовательно, инфузию аминокислот нужно осуществлять после введения углеводов и липидов.

Основным ограничением для введения растворов аминокислот как осмотических препаратов являются их нитратные продукты обмена, следовательно, животным с почечной недостаточностью их следует назначать в ограниченном количестве. Идеальным количеством аминокислот в диализате является то, которое вместе с обычной пищей не вызывает повышение содержания азота мочевины крови и метаболического ацидоза.

Использование аминокислот для диализа находится еще в стадии исследования. У каждого вида животных свои требования к составу аминокислот. Последние формулы аминокислотных диализатов не включают таурин, необходимый для кошек, для них его приходится давать отдельно. Аминокислотный диализ может стать пищевой поддержкой, как для пациентов, которым проводят обыч-

ный диализ, так и без него. Он менее дорогостоящий, чем внутривенное питание, и приводит к меньшей перегрузке водой, чем основная диета при зондовом кормлении.

Литература

- Ash SR, Janle EM: T-fluted peritoneal dialysis catheter. Adv Pent Dial 9:223, 1993. *Description of the T-fluted catheter and a brief discussion of a pilot study using the catheter in 20 dogs for 7 to 60 days.*
- Cowgill LD: Application of peritoneal dialysis and hemodialysis in the management of renal failure. In: Osborne CA, ed: Canine and Feline Nephrology and Urology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1995, p 573. *A good overview of the application of peritoneal and hemodialysis in small animals.*
- Jones MR: Intraperitoneal amino acids: A therapy whose time has come? Perit Dial Int 15(Suppl):S67, 1995. *A review article on the history, physiology, and clinical experience of amino acid intraperitoneal nutrition in human patients undergoing chronic ambulatory peritoneal dialysis.*
- Kopple JD, Bernard D, Messana J, et al: Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. Kidney Int 47:1148, 1995. *A clinical study comparing a 15-day baseline metabolic balance of 19 human patients undergoing chronic ambulatory peritoneal dialysis to their metabolic balance while receiving an amino acid dialysate solution for 20 days.*

Последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности

ДЕЛМАР Р. ФИНКО

СКОТТ А. БРАУН

ДЖИНН А. БАРЗАНТИ

ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

Хроническая почечная недостаточность является необратимым состоянием, которое характеризуется прогрессирующей потерей почечной функции и неизбежным развитием уремии. У людей для предотвращения смерти от уремии обычно используют диализ и пересадку почек. Однако важное значение имеет консервативное лечение почечной недостаточности перед хирургическим вмешательством, поскольку для пересадки годится ограниченное количество почек человека, а также ввиду стоимости диализа и пересадки.

Диализ и пересадка почек являются исключительными мерами для собак и кошек, поэтому для них следует рассматривать только консервативные методы лечения почечной недостаточности. Целью медикаментозного лечения является продление жизни животного и поддержание относительного комфорта без значительных расходов владельца.

Последние достижения в лечении прогрессирующей почечной недостаточности предполагают, что эффективность некоторых ранее использовавшихся методов не была подтверждена контрольными лабораторными исследованиями. На другие традиционные направления

следует обратить особое внимание, а несколько новых терапевтических подходов ждут своей разработки.

ДИЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ

Белок

Ограничение белка применяют для лечения почечной недостаточности по двум совершенно различным причинам. При появлении азотемии симптомы уремии могут быть снижены путем ограничений по белку, потому что некоторые продукты белкового катаболизма могут иметь внепочечную токсичность. По этой причине среди ветеринаров-нефрологов существует общее согласие относительно ограничения белка, но уровень азотемии, при котором нужно вводить эти ограничения, остается под вопросом. Большинство ветеринаров-нефрологов считают, что ограничение белка нужно соблюдать при уровне азота мочевины крови выше 75 мг/дл.

Другие причины для ограничения белка основаны на теории, что ограничение пищевого белка благоприятно влияет на функцию почек. У самцов крыс специальных чувствительных линий поражения ткани почек развива-

ются при достижении ими зрелости. Скорость развития этих нарушений увеличивается по мере уменьшения массы почек (остаточная почечная модель). При ограничениях пищевого белка для этих крыс прогрессирование болезни замедляется. Из этого можно сделать вывод, что снижение массы почек приводит к постоянно развивающимся почечным нарушениям, а ограничение белка замедляет прогрессирование болезни.

Снижение массы почек у собак также приводит к прогрессирующим почечным нарушениям и ослаблению почечной функции, но ограничение белка не изменяет скорости прогрессирования болезни не сохраняет почечную функцию. Отсутствие положительного эффекта от ограничения белка не принесло пользы ни молодым собакам с явно сниженной почечной массой (*Finco et al., 1992; Polzin et al., 1993*), ни старым собакам после односторонней нефрэктомии (*Finco et al., 1994*).

Рассматривая эти результаты, авторы не рекомендуют ограничивать поступление белка для собак с болезнью почек или сниженной почечной функцией. Только при развитии значительной азотемии (азот мочевины крови более 75 мг/дл) следует ограничивать поступление белка по внепочечным причинам.

Фосфор

Исследования собак с азотемией и сниженной почечной массой показали: ограничение поступления фосфора с кормом приводит к ряду положительных результатов (внепочечных по своей природе) и увеличивает продолжительность жизни животного (*Finco et al., 1992*). Эти исследования установили, что ограничения поступления фосфора необходимы при прогрессировании хронической почечной недостаточности до точки азотемии. Потенциальная польза ограничения фосфора для собак и кошек до начала азотемии еще не установлена.

Обычно корм с малым количеством белка содержит и мало фосфора, подобный рацион соответствует многим готовым лечебным диетам для животных с почечной недостаточностью. К сожалению, степень ограничения фосфора в этих диетах неадекватна для поддержания нормального фосфорного гомеостаза. По этим причинам как вспомогательную меру используют вещества, связывающие фосфор.

Жиры

У собак с хронической почечной недостаточностью наблюдаются изменения в количестве жиров в плазме крови, но связь этих изменений с прогрессированием заболевания почек пока не ясна. В последнем исследовании собак с экспериментальной хронической почечной недостаточностью сравнили действие добавочных трех источников жиров и стандартной обезжиренной диеты (*Brown et al., 1998*). Добавление омега-6 ненасыщенных жирных кислот (сафлоровое масло) вызвало самое сильное прогрессирование почечной болезни, на втором месте по вредному действию стояли насыщенные жирные кислоты (белый жир), а самые легкие нарушения вызвали жирные кислоты омега-3 (рыбий жир рыбы менхаден). Маловероятно, что в промышленных кормах будет большое содержание жиров, но эти результаты говорят о большом значении жиров в прогрессировании хронической почечной недостаточности, для чего необходимы но-

вые исследования. Готовые корма с измененным соотношением омега-3/омега-6 не прошли контрольных испытаний на эффективность.

Калорийность

На основании нескольких исследований, проведенных на крысах, и одного исследования, проведенного на кошках, высказано предположение, что ограничение калорий может замедлить прогрессирование хронической почечной недостаточности. С другой стороны, отсутствие калорий может вызвать недостаток белка в организме и эндогенный белковый катаболизм и ацидоз. Исходя из имеющейся информации, вряд ли будет разумно ограничивать калорийность корма для собак и кошек с хронической почечной недостаточностью. Поскольку большинство диет, разработанных для собак и кошек с хронической почечной недостаточностью, просто невкусные, то встает вопрос, что лучше — малое количество «почечной» или нормальное количество «непочечной» диеты. Данных для решения этого вопроса пока нет, но авторы считают, что нормальное потребление пищи, пусть без ограничения фосфора и белка, лучше для отрицательного азотного баланса и получения калорий, чем невкусная пища.

ЛЕЧЕНИЕ КАЛЬЦИТРИОЛОМ

При хронической почечной недостаточности концентрация кальцитриола (1,25-дигидроксисолекальцитриола) в крови может быть понижена из-за недостаточного гидроксилирования 25-гидроксисолекальцитриола. У здоровых животных кальцитриол играет важную роль в нескольких биохимических процессах, включая и метаболизм в костной ткани. Кальцитриол также вызывает кальций-зависимую супрессию секреции гормона паращитовидной железы (ГПЖ). Есть доказательства вредного действия ГПЖ на несколько систем организма, включая и почки. Назначение кальцитриола собакам и кошкам с хронической почечной недостаточностью принято для предотвращения полисистемной интоксикации ГПЖ (*Nogade et al., 1996*).

При исследовании собак с индуцированной хронической недостаточностью авторы исключили ГПЖ путем паратиреоидэктомии. Группу этих собак сравнивали с собаками с паращитовидной железой, но уменьшение почечной функции было одинаковым у обеих групп. Как и ожидалось, у собак после паратиреоидэктомии плазменный уровень ГПЖ определить не удалось, в то время как у другой группы этот уровень был заметно повышен. Через 2 года авторы не обнаружили никакого положительного действия отсутствия ГПЖ на системы организма, за исключением повышенной минеральной плотности костей (*Finco et al., 1997*).

В других исследованиях собак с индуцированной хронической почечной недостаточностью авторы обнаружили, что кальцитриол не может постоянно подавлять плазменную концентрацию ГПЖ и что граница между супрессивной дозой и дозой, вызывающей гиперкальциемию, очень незначительная. Из результатов этих исследований авторы сделали вывод, что риск при использовании кальцитриола для животных с хронической почечной недостаточностью перевешивает любую потенциальную пользу, поэтому авторы не рекомендуют его использование для собак и кошек.

ВЕЩЕСТВА, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ФОСФАТЫ

На основании наших исследований ограничения поступления фосфора с кормом и действия ГПЖ мы считаем, что фосфор оказывает более разрушительное действие на организм при почечной недостаточности, чем ГПЖ. «Почечная» диета не дает нормализации фосфорного гомеостаза, поэтому необходимо дополнительное назначение препаратов, связывающих фосфор. Проведенные исследования показали отсутствие неблагоприятного действия этих препаратов на организм собак и кошек. В гуманной медицине используют соли алюминия, но в течение непродолжительного времени из-за отложения алюминия в костях и усиления почечной остеодистрофии. Авторы назначали на 2 месяца гель с карбонатом алюминия (240 мг/кг в день $Al(OH)_3$) собакам с легкой индуцированной почечной недостаточностью, а затем анализировали ткани на содержание алюминия. Авторы не обнаружили отложений алюминия в тканях, из чего был сделан вывод, что можно назначать соли алюминия на короткое время.

Соли кальция также связывают фосфор, поэтому их назначают, чтобы избежать токсичности алюминия. Их недостатками являются малая эффективность и риск гиперкальциемии. Авторы рекомендуют вначале использовать соли алюминия для кишечного связывания фосфора и снижения его плазменной концентрации до верхнего нормального уровня. Доза этих препаратов должна корректироваться индивидуально. Использование солей кальция для связывания фосфора рассматривают, если лечение уже длится 2 месяца. Авторы использовали 1 г карбоната кальция на 1 кг веса тела в день, но нужно проводить мониторинг возможного развития гиперкальциемии.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Ангиотензин является сильным системным вазоконстриктором, который обладает внутрипочечным действием помимо своих вазоактивных свойств. Существует внутрипочечная система генерации ангиотензина, было доказано внутрипочечное действие ангиотензина на генерацию факторов роста и солевой баланс. В некоторых исследованиях, проведенных в гуманной медицине с клиническими случаями почечной недостаточности, по разным причинам было показано, что назначение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) связано со снижением степени протеинурии и замедлением прогрессирования почечной недостаточности. У крыс с пониженной почечной массой было зафиксировано то же действие иАКФ, но не для других гипотензивных агентов, что указывает на почечное действие иАКФ помимо его действия при системной гипертензии.

ИАКФ обладают лучшим ренопротективным действием, чем антагонисты ионов кальция, на организм собак с индуцированным сахарным диабетом и, по-видимому, снижают протеинурию и замедляют прогрессирование почечных нарушений у собак с пониженной почечной массой (Brown et al., 1993). Нет сообщений о контрольных клинических опробованиях иАКФ для собак и кошек с хронической почечной недостаточностью, но некоторые работы были проведены. Хотя существующая информация о действии иАКФ обнадеживает, но фармацевтические компании, выпускающие иАКФ, не получи-

ли лицензии на их использование для замедления прогрессирования почечной недостаточности.

ИНГИБИТОРЫ ЭНДОТЕЛИНА

Эндоотелин является более сильным вазоконстриктором, чем ангиотензин, а сосудистая сеть почек особенно чувствительна к его действию. Эндоотелин вырабатывается сосудистым эндоотелием всего тела и клетками почечных канальцев. В дополнение к его потенциальной роли в контроле системного кровяного давления, он оказывает действие и на почечную экскрецию воды и электролитов.

Исследования, проведенные на крысах с пониженной почечной массой, мышцах с волчаночным нефритом и крысах с индуцированным диабетом и аминогликозидным нефрозом, показали положительное действие ингибиторов эндоотелина при пероральном назначении. Еще не проведено исследований действия ингибиторов эндоотелина на прогрессирование индуцированной или естественной почечной недостаточности у собак и кошек.

СИСТЕМНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Системная гипертензия относительно часто наблюдается у собак и кошек с хронической почечной недостаточностью, хотя ограничения в использовании косвенных методов измерения кровяного давления вынуждают быть осторожными при постановке диагноза этого заболевания (см. статью о диагностике системной гипертензии у собак и кошек).

Взаимоотношение между гипертензией как причиной и следствием почечной недостаточности пока плохо определено, но явная гипертензия нуждается в коррекции из-за внепочечных неблагоприятных эффектов. Так как хроническая почечная недостаточность не всегда связана с гипертензией, каждое животное должно быть обследовано на индивидуальной основе. Не оправдано и потенциально опасно использование гипотензивных препаратов без измерения кровяного давления. Если по результатам измерения давления косвенными методами был поставлен диагноз гипертензии, необходимо начинать соответствующее лечение (см. статью о лечении системной гипертензии).

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЙ СТАТУС

Отдельные контрольные исследования показали важную роль метаболического ацидоза в лечении животных с почечной недостаточностью. Исследования, проведенные на кошках, не показали неблагоприятного действия ацидоза на прогрессирование почечной недостаточности (Polzin et al., 1998), подобных исследований на собаках проведено не было. Однако ацидоз у некоторых видов животных связан с внепочечными причинами – белковым катаболизмом, анорексией и уремическими кризисами.

Нужно постоянно следить за кислотно-основным состоянием собак и кошек с хронической почечной недостаточностью (определение плазменного содержания бикарбонатов или T_{CO_2}), а при анорексии следует подозревать начало ацидоза. Для поддержания плазменной концентрации бикарбонатов в норме назначают бикарбонат натрия или цитрат калия перорально.

Литература

Brown SA, Brown CA, Crowell WA, et al: Effects of dietary fatty acid composition on the course of chronic renal disease in dogs. J Lab Clin Med 131:447, 1998. Data demonstrating adverse and protec-

tive renal effects from diets with extreme variation in fatty acid composition.

Brown SA, Walton CL, Crawford P, et al: Long-term effects of anti-hypertensive regimens on renal hemodynamics and proteinuria. *Kidney Int* 43:1210, 1993. *Experimental data from dogs with induced diabetes mellitus, demonstrating the advantage of ACE inhibitors in ameliorating the progression of renal lesions.*

Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of dietary phosphorus and protein in dogs with chronic renal failure. *Am J Vet Res* 53:2264, 1992. *Experimental data indicating that phosphorus, but not protein, affected survival and renal function.*

Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res* 55:1282, 1994. *Data demonstrating that geriatric dogs fed a high-protein diet for 4 years did not have adverse renal effects.*

Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of parathyroidectomy on induced renal failure in dogs. *Am J Vet Res* 58:188, 1997. *Experimental data indicating that PTH is not a toxin in uremia but that mineral imbalances are the primary problem.*

Nogade LA, Chew DJ, Podell M: Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure. *Vet Clin North Am* 26:1293, 1996. *Data supporting the use of calcitriol in the treatment of dogs with chronic renal failure.*

Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD, et al: Effects of protein intake on progression of canine chronic renal failure (CRF). *Proceedings of the 11th annual Veterinary Medicine Forum*, 1993, p 938. *Experimental data indicating that protein intake did not affect the generation of renal lesions in dogs with induced renal failure.*

Polzin DJ, et al: Personal communication, 1998. *Changes in glomerular filtration rate in cats with induced renal failure fed acidifying diets.*

Желудочно-кишечные осложнения при уремии

Ронда Л. ШУЛЬМЕН

Доналд Р. КРАВЕК

При почечной недостаточности часто наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта, что приводит к анорексии, тошноте, рвоте, потере веса, диарее, констипации, стоматиту и уремическому запаху при дыхании. Эти симптомы отражают как прямое действие уремии на желудочно-кишечный тракт, так и взаимодействие систем организма. Желудочно-кишечные симптомы более заметны для владельца и могут стать причиной его визита к ветеринарному врачу.

АНОРЕКСИЯ

Анорексия может возникнуть по различным причинам (таблица 1). Владелец и ветеринарные врачи склонны обвинять невкусную лечебную диету с малым содержанием белка и соли. Но у большинства животных, которых первый раз привели к врачу по причине анорексии, невкусная пища является только одной из причин отказа от еды (Polzin et al., 1995). Люди с хронической почечной недостаточностью (ХПН) отмечают, что тошнота увеличивается и уменьшается в течение дня, но особенно она выражена утром (Valenzuela, 1983). Большинство животных едят малое количество корма в течение всего дня, что указывает на сходную проблему.

ПОТЕРЯ ВЕСА

Потеря веса может быть вызвана физиологическими нарушениями и обусловленным анорексией недостаточным поступлением калорий. Хроническая почечная недостаточность может привести к метаболическому ацидозу по причине недостаточной экскреции кислот и нарушенной реабсорбции бикарбонатов. Метаболический ацидоз уменьшает количество белков в организме путем ускорения белкового катаболизма (Bergstrom, 1995). Такой протеолиз вместе с нарушением синтеза белков под действием инсулина находят у пациентов с уремией (Polzin et al.,

1995). Потеря веса также может отражать начальную стадию синдрома мальабсорбции, который является результатом гастроэнтерита. Другой причиной потери веса могут быть, так называемые уремические токсины, особенно соединения гуанидина (Gheew and DiBartola, 1989).

РВОТА

Рвота часто сопутствует почечной недостаточности. К рвоте приводят множество факторов, включая гипокалиемию и ацидоз. Уремический гастроэнтерит (см. далее) может вызывать обычную и кровавую рвоту. Раздражение слизистых оболочек в результате повышенной кислотности является одним из компонентов гастроэнтерита. Рвота также может быть результатом действия уремических токсинов на хеморецепторы триггерной зоны.

СТОМАТИТ

Одним из ярких симптомов почечной недостаточности является стоматит. Азотемия приводит к повышенной экскреции мочевины в полость рта. Бактериальная уреаз разлагает мочевину в аммиак, который и вызывает стоматит (Krawiek, 1996). Язвы типично наблюдаются на слизистой поверхности щек и языка. Язык может быть коричневатого цвета, а его передняя часть может быть некротичной и шелушиться в результате фибриноидного артерита с очаговой ишемией. Эрозия может наблюдаться по всей длине пищеварительного тракта, где присутст-

Таблица 1. Причины анорексии при хронической почечной недостаточности

Полиурия-полидипсия	Гипокалиемия
Метаболический ацидоз	Нерегенеративная анемия
Гипергастринемия	Вторичный гиперпаратиреоз
Уремические токсины	Повышенная кислотность желудочного сока

ует свободный аммиак, при этом часто встречается уре-мическое дыхание. Может быть отмечена и ксеростомия (сухость слизистых оболочек). Эти проблемы усиливаются из-за плохой гигиены полости рта у животных.

УРЕМИЧЕСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРИТ

Как уже было отмечено ранее, гастроэнтерит является одной из причин рвоты у животных с почечной недостаточностью. Уремический гастроэнтерит также проявляется в виде диареи и анорексии. В патофизиологии уре-мического гастроэнтерита много компонентов. Гастрин проходит через почки, следовательно, при почечной недостаточности он будет накапливаться. Гипергастринемия стимулирует повышенную секрецию соляной кислоты париетальными клетками. Обратная диффузия кислоты и пепсина через желудочную стенку создает замкнутый цикл воспаления и кровотечения, что стимулирует тучные клетки к высвобождению гистамина. Этот гистамин также стимулирует париетальные клетки к выделению соляной кислоты. Утончение защитного слизистого слоя в желудке усиливает обратную диффузию соляной кислоты. Ишемия вследствие сосудистых нарушений может осложнять гастроэнтерит.

Гипергастринемия может привести к нарушению функции пилорического сфинктера и рефлюксу желчи (Lazarus, 1991). Другими нарушениями моторики желудка являются замедленное опорожнение желудка и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые были отмечены у людей с ХПН. Нарушение моторики желудка может быть результатом изменений электролитного баланса, нарушений в секреции желудочно-кишечных гормонов или дисфункции автономной нервной системы (Doherty, 1992).

Гистопатологические изменения заключаются в железистой атрофии и инфильтрации тучных клеток. Также наблюдаются отек собственной пластинки серозной оболочки, фиброплазия, минерализация и подслизистый артерит.

КОНСТИПАЦИЯ

Констипация, обусловленная главным образом дегидратацией, чаще наблюдается у кошек с ХПН, чем у собак. Препараты, связывающие фосфаты, которые применяют для лечения ХПН, также могут вызвать констипацию.

АНЕМИЯ

Анемия обусловлена снижением выработки эритропоэтина почками (Cowgill, 1995). Желудочно-кишечные кровотечения вследствие гастроэнтерита и дисфункции тромбоцитов могут усиливать анемию. Анемия у животных с ХПН также может приводить к потере веса из-за общего плохого самочувствия. У животных с анемией часто плохой аппетит, а пониженное поступление калорий еще больше усиливает истощение, вызванное уре-мией. Истощение, в свою очередь, может усиливать анемию.

ДИАГНОСТИКА

Для подтверждения того, что почечная недостаточность является причиной желудочно-кишечных нарушений, нужно провести ряд лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи). Клинические симптомы уремии не появляются до тех пор, пока не будет утрачено 75% почечной функции.

Таблица 2. Почечные и желудочно-кишечные препараты, применяемые для лечения желудочно-кишечных нарушений при уремии

Препарат	Дозировка	Путь приема
Циметидин	Собаки – 5 мг/кг каждые 8–12 часов Кошки – 2,5–5 мг/кг каждые 8–12 часов	п/о, п/к, в/м, в/в
Ранитидин	1–2 мг/кг каждые 12 часов	п/о, в/в
Метоклопрамид	0,2–0,4 мг/кг каждые 6–8 часов	п/о
Цизаприд	1–2 мг/кг каждые 24 часа 0,1–0,5 мг/кг каждые 8–12 часов	п/о
Сукральфат	0,25–1 г каждые 8–12 часов	п/о

ЛЕЧЕНИЕ

Успех в лечении желудочно-кишечных нарушений у животных с почечной недостаточностью основан на адекватном лечении самой почечной недостаточности. Коррекция дегидратации и гипокалиемии улучшает общее состояние пациента. Животное кормят много раз в день небольшими порциями. Вкус пищи можно улучшить ее подогреванием. Диета – основа лечения ХПН, однако пищевые ограничения могут еще больше усилить отвращение к еде у животного. Только постепенное изменение в диете способно разрешить эту проблему. Некоторые ароматические продукты, такие как чеснок, дегидратированный домашний сыр, несоленое масло и креветочный сок, могут значительно улучшить вкус пищи. Если животное продолжает худеть, несмотря на интенсивное лечение ХПН, следует пересмотреть диету, не слишком ли сокращено количество белка.

Для лечения рвоты и гастроэнтерита используют специальные препараты. Как было отмечено ранее, гипергастринемия приводит к повышению кислотности. Для прерывания этого замкнутого круга используют антагонисты H₂-рецепторов, циметидин и ранитидин. Из-за повышенного периода полувыведения антагонистов H₂-рецепторов стандартные дозы должны быть уменьшены вдвое (таблица 2). Также рекомендуется сокращать дозировку этих препаратов после двухнедельного приема (Polzin et al., 1995).

Вследствие действия уре-мических токсинов на хеморецепторы триггерной зоны некоторым животным могут потребоваться противорвотные препараты центрального действия. Можно давать перорально метоклопрамид (реглол, Robins) в дозе 0,2–0,4 мг/кг 3–4 раза в день (табл. 2). Предпочтительнее давать метоклопрамид в минимальной дозе, поскольку он выводится через почки. Метоклопрамид также имеет прокинетическое действие на желудочно-кишечный тракт, что может быть полезно при нарушении его моторики (Krawiec, 1996). Другим препаратом для животных с нарушенной моторикой желудка может быть цизаприд (пропульсид, Janssen) в дозе 0,1–0,5 мг/кг перорально 3 раза в день.

Уменьшение слизистого защитного слоя усиливает обратную диффузию кислоты через желудочную стенку и способствует образованию язв. Для борьбы с этим процессом используют сукральфат (карафат, Marion), который приобретает заряд в кислой среде и связывает желудочный белок (таблица 2). Поскольку этот препарат связывает желудочную слизь, его растворение в нескольких миллилитрах воды может повысить его эффективность.

Литература

- Bergstrom J: Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 6:1329, 1995. *Causes and predictive factors for protein malnutrition in human hemo-dialysis patients.*
- Chew DJ, DiBartola SP: Diagnosis and pathophysiology of renal disease. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 1893. *Comprehensive overview of renal disease.*
- Cowgill LD: CVT Update: Use of recombinant human erythropoietin. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 961. *Discusses the clinical applications of r-HuEPO in dogs and cats with renal failure.*
- Doherty CC: Gastrointestinal effects of chronic renal failure. In: Cameron S, Davison AM, Grunfeld JP, et al, eds: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. New York, Oxford University Press, 1992, p 1278. *This text reviews the effects of CRF on the human gastrointestinal tract; it is organized according to the section of the gastrointestinal tract being discussed.*
- Krawiec DR: Managing gastrointestinal complications of uremia. In: Polzin DJ, ed: *The Veterinary Clinics of North America: Renal Dysfunction*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 1287. *The effects and management of CRF are reviewed as they relate to the gastrointestinal tract; it is organized according to the section of the gastrointestinal tract being discussed.*
- Lazarus H: Medical aspects of hemodialysis. In: Brenner BM, Rector FC, eds: *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1991, p 2254. *This text discusses gastrointestinal complications in human CRF patients treated with dialysis.*
- Osborne CA, Polzin DJ: Pathophysiology of renal failure and uremia. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 335. *Comprehensive discussion of the pathophysiology of renal disease, focusing on areas currently being studied.*
- Polzin DJ, James KM, Osborne CA: Metabolic acidosis in renal failure: Consequences, diagnosis, and treatment. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 956. *A review of the underlying pathophysiology of, problems resulting from, and treatment of acidosis in renal failure.*
- Polzin DJ, Osborne CA, Bartges JW, et al: Chronic renal failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1734. *Overview of the pathophysiology and treatment of chronic renal failure.*
- Valenzuela J: Gastrointestinal abnormalities. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds: *Textbook of Nephrology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983, p 759. *This text reviews the effects of CRF on the human gastrointestinal tract; it is organized according to the section of the gastrointestinal tract being discussed.*

Показания для нефрэктомии и нефротомии

ЭЛИЗАБЕТ АРНОЛЬД СТОУН

Джоди Гукин

НЕФРЭКТОМИЯ

Нефрэктомия является необратимым хирургическим вмешательством, которое проводят при полной потере функции одной почки. Нефрэктомию выполняют при неоплазии почки и мочеточника, последней стадии гидронефроза, камнях в нефункционирующей почке, неконтролируемой почечной гематурии и тяжелой травме почки. При этом вместе с почкой полностью удаляют и мочеточник. Ветеринарный врач может принять решение о нефрэктомии при следующих условиях: (1) больная почка принесет больше вреда, чем пользы, (2) функции контралатеральной почки будет достаточно для поддержания жизнедеятельности животного.

Определить относительный вклад в общую почечную функцию больной и здоровой почки очень трудно. Если у пораженной почки еще сохранилась остаточная функция, то присутствие азотемии является противопоказанием для нефрэктомии. Для животного с азотемией потеря даже небольшой почечной функционирующей массы в результате нефрэктомии может угрожать жизни, потому что почечная функция уже снижена на 75%. Персистирующая изостенурия также может быть противопоказанием для нефрэктомии, потому что сопоставима с потерей двух третей почечной функции. Исключением являются животные с острым заболеванием одной почки, когда у второй почки есть время на развитие компенсаторной гипертрофии. Но даже в этом случае очень труд-

но поддерживать жизнь животного после нефрэктомии до того момента, когда функция второй почки достигнет своего максимального уровня. Также при обострении болезни присутствие даже нефункционирующей почки может быть большим стимулом для компенсаторной гипертрофии второй почки, чем ее отсутствие.

Для животного без азотемии степень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая будет абсолютным противопоказанием для нефрэктомии, не может быть определена. При кратковременном унилатеральном поражении почек (2–4 недели) следует учесть потенциал компенсации оставшейся почки. В течение 4–6 недель после нефрэктомии у клинически здоровых собак СКФ стабилизируется на уровне 75% от предоперационной СКФ.

Предоперационная оценка состояния собак в идеале должна включать определение относительной СКФ. Для выявления почечной функции используют ядерную сцинтиграфию, но у немногих лечебных учреждений есть такая возможность. Экскреторная урография помогает оценить почечную функцию, но не дает количественной оценки функционирующих нефронов.

Исследования, проведенные в гуманной медицине, показали, что после нефрэктомии почечная функция оставшейся здоровой почки сохраняется еще долгое время. Никакого прогрессирующего нарушения почечной функции не наблюдается в течение 20 лет после нефрэктомии, а продолжительность жизни людей с одной поч-

кой существенно не отличается от общих цифр. При экспериментальном исследовании клинически здоровых старых собак СКФ оставалась стабильной через 2 года после нефрэктомии. У кошек-доноров с одной почкой почечная и эритропоэтическая функция почки сохранялась 2–5 лет после нефрэктомии.

НЕФРОТОМИЯ

Нефротомия используется для оценки и коррекции поражения почечной лоханки. По опыту авторов можем сказать, что нефротомия значительно не снижает СКФ одной почки, это было определено по результатам ядерной скintiграфии и инулинового клиренса. При нефротомии авторы используют различные методы, отличающиеся от описанных в 1970-х годах, которые были связаны с 20–40%-ным снижением почечной функции. При этих процедурах почечную паренхиму разрезают до почечной лоханки. Почку зашивали матрачными швами хромированным шовным материалом 2–0. В противоположность этому мы выполняем разрез скальпелем только по срединной линии почечной капсулы (Stone and Barsanti, 1992), а почечная паренхима атравматически отделяется концом скальпельного лезвия до почечной лоханки. Любые внутренние сосуды, найденные при бисекции, лигируются и сохраняются. Длина разреза не превышает длину почечной лоханки. Никаких матрачных швов при закрытии мы не используем, вместо этого накладываем на капсулу простой продолженный шов из синтетического материала, сопоставляя половинки почки большим и указательным пальцами.

ПОКАЗАНИЯ ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ Пиелонефрит

Предоперационные критерии для нефрэктомии, которую применяют для лечения хронического пиелонефрита, пока не установлены. Авторы выявили, что диагностика пиелонефрита, основанная на УЗИ брюшной полости и экскреторной урографии, не всегда подтверждается гистологическим исследованием удаленной почки. Результаты бактериального посева и окрашивания по Граму образцов мочи, собранных во время операции из пораженной почки, подтверждаются результатами гистологических исследований. В будущем аспирация мочи под управлением ультразвука из почечной лоханки может обеспечить более точную диагностику.

По опыту авторов можно сказать, что нефрэктомия не способна полностью удалить из мочевыводящих путей бактериальную инфекцию, связанную с хроническим односторонним пиелонефритом. Постоянная инфекция может быть результатом незамеченного пиелонефрита в оставшейся почке, неправильного антибактериального лечения или ятрогенной или спонтанной реинфекции. Нефротомия также может быть применена к пораженной почке, особенно если там есть конкременты, не поддающиеся медикаментозному растворению.

Гидронефроз

Определение причины гидронефроза необходимо при принятии решения, удалять или не удалять почку. Если есть остаточная функционирующая паренхима, а обструктивные нарушения обратимы, то почку необходимо сохранить. Всегда существует шанс на сохранение какой-либо почечной функции. Можно использовать нефрото-

мию для оценки почечной лоханки и удаления причины обструкции (конкремента).

Неоплазия почки

Первичные опухоли почки обладают высокой скоростью метастазирования. Решение о нефрэктомии должно быть основано на нахождении метастазов, возможности достичь свободных от опухоли хирургических границ (даже при удалении мышц) и предотвращении распространения опухолевых клеток в ране. У собак с эмбриональной нефромой отмечается более благоприятный прогноз, чем у животных с другими видами первичных почечных опухолей, поэтому для них показана нефрэктомия. Использование метода иссечения почки для уменьшения опухоли малоэффективно. В редких случаях нефротомию рекомендуют для удаления доброкачественных опухолей или полипов.

Почечные конкременты

Причинами для удаления почечных конкрементов являются обструкция почечной лоханки, неконтролируемая инфекция, прогрессирующее увеличение конкрементов и уменьшение почечной функции. У некоторых животных, особенно старых, конкременты не будут вызывать такого значительного повреждения почки, чтобы оправдать их хирургическое удаление.

В одном исследовании по результатам скintiграфии было принято решение о нефрэктомии, а не о нефротомии, т.к. из-за присутствия конкрементов вклад пораженной почки в общую почечную функцию составил только 33% от общей СКФ (Gookin et al., 1996). Но при нефрэктомии есть риск, что почечные конкременты окажутся и в оставшейся почке, несмотря на профилактическое лечение. Особенно высок риск при оксалат-кальциевых конкрементах: более чем у половины собак с такими конкрементами наблюдались рецидивы в течение 3 лет после их удаления. При отсутствии других показаний в этом случае авторы больше рекомендуют нефротомию, чем нефрэктомия.

Гематурия почечного происхождения

Для определения причины персистирующей почечной гематурии может быть использована нефротомия. Вентральный цистотомический разрез делают так, чтобы можно было осмотреть устья мочеточников и провести катеризацию. Из каждого мочеточника собирают мочу и отправляют ее на микроскопическое исследование, чтобы определить, из какой почки наблюдается кровотечение. При билатеральной почечной гематурии берут биоптаты. При унилатеральной гематурии из почки нормального размера и формы проводят нефротомию, чтобы определить потенциально корректируемые причины гематурии (поражения сосудов, почечные камни, почечные паразиты, доброкачественные опухоли). После выявления и ликвидации источника кровотечения нефротомический разрез закрывают. С другой стороны, если другая почка функционирует нормально, выполняют нефрэктомия.

Литература

- Finco DR, Brown SA, Crowell WA, et al: Effects of aging and dietary protein intake on uninephrectomized geriatric dogs. *Am J Vet Res* 55:1282, 1994. *An experimental study evaluating the function of the remaining kidney for up to 2 years after nephrectomy.*

Gookin JL, Stone EA, Spaulding KA, Berry CR: Unilateral nephrectomy in dogs with renal disease: 30 cases (1985-1994). J Am Vet Med Assoc 208:2020, 1996. *A retrospective evaluation of indications for and complications, efficacy, and effects on renal function of unilateral nephrectomy in dogs with renal disease.*

Lirtzman RA, Gregory CR: Long-term renal and hematologic effects of uninephrectomy in healthy feline kidney donors. J Am Vet Med

Assoc 20:1044, 1995. *A comparison of renal function and health in cats that had been renal donors with cats in an age- and sex-matched comparison group.*

Stone EA, Barsanti JA, eds: Urologic surgery of the dog and cat. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992, p 161. *A detailed description, with illustrations of the surgical technique, for nephrectomy and nephrotomy; also includes preoperative and perioperative management of urolithiasis.*

Диагностика и лечение обструкции мочеточников

ЭЛИЗАБЕТ АРНОЛЬД СТОУН

ЭНДРЮ Э. КАЙЛС

Приобретенная обструкция мочеточников имеет множество причин, но чаще всего она является результатом миграции почечных конкрементов в мочеточник (таблица 1). Врожденная обструкция мочеточников встречается редко, хотя может наблюдаться при эктопии мочеточников. Обычно обструкция мочеточников бывает унилатеральной, если только ее источник не находится в мочевом пузыре. Снижение почечной функции в пораженной почке является распространенным последствием обструкции мочеточника. Инфекция мочевыводящих путей (ИМП) может предшествовать или следовать за обструкцией мочеточников, с ней трудно бороться, пока не выяснена ее основная причина. Риск ИМП увеличивают катетеризация и хирургическое удаление обструкции.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ

При острой обструкции могут быть боли, которые, как считается, вызваны растяжением почечной капсулы и собирательной системы почки. Степень болезненности коррелирует со скоростью растяжения, а не со степенью обструкции или растяжения. Острая обструкция вызывает сильные боли, в то время как обширный гидронефроз, связанный с постепенным растяжением, может быть асимптоматичным. Боли могут проявляться анорексией, беспокойством и желудочно-кишечными симптомами, которые устраняются после ликвидации обструкции. Симптомы уремии не появляются, пока не возникнет билатеральная обструкция, либо если у противоположной почки нарушена функция.

В анамнезе должны быть зафиксированы все предшествующие инфекции мочевыводящих путей, случаи конкрементов, хирургические операции и диета. Абдоминальная пальпация может выявить изменения в размере и форме почки. Для животных с обструкцией мочеточников не свойственны патологические результаты анализа мочи. Часто находят микрогематурию. Кристаллы в свежей моче могут помочь в определении типа конкрементов, однако кристаллы могут встречаться и у здоровых животных. При хронической обструкции развиваются нарушения концентрации мочи, что приводит к образованию пораженной поч-

кой мочи низкой плотности. При унилатеральной обструкции в мочевом пузыре находится моча практически нормальной концентрации, что свидетельствует об адекватной концентрирующей способности здоровой почки. Подобным образом сывороточные концентрации креатинина и азота мочевины крови также могут быть в пределах нормы.

Обычно конкременты в мочеточниках можно выявить посредством обычного рентгенологического исследования брюшной полости. При подозрении на обструкцию для установления гидронефроза и гидроуретера особенно помогает УЗИ-диагностика. Могут быть определены размеры почки, растяжение почечной лоханки и мочеточника, утончение почечной коры и конкременты внутри мочеточников. У кошек с помощью УЗИ очень трудно обнаружить отдельно каждый мочеточник, поскольку у них мочеточники располагаются близко друг к другу. Хотя по результатам УЗИ можно подозревать обструкцию, для ее подтверждения и локализации нужно использовать экскреторную урографию. Но, к сожалению, если у почки снижена клубочковая фильтрация, ее очень трудно визуализировать на экскреторной урограмме из-за плохой экскреции контрастного вещества. Также при полной обструкции почка не может экскретировать достаточно контрастного вещества для локализации обструкции. Только скинтиграфия, применяемая в крупных лечебных центрах, способна дать информацию об общей и индивидуальной почечной функции во время обструкции.

Таблица 1. Причины приобретенной обструкции мочеточника

Внутрипросветные
Конкременты в мочеточнике
Интрамуральные
Стриктура мочеточника
Опухоли мочеточника
Опухоли мочевого пузыря
Вне мочеточника
Случайное лигирование мочеточника во время овариогистерэктомии (ОГЭ)
Обширный забрюшинный фиброз
Наложение нерассасывающегося шовного материала, использованного при ОГЭ
Мигрирующие растительные остатки
Забрюшинные опухоли

ВОЗМОЖНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ

Частичная обструкция мочеточника приводит к снижению кровотока через почку, уменьшению скорости клубочковой фильтрации и неизбежным необратимым нарушениям в почке. Обструкция и инфицирование могут привести к постоянным нарушениям перистальтики мочеточника, что предрасполагает к везико-уретральному рефлюксу и повторной инфекции.

Количественное определение функционального повреждения почки при обструкции помогает ветеринарному врачу принять решение о сохранении или удалении пораженной почки и мочеточника. Но определение возможности восстановления функции почки является проблемой, поскольку степень дилатации не коррелирует со степенью нарушения функции. Вероятность восстановления почечной функции зависит от продолжительности и степени обструкции, а также от присутствия ИМП. При экспериментальных исследованиях, проведенных на собаках, было установлено, что 7 дней полной обструкции одного мочеточника привели к различным и постоянным снижениям кровотока через почки. И через 40 дней после унилатерального лигирования функция почки так и не восстановилась. Однако у людей отмечены случаи частичного восстановления функции почки через 69 дней после обструкции мочеточника. Степень восстановления почечной функции у собак и кошек с естественной обструкцией пока не установлена.

Последние данные о лечебных мероприятиях при образовании конкрементов в мочеточниках будут обсуждены в последующих разделах в качестве специфического примера обструкции мочеточников. Подробное рассмотрение обструкции мочеточников, вызванных при проведении хирургического вмешательства (операции на мочеточниках, овариогистерэктомию), приведено в работе *Kyles et al. (1998)*.

КОНКРЕМЕНТЫ В МОЧЕТОЧНИКАХ И ИХ ОБСТРУКЦИЯ

Хирургическое удаление конкрементов из мочеточников показано при частичной или полной обструкции, потому что в этих случаях неизбежно развитие гидронефроза и гидроуретера проксимально к конкременту, а также в случаях неподвижности конкремента, что определяется по рентгенологическому исследованию и при УЗИ. Небольшие конкременты могут проходить в мочевой пузырь, а при исследованиях, проведенных на собаках, было определено время прохождения небольших искусственных камней — от 1 до 24 часов. Несмотря на то, что можно достичь медикаментозного растворения некоторых типов почечных камней, камни в мочеточниках не могут растворяться в ненасыщенной моче. Другими факторами, которые влияют на принятие решения об удалении камней, являются инфекция, другие конкременты в мочевыводящих путях и степень почечной функции в пораженной почке. Хроническое поражение почек может усилить обструкцию мочеточника. Целью хирургического удаления камней является восстановление нормального тока мочи и улучшение или стабилизация почечной функции в пораженной почке. В восстановительный период после операции можно устранить болезненность в мочеточниках.

Несмотря на то, что после уретеронефрэктомии у животного с камнями в одном мочеточнике исчезают боль и

гематурия, эта операция необратимо ухудшает общую почечную функцию. Почечная функция теперь полностью зависит от оставшейся почки, в которой могут появиться камни или развиваться заболевание.

Камни в мочеточниках у кошек

У кошек часто встречаются камни в мочеточниках. В Университете Северной Каролины камни в мочеточниках кошек впервые обнаружили в августе 1993 года. С тех пор камни в мочеточниках были выявлены более чем у 15 кошек (*Kyles et al., 1998*). Все конкременты состояли из оксалата кальция. У кошек с конкрементами были неспецифические симптомы — потеря веса, сонливость, гематурия, поллакиурия, рецидивирующая ИМП или сочетание этих симптомов. Болезненность у этих кошек проявлялась в вокализации и беспокойстве.

В дополнение к уже описанным основным критериям решение о хирургическом удалении камней из мочеточника должно быть основано на имеющихся микрохирургических инструментах и опыте работе с ними, а также возможности использования увеличивающих луп, а лучше — операционных микроскопов. Просвет нормального мочеточника у кошек очень мал, он примерно соответствует диаметру шовного материала 2-0. Минимальное воспаление и отек могут вызвать острую обструкцию мочеточника. У собак для отвода мочи из мочеточника используют катетер, но у кошек мочеточник слишком мал для катетеризации.

В зависимости от локализации камней в мочеточнике используют различные процедуры (*Kyles et al., 1998; Stone, 1997*). При нахождении камней в средней и дистальной части мочеточника пораженная часть мочеточника иссекается, а более проксимальную здоровую часть имплантируют в мочевой пузырь (уретеронеоцистостомия). Для снижения натяжения мочеточника верхушку мочевого пузыря располагают более краниально (цистопексия), а почку и проксимальную часть мочеточника — более каудально (*renal descensus*). Метод уретеронеоцистостомии похож на методы трансплантации почек. Для мониторинга диуреза и декомпрессии мочевого пузыря устанавливают уретральный катетер.

Проксимальную часть мочеточника невозможно дотянуть до мочевого пузыря, поэтому если в ней находятся камни, то проведение уретеронеоцистостомии невозможно. При локализации камней в этом положении растяжение мочеточника распространяется от этого уровня проксимально в почечную лоханку. После удаления камней через уретротомический разрез растянутую проксимальную часть мочеточника можно катетеризировать нефростомическим катетером для дренирования мочи.

После операции кошка нуждается в интенсивной инфузионной терапии, мониторинге диуреза, а также нужно следить за проходимость нефростомического и уретрального катетера. Для оценки азотемии и анемии выполняют биохимический и общий анализы крови.

Существует множество диетических рекомендаций в отношении профилактики рецидивов оксалато-кальциевых конкрементов. После удаления камней каждые 3–4 месяца нужно делать рентгенографическое и ультразвуковое обследования кошки, чтобы не допустить рецидивов. Поскольку у большинства таких кошек отмечается поражение почек, рекомендуется проводить оценку почечной функции и соответствующее медикаментозное лечение.

Конкременты в мочеточниках у собак

Конкременты в мочеточниках у собак наиболее часто являются оксалатами кальция и струвитами. Подробное исследование конкрементов у собак не проводилось, но решение о хирургическом вмешательстве принимается аналогично тому, как в случае с кошками. Поскольку мочеиспускательный канал у собак (за исключением карликовых пород) имеет достаточно большие размеры для катетеризации, можно применять расширение уретры для дренирования мочи из участка уретротомии.

Литература

Curhan GC, Zeidel ML: Urinary Tract Obstruction. In: Brenner BM, ed: Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Saunders,

1996, p 1936. *This article presents a review of pathophysiology and management of urinary tract obstruction in humans, with a good summary of applicable experimental studies in animals.*

Kyles AE, Stone EA, Gookin JL, et al: Diagnosis and surgical management of obstructive ureteral calculi in cats: 11 cases (1993-1996). *J Am Vet Med Assoc* 213:1150, 1998. *This article discusses a clinical study of calcium oxalate ureteroliths in cats, including preoperative diagnostics, surgical procedure, and postoperative complications.*

Stone EA: Surgical management of urinary tract disease: Ureteral calculi in cats and urinary bladder neoplasia in dogs. *Suppl Compend Contin Educ Pract Vet* 19:62, 1997. *This is a review of the diagnosis and management of cats with ureteroliths.*

Stone EA, Barsanti JA: Urologic surgery of the dog and cat. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. *This article provides descriptions of pathophysiology, diagnostic methods, and surgical treatments, with extensive line drawings.*

Отведение мочи при помощи цистостомической трубки

Дон Р. Уолдрон

В норме моча из мочевого пузыря выходит через уретру, однако анатомические и неврологические заболевания могут вызвать нарушения этой функции. Обструкция мочевыводящих путей наблюдается и у собак, и у кошек и может быть вызвана камнями или слизистой пробкой уретры, неоплазией мочевого пузыря, уретры и предстательной железы и воспалительным заболеванием уретры. Травма мочевыводящих путей может вызвать частичный или полный разрыв уретры или мочевого пузыря, до окончательного восстановления функции которых требуется отведение мочи. Также отведение мочи необходимо для профилактики осложнений при заживлении уретры после хирургического восстановления. При стриктурах уретры как следствии заболевания и хирургических процедур тоже может потребоваться кратковременное отведение мочи.

Продолжительная и полная обструкция мочевыводящих путей вызывает серьезные метаболические изменения — азотемию, уремию и ацидоз. В большинстве случаев для ликвидации обструкции используют катетеризацию или цистоцентез или оба метода одновременно. Если катетеризация невозможна, то цистостомическая трубка позволит отвести мочу и стабилизировать состояние животного до проведения хирургической операции и медикаментозной терапии. Цистостомия с установкой трубки применяется и как кратковременная, и как долгосрочная процедура. Установить цистостомическую трубку можно посредством минилапаротомии или чрескожно, но хирургическая установка легче и более предсказуема. Для минилапаротомии необходимы специальные катетеры Фолея и Пеццера с расширением на конце, а для чрескожной установки — катетер Стамея. Уход за цистостомическим катетером легче, чем за уретральным.

МЕТОДИКА

При хирургической установке катетера животное подвешивают общей анестезии и укладывают в дорсальное по-

ложение. При уремии альтернативой будет назначение опиатов и местные блокады с лидокаином. У самок по срединной каудальной линии делают 2-сантиметровый разрез через кожу и брюшную стенку, а у самцов подобный разрез проводят латерально к препуцию. Находят и частично выделяют мочевой пузырь, а затем на его краиниально-вентральную стенку накладывают два постоянных шва. Между ними накладывают кисетный шов из нейлона или пропилен, посреди которого через пузырную стенку делают прокол. Второй прокол делают латерально к первому. Через второй прокол в пузырь вводят катетер Фолея или Пеццера 8F или 12F (или катетер с грибовидным расширением на конце). При использовании катетера Фолея его расширение наполняют солевым раствором, а кисетные швы затягивают, оставляя конец катетера в мочевом пузыре. Для цистопексии накладывают несколько узловых швов между мочевым пузырем и вентральной брюшной стенкой. Закрывают разрез брюшной стенки и кожи, а катетер соединяют с закрытой дренажной системой или инфузионным поршнем и трехходовым краном. Катетер можно привязать, пришить к коже или закрепить эластичным бинтом.

Чрескожная установка катетера Стамея 10 или 14 F также является методом установки цистостомического катетера (Botte, 1983; Bellah, 1990). Для этого нужна пальпация мочевого пузыря, следовательно, он должен быть полным. После местной анестезии делают разрез кожи поверх наполненного пузыря. Катетер вводят в кожный и абдоминальный разрез, а затем прокалывают им мочевой пузырь. Фиксация и уход за катетером такие же, как после хирургической установки катетера. Недостатком этого метода является трудность установки катетера Стамея из-за подвижности мочевого пузыря собак и кошек. Также продолжительный уход за полипропиленовым катетером с часто слипающимися краями намного труднее, чем за катетером Фолея.

УХОД ЗА КАТЕТЕРОМ

Вначале для минимизации выделения жидкости из области установки катетера накладывают повязку. После заживления через 3–5 дней катетер можно удерживать легким или трикотажным бинтом. Для предотвращения удаления катетера животным надевают защитный воротник, однако большинство животных спокойно переносят присутствие катетера. Если трубка не присоединена к закрытой системе или она предназначена для продолжительного использования, то мочевого пузыря нужно опорожнять при помощи шприца 3–4 раза в день.

Катетер удаляют на 5–7-й день путем сжатия расширения на катетере Фолея, с другой стороны, если после установки катетера выполняют диагностическую хирургическую операцию, цистопексию устраняют и закрывают мочевой пузырь. Для продолжительного использования больше подходит катетер с грибовидным расширением на конце, поскольку преждевременное повреждение расширения на катетере Фолея может привести к случайному выпадению катетера из мочевого пузыря (*Smith et al., 1995*).

Частым следствием установки цистостомической трубки является инфекция мочевыводящих путей. При установке постоянных трубок следует каждые 2–4 недели выполнять анализ мочи и бактериальное культивирование. Не рекомендуется профилактическое использование антибиотиков, потому что есть риск получения группы резистентных микроорганизмов.

Возможна установка катетера на очень продолжительное время. Исследования на 6 собаках с промежуточно-клеточными карциномами показали, что среднее время до гибели составило 106 дней (*Smith et al., 1995*). Автор устанавливал катетер собакам с той же болезнью на 6 месяцев.

ВЫВОДЫ

Установка цистостомической трубки является легким и эффективным методом отведения мочи как на короткое, так и на продолжительное время. Цистостомия с установкой трубки подходит для животных, которых невозможно катетеризировать через уретру из-за обструкции или травмы уретры с ее полным разрывом.

Цистостомия с установкой трубки после уретрального анастомоза является прекрасным способом отведения мочи в послеоперационный период, а легкость применения делает этот метод более предпочтительным, чем установка постоянного уретрального катетера.

Как паллиативная мера цистостомия с установкой трубки может быть использована для животных с обструкцией мочевыводящих путей, вызванной неоплазией или воспалением. Этот метод даст время для правильного лечения или поможет в качестве паллиативной меры, если владелец отказывается от агрессивного хирургического лечения.

Литература

- Bellah JR: Problems of the urethra, surgical approaches. In: Bradley RL, ed. *Problems in Veterinary Medicine*. Philadelphia: JB Lippincott, 1990, pp 17-35. *A review of treatment options for clinical disease of the urethra.*
- Botte RJ: Percutaneous prepubic urinary drainage in normal cats. *Vet Surg* 12:202, 1983. *An experimental study detailing placement of Stamey urinary catheters in six cats.*
- Smith JD, Stone EA, Gilson SD: Placement of a permanent cystostomy catheter to relieve urine outflow obstruction in dogs with transitional cell carcinoma. *J Am Vet Med Assoc* 206:496, 1995. *Original clinical study describing the results of urinary diversion via tube cystostomy in animals with transitional cell carcinoma of the urinary bladder or urethra.*

Уролиты аммония урата у собак с портосистемными шунтами

ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

ЛАРРИ М. КОРНЕЛИУС

КАРЛ А. ОСБОРН

Портосистемные шунты (ПСШ) представляют собой прямую сосудистую связь воротной вены с системной циркуляцией, так что вещества с воротной кровью направляются из кишечного тракта в обход печени без печеночного метаболизма. У собак с ПСШ очень высока вероятность развития уролитов урата аммония. Эти уролиты встречаются как у кобелей, так и у сук, и обычно, но не всегда, диагностируются у животных старше 3 лет. Предрасположенность собак с ПСШ к уратному уролитиазу связана с сопутствующей гиперурикемией, гипераммониемией, гиперурикурией и гипераммониемией.

Однако не у всех собак с ПСШ встречаются уролиты урата аммония.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Мочевая кислота является одним из нескольких продуктов разложения пурина. У большинства собак она конвертируется печеночной уреазой в аллантаин (*Bartges et al., 1992*). Однако при ПСШ мочевая кислота, образованная в результате метаболизма пурина, практически не проходит через печень. Следовательно, она не полностью конвертируется в аллантаин, что приводит к пато-

логическому повышению сывороточной концентрации мочевой кислоты. При обследовании 15 собак с ПСШ в учебном госпитале при Миннесотском университете была определена сывороточная концентрация мочевой кислоты – 1,2–4 мг/дл, у здоровых собак эта концентрация составляет 0,2–0,4 мг/дл (*Lulich et al., 1995*). Мочевая кислота свободно фильтруется клубочками, реабсорбируется в проксимальных канальцах и секретируется в канальцевый просвет дистальных проксимальных нефронов. Таким образом, концентрация мочевой кислоты в моче частично определяется ее концентрацией в сывотке. Из-за портосистемного шунтирования крови повышается концентрация мочевой кислоты в сывотке, и, соответственно, в моче. Уролиты, которые образуются при ПСШ, обычно состоят из уратов аммония. Ураты аммония образуются, потому что моча становится перенасыщенной аммиаком и мочевой кислотой вследствие отведения крови из воротной системы непосредственно в системную циркуляцию.

Аммиак вырабатывают, главным образом, колонии бактерий, и он абсорбируется в воротную циркуляцию. У здоровых животных аммиак попадает в печень, а там преобразуется в мочевины. У собак с ПСШ малое количество аммиака конвертируется в мочевины, поэтому возрастает его концентрация в системном кровообращении. Повышенная концентрация циркулирующего аммиака приводит к повышенной экскреции аммиака с мочой. Результатом обхода воротной крови печеночного метаболизма является подъем системной концентрации мочевой кислоты и аммиака, которые выделяются с мочой. Если насыщение мочи аммиаком и мочевой кислотой превышает растворимость уратов аммония, они выпадают в осадок. Преципитация в условиях перенасыщенной мочи приводит к образованию уролитов урата аммония.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Уратные уролиты при ПСШ обычно образуются в мочевом пузыре, следовательно, у заболевших животных будут развиваться симптомы заболевания мочевыводящих путей – гематурия, дизурия, поллакиурия и нарушение мочеиспускания. При обструкции уретры наблюдаются симптомы анурии и постренальной азотемии. У некоторых собак с камнями в мочевом пузыре нет симптомов заболевания мочевыводящих путей. Несмотря на то, что уролиты урата аммония могут формироваться и в почечной лоханке, там их находят очень редко. У собак с ПСШ могут быть симптомы гепатоэнцефалопатии – тремор, слюнотечение, судороги, кровотечения и замедленный рост.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторные анализы

У собак с ПСШ часто находят кристаллуррию с уратами аммония (рис. 1), которая является показателем возможного образования конкрементов. Удельный вес мочи может быть низким из-за пониженной концентрации мочи в мозговом веществе почек. Другим распространенным нарушением у собак с ПСШ является микроцитарная анемия. Биохимические анализы сывотки крови у собак с ПСШ, как правило, в норме, за исключением низкой концентрации азота мочевины крови, вызванной недостаточным преобразованием аммиака в мочевины.

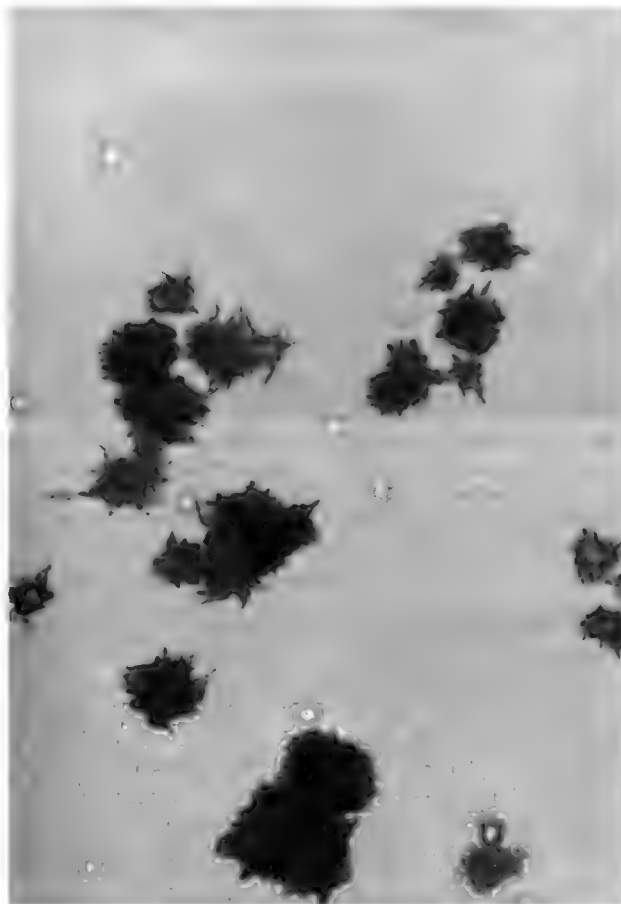


Рис. 1. Микрофотография мочевого осадка у 6-летнего кобеля червигшнауцера. Мочевой осадок содержит кристаллы урата аммония (неокрашенный, увеличение $\times 100$)

Иногда наблюдается повышение активности щелочной фосфатазы и аланинаминотрансферазы, а концентрация альбуминов и глюкозы может быть низкой. Сывороточная концентрация мочевой кислоты будет повышена, однако эти значения следует интерпретировать осторожно из-за ненадежности спектрофотометрических методов анализа мочевой кислоты (*Felice et al., 1990*). У собак с ПСШ результаты тестов на определение функции печени будут заключаться в повышении сывороточной концентрации желчных кислот до кормления и после него, в повышении концентрации аммиака в крови и плазме до и после введения хлорида аммония и повышении задержки бромсульфалеина.

Рентгенографические исследования

Уролиты урата аммония могут быть рентгенопрозрачными, поэтому иногда их невозможно идентифицировать на обычных рентгеновских снимках. Однако при рентгенографии брюшной полости можно увидеть уменьшение величины печени из-за ее атрофии, которая стала результатом портосистемного шунтирования крови. Иногда при ПСШ наблюдается реномегалия, ее значение неясно. Уролиты урата аммония в мочевом пузыре можно увидеть при двойной контрастной цистографии (рис. 2) или при УЗИ. Если уролиты присутствуют в уретре, тогда необходима контрастная уретрография для определения

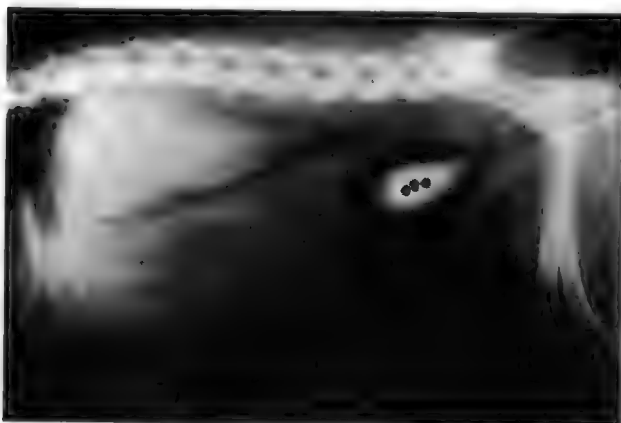


Рис. 2. Двойная контрастная цистограмма 2-летнего кобеля лхасского алпо с ПСШ. Показаны три рентгенопрозрачных конкремента и уменьшение величины печени. При анализе конкрементов, удаленных хирургическим путем, было выявлено, что они на 100% состояли из уратов аммония

их размера, количества и локализации. При оценке мочевыводящих путей двойная контрастная цистография и ретроградная контрастная уретрография имеют ряд преимуществ перед УЗИ брюшной полости. На контрастных снимках видны и мочевого пузыря, и уретра, а при ультразвуковом сканировании – только мочевого пузыря. Количество и размер камней могут быть также определены при контрастной цистографии. Главным недостатком контрастной рентгенографии мочевыводящих путей является ее инвазивность, поскольку для проведения этого исследования требуется седация или общая анестезия. Состояние почек можно оценить с точки зрения присутствия конкрементов в почечной лоханке, однако экскреторная урография является более надежным способом обследования почек и мочеточников.

ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на то, что у собак без ПСШ возможно медикаментозное растворение уrolитов урата аммония при помощи щелочной диеты с низким содержанием пурина в комбинации с аллопуринолом, медикаментозная терапия не будет эффективна для растворения конкрементов у собак с ПСШ. Эффективность аллопуринола может изменяться у этих животных из-за биотрансформации препарата с коротким периодом полувыведения в оксипуринол с длинным периодом полувыведения (Bartges *et al.*, 1997). Также медикаментозное растворение может быть неэффективным, если уrolиты содержат и другие минералы помимо уратов аммония. К тому же при назначении аллопуринола может образовываться ксантин, который будет мешать растворению.

Уратные уроцистолиты, которые обычно бывают мелкими, круглыми и гладкими, можно удалить из мочевого пузыря при помощи урогидропульсии во время мочеиспускания. Однако успех этой процедуры зависит от размера уrolитов, диаметр которых должен быть меньше, чем самая узкая часть уретры. Следовательно, собакам с ПСШ нельзя проводить подобное удаление конкрементов.

Поскольку медикаментозное растворение неэффективно, клинически активные конкременты нужно уда-

лять хирургическим путем. По возможности конкременты следует удалять во время хирургической коррекции ПСШ. Если конкременты не удалены в этот момент, то гипотетически можно предположить, что при отсутствии гиперурикурии и снижении концентрации аммиака в моче после хирургической коррекции ПСШ конкременты могут раствориться сами, поскольку состоят из уратов аммония. Для подтверждения или опровержения этой гипотезы нужны новые исследования. Также использование щелочной диеты с низким содержанием пурина может предотвратить рост уже имеющихся конкрементов или способствовать их растворению после лигирования ПСШ.

ПРОФИЛАКТИКА

После лигирования ПСШ ураты аммония прекращают выпадать в осадок, если через печень пойдет нормальный кровоток. Однако для животных, которым невозможно провести лигирование ПСШ, или при частичном лигировании ПСШ есть риск образования уrolитов урата аммония. Для этих животных нужен постоянный контроль за составом мочи, чтобы не допустить выпадения кристаллов урата аммония. При кристаллурии нужно провести дополнительные профилактические меры. Мониторинг концентрации аммиака в плазме крови после кормления позволяет выявить ее повышение, несмотря на отсутствие клинических симптомов. Измерение сывороточной концентрации мочевой кислоты также выявляет ее повышение. Следовательно, концентрация аммиака и мочевой кислоты в моче этих животных также будет повышена, что увеличивает риск образования уrolитов урата аммония. При исследовании в Миннесотском университете 4 собак с неоперабельными ПСШ применяли подщелачивающую диету с низким содержанием пурина (Prescription Diet Canine u/d, Hill's Pet Product, Topeka KS), что привело к снижению насыщенности мочи уратами аммония до уровня ниже их precipitation. Кроме того, исчезли симптомы гепатоэнцефалопатии. Эти собаки прожили 3 года, в течение которых не было рецидивов образования уrolитов урата аммония. Если необходимы профилактические меры, следует применять низкобелковую подщелачивающую диету. Использование аллопуринола не рекомендуют для собак с ПСШ.

Литература

- Bartges JW, Osborne CA, Felice LJ: Canine acquired xanthine urolithiasis. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current Veterinary Therapy XI. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 901. *This is a review of urolithiasis composed of purine metabolites.*
- Bartges JW, Osborne CA, Felice LJ, et al: Bioavailability and pharmacokinetics of intravenously and orally administered allopurinol in healthy beagles. Am J Vet Res 58:504, 1997. *This is a prospective study evaluating the metabolism of allopurinol in healthy dogs.*
- Felice LJ, Dombrowskis D, Lafond E, et al: Determination of uric acid in canine serum and urine by high-performance liquid chromatography. Vet Clin Pathol 19:86, 1990. *This study demonstrated that conventional methods of uric acid analysis in plasma and urine samples from dogs are unreliable.*
- Lulich JP, Osborne CA, Bartges JW, et al: Canine lower urinary tract disorders. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed., vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1833. *This volume reviews etiopathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention of urolithiasis in dogs.*

Сложные уролиты: лечение и профилактика

Джоди П. Лулич
Карл А. Осборн

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПРИЧИНЫ

Большинство уролитов у собак состоят из основного минерального вещества (на 70%) и меньшего количества других минералов. Если в состав уролита входит меньше 70% одного минерального вещества и два или более веществ смешаны друг с другом, то такие конкременты называют смешанными. Иногда минеральные составляющие уролита отделены четкими границами или лежат послойно, что видно на рентгеновских снимках (рис. 1) или при разрезании конкремента. Если сердцевина или центр конкремента состоит на 70% из минерального вещества одного типа, который покрыт внешним слоем из минерального вещества другого типа, то такие конкременты называют сложными.

Сложные конкременты составили примерно 6,5% от 64 000 конкрементов собак, которые были удалены в Миннесотском центре за период 1981–1996 годов. Сложные конкременты образуются благодаря тому, что факторы, способствующие преципитации одного минерального вещества, сменяются факторами, способствующими преципитации второго минерального вещества. Например, антибиотики и подкислители мочи используют для лечения уролитов, состоящих из магний-аммоний-фосфатов (МАФ). Антибиотики уничтожают или подавляют бактериальную уреазу, снижая преципитацию МАФ. Однако ацидурия, вызванная подкислителями мочи, может усилить гиперкальциурию, что приводит к образованию внешнего слоя конкрементов из оксалатов или фосфатов кальция. Подобным образом при эмпирическом назначении сульфаниламидов при инфекции мочевыводящих путей мы наблюдали образование внешнего слоя из сульфадиазина на уролитах, состоящих из различных минеральных веществ (оксалатов кальция, уратов аммония).

Некоторые типы минеральных веществ могут стать основой для отложения других минералов. Это явление объясняет, почему у некоторых оксалато-кальциевых уролитов центральная часть состоит из оксида кремния, и наоборот. Присутствие конкрементов любого типа предрасполагает организм животного к инфекции мочевыводящих путей. При персистирующей инфекции мочевыводящих путей микроорганизмами, продуцирующими уреазу, повышается риск образования на метаболитических уролитах (оксалато-кальциевых, фосфато-кальциевых, уратных) верхнего слоя из МАФ.

ОБЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРАВИЛА

Растворение и удаление сложных уролитов

Из-за варибельности факторов риска, предрасполагающих к образованию сложных конкрементов, разработка эффективного медикаментозного протокола представляет серьезную проблему. Один путь – разработать протокол, направленный на растворение вначале внешнего слоя. Обычные рентгеновские снимки помогают осуществить мониторинг за эффективностью растворения внеш-

него слоя. Когда по снимкам станет ясно, что внешний слой с другой рентгенопрозрачностью исчез и уменьшения размера конкремента больше не наблюдается, медикаментозную терапию переориентируют на растворение другого типа минеральных веществ, составляющих внутренний слой.

В некоторых случаях мы уменьшали размер конкрементов путем растворения их внешнего слоя, а потом удаляли их с помощью урогидропропульсии при мочеиспускании. Сложные конкременты с симптоматикой, которые можно растворить, тем не менее, следует удалять хирургическим путем. Для некоторых животных с бессимптомными конкрементами мы выбирали стратегию выжидательного наблюдения.

Профилактика рецидивов образования сложных уролитов

Какие шаги следует предпринять после удаления сложных уролитов? При отсутствии других клинических противопоказаний мы рекомендуем профилактические протоколы, направленные на минимизацию рецидивов осаждения минеральных веществ, составляющих ядро уролита, а не внешние слои. Это основано на концепции гетерогенного ядрообразования. При отсутствии твердого ядра в просвете (гомогенное ядрообразование) требуется большая концентрация литогенных минералов, чем при уже имеющихся ядрах (шовный материал, катетеры и даже конкременты других минеральных типов). Рассматривая сложные уролиты, логично предположить, что начальное ядро из одного минерального типа, сформированное при гомогенном ядрообразовании, способствует образованию внешнего слоя из другого минерального вещества при гетерогенном ядрообразовании.



Рис. 1. Латеральный рентгеновский снимок 5-летней суки йоркширского терьера со сложным конкрементом. Сердцевина конкремента на 100% состоит из моногидрата оксалата кальция, а внешний слой на 95% состоит из фосфата кальция

Таблица 1. Распределение по минеральным типам 726 сложных уролитов у собак

Минералы ядра	Минеральный состав внешнего слоя								
	Магниево-аммонийный фосфат	Кальция оксалат	Оксид кремния	Кальция фосфат	Кислый урат аммония	Ньюберит	Ксантин	Цистин	Серные метаболиты
Магний-аммоний-фосфат (n = 320)	—	35	10	229	17	3	0	0	1
Кальция оксалат (n = 297)	259	—	11	12	6	0	2	1	0
Оксид кремния (n = 34)	4	28	—	0	2	0	0	0	0
Кальция фосфат (n = 23)	14	9	0	—	0	0	0	0	0
Кислый урат аммония (n = 14)	13	0	0	0	—	0	0	0	0
Смешанные (n = 38)	35	0	0	1	1	0	1	0	0
Общее количество	325	72	21	242	26	3	3	1	1

Следовательно, минимизация преципитации минеральных веществ, чаще всего образующих ядро уролитов, исключает гетерогенное ядрообразование и минимизирует осаждение минеральных веществ внешнего слоя.

Поскольку повышенная концентрация минеральных веществ в моче предрасполагает к образованию конкрементов, то повышенное употребление воды логически приведет к уменьшению концентрации мочи и минимизации образования уролитов любых минеральных типов. Большой объем жидкости также будет снижать концентрацию литогенных минералов благодаря частому мочеотделению и выведению кристаллов из организма. Для минимизации образования концентрированной мочи мы рекомендуем кормить животных жидким консервированным кормом. С другой стороны, в сухой корм можно добавлять воду с целью получения мочи с удельным весом меньше 1,020. Несмотря на то, что отдельные диуретики могут иметь значение в лечении некоторых видов уролитиаза, в основном мы избегаем их применения из-за побочных эффектов (дегидратации, гипокалиемии, гиперкальциемии и повышенного выведения с мочой некоторых минеральных веществ). Подобным образом добавление в пищу поваренной соли увеличивает полидипсию и полиурию, что способствует развитию гиперкальциемии. В уролитах часто находят некоторое количество кальция.

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ

Сложные уролиты с сердцевинкой из МАФ

У подавляющего большинства уролитов, идентифицированных в Миннесотском центре за 1996 год, ядро состояло из МАФ (таблица 1). Что типично для сложных МАФ-уролитов, индуцированных инфекцией, они чаще всего встречаются у сук (88%). Другими минеральными типами, окружающими МАФ-ядро, являются ураты аммония (5%), оксид кремния (3%) и ньюбериты (1%). У одного уролита внешний слой состоял из сульфадиазинового метаболита. Это животное с инфекцией мочевыводящих путей лечили сульфадиазином.

Минеральное вещество, образующее внешний слой над ядром из МАФ у подавляющего числа уролитов, является фосфатом кальция (как правило, это карбонатный апатит) (72%). В этом нет ничего удивительного, потому что присутствие МАФ и фосфата кальция является основным фактором риска. Например, растворимость обеих солей снижается в щелочной моче. Также увеличение концентрации фосфатов в моче увеличивает риск выпадения

двух минеральных веществ. Преципитация МАФ и фосфата кальция усиливается микроорганизмами, гидролизующими уреазу в аммиак и карбонат, аммиак является составной частью МАФ-уролитов, а фосфат – фосфатно-кальциевых конкрементов. Остается непонятным, почему эти минеральные вещества могут как образовывать отдельные слои в сложных уролитах, так и смешиваться по всему объему в смешанных конкрементах.

К счастью, последние разработки по профилактике рецидивов МАФ также направлены и на предотвращение образования фосфатно-кальциевых конкрементов. Лечение или контроль инфекции мочевыводящих путей соответствующими микроорганизмами, продуцирующими уреазу, с помощью антибиотиков является основным профилактическим правилом. Уменьшение содержания белка в корме также будет снижать концентрацию мочевины в моче и соответственно количество аммиака, который будут производить микроорганизмы при помощи уреазы. Снижение белка в корме также будет уменьшать количество мочевины в мозговом веществе почек и усиливать полиурию. Что можно сказать о кормах, подкисляющих мочу? С одной стороны, подкисление мочи сокращает количество фосфатных ионов, способных образовывать МАФ и фосфат кальция. С другой стороны, постоянное подкисление мочи усиливает выведение кальция из организма и увеличивает риск образования кальциевых уролитов. Попытки подкисления мочи собакам с МАФ уролитами могут быть одним фактором, объясняющим, почему 11% конкрементов с МАФ-ядром были покрыты оксалатом кальция (см. далее о сложных конкрементах с оксалато-кальциевым ядром).

Сложные уролиты с оксалато-кальциевым ядром

У 41% сложных конкрементов ядро состоит из моногидрата оксалата кальция, дигидрата оксалата кальция или обоих. В отличие от уролитов, полностью состоящих из оксалата кальция и чаще встречающихся у кобелей, большая часть с ядром из оксалата кальция и внешним слоем из МАФ наблюдается у сук (87%). Парадокс лечения пациентов с МАФ и оксалато-кальциевыми конкрементами состоит в том, что при минимизации риска образования МАФ-конкрементов (подкисление мочи, магний и фосфор) увеличивается риск образования оксалато-кальциевых конкрементов. В такой ситуации мы рекомендуем сделать упор на минимизации рецидивов оксалато-кальциевых уролитов (Lulich et al., 1992), потому что такие конкременты не поддаются ме-

дикаментозному растворению. В противоположность этому МАФ-уролиты, которые формируются после инфекции уреазпродуцирующими бактериями, легко поддаются медикаментозному растворению. Для животных с уролитами из МАФ и оксалата кальция логично предположить, что первоначальное образование оксалато-кальциевых конкрементов предрасполагает к инфекционным МАФ-конкрементам. Следовательно, профилактика должна включать предотвращение инфекции мочевыводящих путей.

У 12 собак ядро из оксалатов кальция было окружено фосфатом кальция. Мы предположили, что экскреция избытка кальция является основным нарушением у этих собак. Поскольку при лечении оксалато-кальциевого уролитиаза акцент делается на контроль за экскрецией кальция, при лечении этих собак мы использовали те же принципы, что и для лечения собак с полностью оксалато-кальциевыми уролитами. Некоторые уролиты состояли из оксалато-кальциевого ядра и коры из уратных солей. Диета с умеренно сниженным количеством белка, которая способствует образованию щелочной мочи, часто рекомендуется при оксалато-кальциевом уролитиазе (Prescription Diet u/d), также ее рекомендуют для профилактики уратного уролитиаза. Следовательно, оксалато-кальциевый и уратный уролитиаз можно лечить одновременно без каких-либо неблагоприятных последствий.

Образование ксантиновой оболочки вокруг оксалато-кальциевого ядра у двух собак, возможно, было ятрогенным, поскольку обоим собакам был назначен аллопуринол. Ксантин чаще всего образуется при назначении аллопуринола без снижения количества предшественников пурина.

Сложные уролиты с ядром из окиси кремния

Сложные конкременты с ядром из окиси кремния чаще всего находят у кобелей. Наиболее распространенным минеральным веществом, связанным с окисью кремния, является оксалат кальция (82%). Возможно, наиболее распространенной связью этих двух минеральных веществ является корма на основе растительных компонентов, в которой содержится больше окиси кремния и оксалатов, чем в кормах на основе животных компонентов. Одно минеральное вещество также может служить ядром для отложения другого.

Исследователями был разработан протокол для минимизации рецидивов уролитов из окиси кремния (Osborn et al., 1995). Поскольку диеты, содержащие значительное количество зернового глютенa, соевой или рисовой муки, способствуют образованию кремниевых уролитов и содержат повышенное количество оксалатов, мы рекомендуем отказаться от подобных диет. При образовании уролитов с кремниевым ядром, окруженным оксалатами кальция или уратами, стратегии, направленные на профилактику оксалато-кальциевого внешнего слоя и кремниевого ядра, будут сходны. При образовании внешнего слоя из МАФ нужно устранять инфекцию мочевыводящих путей.

Сложные уролиты с фосфато-кальциевым ядром

В наших исследованиях мы столкнулись со сложными конкрементами, состоящими из фосфато-кальциевого ядра, окруженного внешним слоем из МАФ и оксалатов

кальция. С этими конкрементами мы боролись так же, как и со сложными конкрементами, состоящими из МАФ или оксалато-кальциевого ядра с внешним слоем из фосфата кальция.

Сложные уролиты с уратным ядром

Около 2% сложных конкрементов имели уратное ядро, все были покрыты МАФ, кроме одного, покрытого смесью минералов, включающей МАФ. Логично предположить, что первоначальный уратный уролит будет предрасполагать к инфекции уреаз-продуцирующими бактериями, которые способствуют образованию МАФ. Также в протокол для профилактики уратного уролитиаза должен быть включен контроль инфекции мочевыводящих путей.

В наших исследованиях 1996 года не было обнаружено уролитов с уратным ядром и внешним слоем из ксантина. Однако мы наблюдали подобные уролиты в прошлом. Преципитация ксантина в основном наблюдается после назначения аллопуринола для лечения уратного уролитиаза (Bartges et al., 1992). К сожалению, когда концентрация мочевой кислоты в моче снижается под действием аллопуринола, то увеличивается концентрация ксантина. Гиперксантинурия развивается, потому что аллопуринол минимизирует преобразование ксантина в мочевую кислоту. Степень ксантинурии повышается в соответствии с количеством пуринов в диете, частотой назначения и дозировкой аллопуринола.

Для растворения сложных уролитов с уратным ядром и ксантиновым внешним слоем нужно прекратить применение аллопуринола и назначить диету с низким содержанием пуринов. Из нашего опыта растворения внешнего ксантинового слоя, обусловленного препаратами, можно сказать, что достаточно одной диеты (Prescription Diet u/d). Через 8 недель диетотерапии можно вновь назначить аллопуринол для растворения уратного ядра.

Для профилактики рецидивов уролитов урата аммония мы вначале назначали диету, не давая ингибиторы ксантиновой оксидазы (то есть аллопуринол). Если ингибиторы ксантиновой оксидазы все же требовались, то назначали их в низких дозах на короткое время. Мы предположили, что лечение аллопуринолом возможно при точном выделении с мочой 300 мг мочевой кислоты, тогда мочевая кислота и ксантин будут находиться в растворенном состоянии (Ling et al., 1991). Если суточная экскреция мочевой кислоты превышает 300 мг, то дозу аллопуринола нужно повысить, чтобы не допустить преципитации уратных солей. При суточной экскреции мочевой кислоты меньше 300 мг дозу аллопуринола необходимо снизить для предотвращения преципитации ксантина.

МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

При лечении сложного уролитиаза часто необходимо совмещать несколько независимых терапевтических направлений. Следовательно, требуется постоянный мониторинг эффективности и безопасности лечения. Нужно контролировать все факторы риска образования конкрементов, а именно снижать концентрацию мочи (удельный вес) и исключать кристаллургию. Для определения эффективности терапии мы рекомендуем проводить исследование мочи каждые 2–4 недели.

Поскольку диета и лекарственная терапия не исключают всех факторов риска, не следует ожидать полного прекращения рецидивов. Из нашего опыта можем сказать, что терапия полностью исключала рецидивы у одних собак и замедляла их появление у других. Но факт рецидивов вовсе не означает, что нужно хирургическое вмешательство. Для исключения хирургического вмешательства нельзя допускать увеличения уролитов до размеров, превышающих диаметр уретрального просвета. Небольшие уролиты в мочевом пузыре быстро и эффективно выводят методом урогидропропульсии при мочеиспускании. Поэтому мы рекомендуем рентгенографическое обследование даже бессимптомных животных каждые 3–6 месяцев. Если животное начинают обследовать только после появления клинических симптомов, к этому времени уролиты могут быть уже слишком большими, чтобы пройти через уретру.

Предписанные повторные обследования животных способствуют согласию владельцев на долгосрочную профилактическую терапию.

Литература

- Bartges JW, Osborne CA, Felice LJ: Canine xanthine uroliths: Risk factor management. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 900-905. *Therapy to prevent urate and xanthine urolith recurrence is described.*
- Ling GV, Ruby AL, Harrold DR, et al: Xanthine-containing urinary calculi in dogs given allopurinol. *J Vet Med Assoc* 198;1935, 1991. *Clinical cases of canine xanthine uroliths are described.*
- Lulich JP, Osborne CA, Smith CL: Canine calcium oxalate urolithiasis: Risk factor management. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI: Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 892-899. *Therapy to prevent calcium oxalate urolith recurrence is described.*
- Osborne CA, Lulich JP, Bartges JW, et al: Canine and feline urolithiasis: Relationship of etiopathogenesis to treatment and prevention. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, pp 798-888. *Therapy to prevent silica urolith recurrence is described.*

Инфекция мочевыводящих путей у собак, связанная с эндокринными нарушениями

С. ДРЮ ФОРРЕСТЕР

ГРЕГОРИ К. ТРОЙ

Заболеваемость инфекцией мочевыводящих путей (ИМП) у собак с сахарным диабетом (СД) и гиперандрокортицизмом (ГАК) намного выше, чем у других собак. Только 15% собак без эндокринных нарушений болеют ИМП по сравнению с 40–50% собак с СД и ГАК. Заболеваемость собак, которым постоянно назначают глюкокортикоиды, составляет также 50%.

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Здоровым животным очень трудно заболеть ИМП из-за нормальной работы защитных механизмов мочевыводящих путей. За исключением дистальной части уретры мочевыводящие пути здоровых собак остаются стерильными. Микроорганизмы, населяющие нижнюю часть половых путей и дистальную часть уретры, предотвращают ИМП, подавляя прикрепление и рост болезнетворных бактерий. Частое и полное мочеиспускание физическим путем удаляет бактерии из мочевыводящих путей. Анатомическими факторами, которые вызывают одностороннее движение мочи и предотвращают проникновение ИМП, являются перистальтика мочеточников, пузырно-мочеточниковые клапаны, секрет предстательной железы, свойства поверхности уротелия, длина уретры, уретральная перистальтика и сжатие уретрального сфинктера. Свойства слизистой оболочки, вырабатывающей антитела и обладающей собственными антибактериальными

свойствами, и поверхностный слой гликозаминогликанов также предотвращают размножение бактерий в мочевыводящих путях. Моча обладает собственными антибактериальными свойствами — очень кислый или щелочной показатель pH мочи, гиперосмоляльность и высокая концентрация мочевины. И, наконец, системный гуморальный и клеточный иммунитет также защищает здоровых животных от ИМП.

Большинство ИМП является результатом попадания бактерий из дистальной части мочеполовых путей и их закрепления в уретре или в мочевом пузыре, а возможно, также в мочеточниках и почках. Бактерии, вызывающие ИМП, те же, что и заселяют дистальную часть мочеполовых путей и промежность у здоровых собак. Любые нарушения, которые вмешиваются в нормальную работу защитных механизмов и вызывают дисфункцию мочевыводящих путей (образование мочи с низкой плотностью или присутствие конкрементов), предрасполагают животное к ИМП. Суки чаще болеют ИМП — возможно, из-за того, что их уретра короче и у них отсутствует секрет предстательной железы.

Судя по всему, собак с СД и ГАК к ИМП предрасполагает несколько механизмов. Оба эндокринных нарушения вызывают полиурию и снижение осмоляльности мочи, что может повышать вероятность ИМП. Избыточное образование кортизола у собак с ГАК может вызывать иммуносупрессию или снижение нормальной воспали-

Таблица 1. Антибиотики для лечения инфекции мочевыводящих путей у собак с гиперандренокортицизмом и свхвр-ным диабетом, или обоими заболеваниями. Информация основана на минимальной ингибирующей концентрации

Микроорганизм	Рекомендуемые препараты	Альтернативные препараты
<i>Escherichia coli</i>	Энрофлоксацин или норфлоксацин Триметоприм-сульфа Амоксициллин-клавулановая кислота	Нитрофурантоин Хлорамфеникол
виды <i>Klebsiella</i>	Энрофлоксацин или норфлоксацин Триметоприм-сульфа Цефалексин или цефадроксил	Амоксициллин-клавулановая кислота
виды <i>Streptococcus</i>	Ампициллин или амоксициллин Амоксициллин-клавулановая кислота Эритромицин	Цефалексин или цефадроксил Хлорамфеникол
виды <i>Staphylococcus</i>	Ампициллин или амоксициллин Цефалексин или цефадроксил Эритромицин	Триметоприм-сульфа Хлорамфеникол
виды <i>Enterobacter</i> виды <i>Enterococcus</i>	Энрофлоксацин или норфлоксацин Энрофлоксацин или норфлоксацин Триметоприм-сульфа	Триметоприм-сульфа Хлорамфеникол Тетрациклин
виды <i>Proteus</i>	Ампициллин или амоксициллин Энрофлоксацин или норфлоксацин	Амоксициллин-клавулановая кислота Цефалексин или цефадроксил

тельной реакции на инфекцию. Также собаки со спонтан-ным ГАК, которых долго лечили преднизолом, часто бо-леют ИМП. Глюкозурия при СД может вызывать дис-функцию нейтрофилов, что по сути предрасполагает к инфекциям, в том числе и мочевыводящих путей.

ИМП у собак с СД и ГАК вызывают те же микроорга-низмы, что и у здоровых собак. *Escherichia coli* выделена у 65% собак, другие выделенные микроорганизмы – виды *Klebsiella* (15%), виды *Streptococcus* (7%), виды *Enterobacter* (7%), виды *Staphylococcus* (7%), виды *Enterococcus* (7%) и виды *Proteus* (7%). Примерно 80% собак с ИМП, СД и ГАК инфицированы одним микроорганизмом, а 20% – двумя и более микроорганизмами.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Большинство собак с ИМП, СД или ГАК – старые жи-вотные, средний возраст которых 9 лет. Цвергшнауцеры, кокер спаниели и пудели предрасположены к ИМП, а зо-лотистые ретриверы, лабрадор ретриверы и метисы обла-дают меньшей предрасположенностью к ИМП.

Клиническими симптомами ИМП являются странгу-рия, дизурия, гематурия и поллакиурия, они наблюдаются менее чем у 10% собак с СД и ГАК. Возможно, это свя-зано с противовоспалительным действием избытка кор-тизола у собак с ГАК. Это объясняется и тем, что вла-дельцы чаще замечают полиурию, которая распростране-на у собак с СД и ГАК. Отсутствие странгурии, дизурии и поллакиурии у собак с СД и ГАК является показателем инфекции почек и мочеточников, которая может и не да-вать симптомов инфекции мочевыводящих путей. Ре-зультаты общего осмотра типичны для собак с СД и ГАК – катаракта, кожные поражения (пиодермия, ис-тончение кожи, алопеция, кальциноз кожи), гепатомега-лия и увеличение брюшной полости.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Результаты обычных лабораторных анализов характер-ны для СД и ГАК – стрессовая лейкограмма, гиперглике-мия, повышенная активность печеночных ферментов, ги-перхолестеринемия и глюкозурия. Удельный вес мочи различен, но у большинства собак меньше 1,020. Показа-тель pH мочи в норме – 6–7. Протеинурия наблюдается у двух третей собак с СД и ГАК, вне зависимости, есть у

них ИМП или нет. Анализ мочевого осадка выявляет ге-матурию у 45%, пиурию у 60% и бактериурию у 65% со-бак с ИМП, СД и ГАК. Следовательно, даже при хоро-ших результатах анализа мочевого осадка нельзя исклю-чать ИМП.

Ввиду заболеваемости ИМП собак с СД и ГАК и от-сутствия у них симптомов посев мочи нужно делать в любом случае. Моча, взятая путем цистоцентеза, должна быть отправлена на количественный посев для опреде-ления количества бактерий на 1 мл мочи, потому что ма-лое количество бактерий (менее 100 колонийобразую-щих единиц/мл) может показывать контаминацию во время взятия и транспортировки образцов. Однако если животное с ИМП получало антибиотики за 3–7 дней до взятия анализа мочи, количество бактерий может быть меньше, чем ожидалось. Результаты бактериального по-сева мочи должны быть интерпретированы в соответст-вии с клиническими симптомами и результатами анали-за мочевого осадка. У животных со странгурией, полла-киурией, пиурией, бактериурией или гематурией и ма-лым количеством бактерий при посеве, скорее всего, присутствует ИМП.

Таблица 2. Правильн антибактериального лечения инфек-ции мочевыводящих путей у собак

Препарат	МИК	Дозировка
Ампициллин	Не менее 64 мкг/мл	25 мг/кг п/о каждые 8 часов
Амоксициллин	Не менее 32 мкг/мл	11 мг/кг п/о каждые 8 часов
Амоксициллин-клавулановая кислота	Не менее 32 мкг/мл	16,5 мг/кг п/о каждые 8 часов
Цефадроксил	Не менее 32 мкг/мл	10–20 мг/кг п/о каждые 8 часов
Цефалексин	Не менее 32 мкг/мл	30–40 мг/кг п/о каждые 8 часов
Хлорамфеникол	Не менее 16 мкг/мл	33 мг/кг п/о каждые 8 часов
Энрофлоксацин	Не менее 8 мкг/мл	2,5 мг/кг п/о каждые 12 часов
Нитрофурантоин	Не менее 16 мкг/мл	5 мг/кг п/о каждые 8 часов
Тетрациклин	Не менее 32 мкг/мл	18 мг/кг п/о каждые 8 часов
Триметоприм-сульфа	Не менее 2 мкг/мл (не менее 16 мкг/мл)	15 мг/кг п/о каждые 12 часов

ЛЕЧЕНИЕ

При выявлении при посеве значительного роста бактерий показано лечение антибиотиками. Поскольку у животных с СД и ГАК ИМП будет осложнена и может мешать лечению эндокринных нарушений, выбор антибиотиков должен быть основан на результатах посева мочи и теста на чувствительность к антибиотикам. При ожидании результатов посева культур можно назначить антибиотики, наиболее эффективные против бактерий, вызывающих ИМП (таблица 1). Если животное не получало антибиотиков, чувствительность большинства бактерий, вызывающих ИМП, будет предсказуема. Однако при продолжительном лечении ИМП у животных с СД и ГАК возможны вариации.

Для каждого животного выбор соответствующего антибиотика должен быть основан на нескольких факторах. Во-первых, на минимальной ингибирующей концентрации (МИК) патогенного организма препаратом в моче. Эффективным будет тот антибиотик, чья концентрация в моче будет в четыре раза больше МИК (таблица 2). Несмотря на то, что хинолоны, включая энрофлоксацин (Байтрил, *Haver*) и норфлоксацин (Нороксин, *Merck*), эффективны для лечения большинства ИМП, их не следует назначать эмпирическим путем, поскольку они могут вызвать селективный рост резистентных микроорганизмов, в отношении которых нет антибиотиков. В случае полибактериальной инфекции, нужно выбирать антибиотик, действующий в отношении всех бактерий. Если это невозможно, следует бороться с каждым видом бактерий последовательно, а не назначать комбинацию антибиотиков. Несмотря на то, что бактериостатические препараты (хлорамфеникол, нитрофурантоин, эритромицин, тетрациклин) эффективны против ИМП, животным с СД и ГАК рекомендуются бактерицидные препараты ввиду нарушения защитных механизмов. У некастрированных кобелей возможна инфекция предстательной железы, поэтому им нужно назначать антибиотики, которые достигают необходимой концентрации внутри предстательной железы (хлорамфеникол, триметоприм-сульфа, эритромицин, тетрациклин и хинолоны).

За исключением хинолонов и триметоприм-сульфа, которые эффективны при назначении 2 раза в день, остальные антибиотики против ИМП нужно назначать 3 раза в день. Для поддержания оптимальной концентрации антибиотика в моче владелец должен давать препарат сразу после мочеиспускания. Идеальная продолжительность лечения ИМП у животных с СД и ГАК неиз-

стна, но имеет смысл назначать антибиотики, пока основное эндокринное нарушение не будет устранено. Рекомендуемая продолжительность лечения составляет 4–6 недель, хотя некоторым животным может потребоваться более длительная терапия.

Очень важен мониторинг за эффективностью лечения, а также возможными рецидивами. Поскольку у большинства животных с ИМП, СД и ГАК нет клинических симптомов, а у большинства результаты анализа мочевого осадка в норме, необходимо провести количественный и качественный посев мочи — через 3–5 дней после начала лечения, а затем через 7 дней после прекращения применения антибиотиков. Если при посеве выявлен рост бактерий, то терапию изменяют в соответствии с результатами теста на чувствительность к антибиотикам и повторяют посев, чтобы убедиться, что новый антибиотик оказался эффективным. Поскольку продолжительность лечения ИМП остается неизвестной, рекомендуется выполнять посев мочи каждый месяц, пока не будут получены отрицательные результаты. Для животных с СД и ГАК свойственны рецидивы ИМП в течение всей жизни, поэтому для этих пациентов нужно постоянно (каждые 3–6 месяцев) выполнять культуральное исследование мочи.

Литература

- Ihrke PJ, Norton AL, Ling GV, et al: Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration in dogs with chronic skin diseases. *J Am Vet Med Assoc* 186:43, 1985. *This retrospective study describes clinical signs and results of urine culture in 71 dogs receiving prednisone for the treatment of dermatologic disorders.*
- Ling GV, Biberstein EL, Hirsh DC: Bacterial pathogens associated with urinary tract infections. *Vet Clin North Am* 9:617, 1978. *This is a review of organisms that cause UTI in dogs, including techniques for performing quantitative urine culture.*
- Ling GV, Stabenfeldt GH, Comer KM, et al: Canine hyperadrenocorticism: Pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc* 174:1211, 1977. *This article presents a retrospective study of clinical findings and results of laboratory findings in dogs with hyperadrenocorticism.*
- Lorenz MD: Diagnosis and medical management of canine Cushing's syndrome: A study of 57 consecutive cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:707, 1982. *This article discusses a retrospective study of dogs with HAC, including clinical findings and results of laboratory evaluation and urine culture.*
- Osborne CA, Lees GE: Bacterial infections of the canine and feline urinary tract. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, p 759. *This article presents a thorough review of UTIs, including host defense mechanisms, the pathogenesis of UTI, diagnostic findings, and treatment.*

Бактериальная инфекция мочевыводящих путей у кошек

ДЖОЗЕФ У. БАРТДЖЕС

ДЖИНН А. БАРЗАНТИ

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Бактериальной инфекцией мочевыводящих путей называется закрепление, размножение и персистенция бактерий в той части мочевыводящих путей, которые считаются стерильными. Инфекция может давать, а может и не давать клинические симптомы. Отмеченная заболеваемость кошек инфекцией мочевыводящих путей различна. В исследованиях, направленных на изучение этой инфекции мочевыводящих путей у молодых кошек, было отмечено, что бактериальная инфекция мочевыводящих путей диагностируется в менее чем 5% всех случаев (*Kruger et al., 1991; Lees, 1996; Buffington et al., 1997*). Эти результаты показывают, что инфекция редко вызывает заболевание мочевыводящих путей у молодых половозрелых кошек. Однако в многочисленных исследованиях было отмечено, что у 15–43% всех обследованных кошек была бактериальная инфекция мочевыводящих путей (*Lees, 1996*). В одном исследовании сообщалось, что данные инфекции присутствовали в 25% 1380 посевов мочи, проведенных за 12 лет в университетском госпитале (*Davidson et al., 1992*). Средний возраст кошек обоего пола с инфекцией мочевыводящих путей составляет 8,2 года, средний возраст инфицированных котов – 6,3 года, а средний возраст инфицированных кошек (самок) – 10,6 лет. В исследовании, проведенном в Университете штата Джорджия, бактериальная инфекция мочевыводящих путей была диагностирована у 45% кошек с заболеванием мочевыводящих путей (*Bartges, 1996*). У двух третей этих кошек также была диагностирована почечная недостаточность, а у остальных – гипертиреоз, вирусы иммунодефицита и лейкоза кошек, недержание мочи, неоплазия, либо их долго лечили кортикостероидами или диуретиками. Только у одной кошки не нашли основную причину болезни.

Эти результаты показывают, что бактериальная инфекция мочевыводящих путей редко встречается у молодых кошек с болезнью мочевыводящих путей, но она является важной проблемой старых кошек (таблица 1), у которых повышен риск инфекции мочевыводящих путей из-за ослабления защитных механизмов. Остается неизвестным, свойственно ли это нарушение защиты самому процессу старения, либо это следствие других нарушений. Мы предполагаем, что некоторые состояния, свойственные старым кошкам (почечная недостаточность, сахарный диабет и гипертиреоз), нарушают их нормальные защитные механизмы.

У кошек множество защитных механизмов против бактериальной инвазии мочевыводящих путей (*Lulich and Osborn, 1995*). Анатомическими защитными механизмами являются длина уретры, присутствие областей высокого давления внутри уретры, перистальтика уретры и мочеточников, везико-уретральные клапаны для предот-

вращения рефлюкса мочи из мочевого пузыря в мочеточники, обильное кровоснабжение и кровоток в мочевыводящих путях. Слизистый защитный барьер, который предотвращает миграцию и колонизацию бактерий, включает гликозаминогликановый слой, выработку антител, собственные антибактериальные свойства слизистой оболочки, слущивание клеток и присутствие бактерий в дистальной части уретры и половых путей. Состав мочи также направлен против инфекции мочевыводящих путей. Моча у здоровых кошек сильно концентрирована, часто ее удельный вес больше 1,045, также она обладает высокой осмоляльностью. Моча содержит вещества, подавляющие рост бактерий, включая высокую концентрацию мочевины, присутствие органических кислот, легкие углеводы и мукопротеины Тамма-Хорсфалла. Клеточный и гуморальный иммунитет мочевыводящих путей также играет защитную роль. Несмотря на то, что кошки мочатся 1–2 раза в день, они полностью опорожняют свой мочевой пузырь, это нормальный оборот слизистых клеток, который способствует удалению бактерий, мигрировавших в мочевой пузырь, мочеточники и почки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЩЕГО ОСМОТРА И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

С клинической точки зрения инфекция мочевыводящих путей может быть симптоматичной и бессимптомной. Бактериальная инфекция мочевыводящих путей обычно

Таблица 1. Диагностические и терапевтические правила

Бактериальная инфекция мочевыводящих путей редко встречается у молодых кошек (менее 5% кошек с заболеваниями мочевыводящих путей), но часто — у старых кошек (более 40% кошек с заболеваниями мочевыводящих путей).

У кошек старше 10 лет бактериальный цистит зачастую связан с нарушениями защитных механизмов, примерно у двух третей найдена почечная недостаточность, которая не только predisposes к инфекции мочевыводящих путей, но и может привести к бактериальному пиелонефриту.

Поскольку у молодых кошек инфекция мочевыводящих путей встречается редко, при заболеваниях мочевыводящих путей им не показано лечение антибиотиками. Для старых кошек показано применение антибиотиков только после подтверждения бактериальной инфекции мочевыводящих путей, определения вида бактерий и тестирования на чувствительность к антибиотикам. Для старых кошек часто бывает показана антибактериальная терапия на срок больше 10–14 дней, потому что у них инфекция может быть связана с почечной недостаточностью, а ликвидация инфекции почек очень затруднительна.

Показана последующая оценка кошек с инфекцией мочевыводящих путей, поскольку она может быть связана с неизлечимыми заболеваниями.

При диагностических и терапевтических процедурах, которые включают введение в мочевыводящие пути катетера или эндоскопа, показана антибактериальная терапия за сутки до процедуры и на 2–3 дня после. Также рекомендуется анализ мочи через 5–7 дней после прекращения применения антибиотиков, чтобы убедиться в отсутствии инфекции мочевыводящих путей.

вызывает те же симптомы, что и другие заболевания мочевыводящих путей. Это поллакиурия, дизурия, странгурия, гематурия и мочеиспускание в неположенных местах. Бактериальная инфекция почек может быть связана с гематурией, либо при развитии септицемии может наблюдаться системное заболевание. Также инфекция почек и мочеточников может вызывать рецидивирующую инфекцию мочевыводящих путей.

ДИАГНОСТИКА

Анализ и посев мочи

Результаты анализа мочи, собранной путем цистоцентаза, представляют собой лучший скрининг бактериальной инфекции мочевыводящих путей. Очень важно присутствие пиурии (более 5 лейкоцитов в одном поле зрения), потому что другие причины заболевания мочевыводящих путей у кошек связаны больше с гематурией и протеинурией, чем с пиурией. Облегчает диагностику выявление бактерий в моче осадке, однако их присутствие может и не быть связано с бактериальной инфекцией мочевыводящих путей. Удельный вес мочи может быть в норме, однако в одной работе было отмечено разбавление мочи у кошек с инфекцией мочевыводящих путей, но это было связано с почечной недостаточностью, гипертиреозом и применением диуретиков (Bartges, 1996).

Посев мочи имеет более определенное значение для диагностики бактериальной инфекции мочевыводящих путей. Нужно быть очень осторожными при взятии, хранении и транспортировке образцов мочи, чтобы избежать контаминации, пролиферации или гибели бактерий. Образцы для посева аэробных культур должны транспортироваться и храниться в стерильных и герметично закрытых контейнерах, а посев должен быть проведен как можно быстрее. Если лабораторный процесс отсрочен более чем на 30 минут, нужно охладить образцы до 4°C. Пробы мочи инокулируют в чашки Петри с кровяным агаром и инкубируют в течение 24 часов. Если после этого в чашке Петри появляются бактерии, эти чашки отправляют на идентификацию бактерий и на проведение теста на чувствительность к антибиотикам.

Бактерии, которые вызывают инфекцию мочевыводящих путей у кошек, относятся к тем же видам, что и микроорганизмы, вызывающие инфекцию мочевыводящих путей у собак. Наиболее распространены инфекции *Escherichia coli*, к этим бактериям относится от одной трети до половины всех микроорганизмов, выявленных в моче инфицированных кошек. Грамположительные кокки являются второй основной группой бактерий. К стрептококкам и стафилококкам относится от одной четвертой до одной трети всех выявленных микроорганизмов. Остальная часть инфекций относится к видам *Klebsiella*, видам *Enterobacter*, видам *Enterococcus*, видам *Proteus*, видам *Pasteurella*, видам *Pseudomonas*, видам *Corynebacter* и видам *Mycoplasma*, однако каждый из этих видов был найден только у нескольких кошек (Lees, 1996).

При отсутствии сепсиса результаты общего анализа крови будут в норме. При сепсисе наблюдается лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Бактериальная инфекция мочевыводящих путей не вызывает изменений в сыворотке при биохимическом анализе крови. У кошек с бактериальной инфекцией только одной почки или малом поражении почек биохимическое исследование сыворотки

также может быть в норме, либо наблюдаются биохимические изменения, указывающие на почечную недостаточность. Гипертиреоз может индуцировать диурез и бактериальную инфекцию мочевыводящих путей у кошек. Дополнительными лабораторными исследованиями может быть тестирование на вирус лейкеза кошек и вирус иммунодефицита кошек, которые затрагивают иммунную систему.

Рентгенографическое, ультразвуковое и эндоскопическое исследования

У большинства кошек с бактериальной инфекцией мочевыводящих путей рентгенографическое обследование не выявляет ничего патологического. Тем не менее, на обычных рентгеновских снимках можно увидеть уролиты, реномегалию и другие нарушения, предрасполагающие к развитию бактериальной инфекции мочевыводящих путей. Уролиты присутствуют примерно у 20% молодых кошек с заболеваниями мочевыводящих путей (Kruger et al., 1991; Buffington et al., 1997). В другом исследовании было отмечено, что уролиты присутствовали примерно у 10% старых кошек (старше 10 лет) с заболеванием мочевыводящих путей (Bartges, 1996). Если на обычных рентгеновских снимках не найдено никаких нарушений, проводят УЗИ или исследование с контрастным веществом. Почки и мочеточники можно оценить при помощи экскреторной урографии, а мочевыводящие пути – контрастной цистографией, уретрографией и двойной контрастной цистографией. Недостатком контрастных исследований является риск занесения инфекции при катетеризации. УЗИ – неинвазивный метод, с помощью которого можно исследовать почки и мочевой пузырь, однако при обследовании мочеточников и уретры его возможности ограничены.

Эндоскопию мочевыводящих путей используют для обследования поражений слизистой оболочки и просвета мочевыводящих путей, которые могут предрасполагать к бактериальной инфекции. В одном исследовании уролиты, не найденные при рентгенографии, были визуализированы при цистоскопии (Buffington et al., 1997). Недостатками цистоскопии являются необходимость анестезии при проведении процедуры, инвазия мочевыводящих путей, которая может нарушить защитные механизмы организма-хозяина, и трудности выполнения этой процедуры у котов без промежностной уретростомии.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение бактериальной инфекции кошек зависит от того, будет ли эта инфекция результатом временного нарушения защитных механизмов мочевыводящих путей (неосложненной) или она является результатом необратимого нарушения этих защитных механизмов (осложненной). Успешность устранения бактериальной инфекции мочевыводящих путей зависит от правильного выбора антибиотика, дозировки и продолжительности лечения.

Поскольку бактериальная инфекция мочевыводящих путей редко встречается у кошек младше 10 лет, не рекомендуют обычное использование антибиотиков для молодых кошек с заболеваниями мочевыводящих путей. Однако для кошек старше 10 лет, особенно при почечной недостаточности, инфекционном или другом системном заболевании, рекомендуют агрессивное ле-

чение антибиотиками. Может быть показано лечение антибиотиками дольше 10–14 дней. Более того, для старых кошек рекомендованы периодические обследования. При инфекции мочевыводящих путей, которую трудно устранить, показано даже постоянное применение антибиотиков.

ПРОФИЛАКТИКА

Бактериальную инфекцию мочевыводящих путей можно предотвратить путем минимизации контаминации мочевыводящих путей и исключения условий нарушения защитных механизмов. Катетеризация и эндоскопия всегда влекут за собой риск занесения инфекции. Риск увеличивается при уже имеющихся нарушениях мочевыводящих путей, при непрофессиональном проведении процедуры и зависит также от ее продолжительности. Риск снижают, проводя инвазивные процедуры только при крайней необходимости, используя атравматические методы, а также путем скорейшего удаления катетера или эндоскопа. Кошки с промежностной уретростомией также имеют высокую степень риска развития бактериальной инфекции мочевыводящих путей (Lees, 1996; Lulich and Osborn, 1995).

Литература

- Bartges JW: Lower urinary tract disease in geriatric cats: What's common, what's not. In: Proceedings of a Symposium on Health and Nutrition of Geriatric Cats and Dogs. Orlando, FL, 1996, p 39. *This is a review of lower urinary tract disease in cats older than 10 years.*
- Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS, et al: Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. J Am Vet Med Assoc 210:46, 1997. *This article describes a prospective study of 109 cats with nonobstructive lower urinary tract disease.*
- Davidson AP, Ling GV, Stevens E, et al: Urinary tract infection in cats: A retrospective study, 1977-1989. California Vet 46:32, 1992. *This is a retrospective study of bacterial urinary tract infections in cats.*
- Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, et al: Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. J Am Vet Med Assoc 199:211, 1991. *This article presents a prospective study of lower urinary tract disease in 143 cats.*
- Lees GE: Bacterial urinary tract infections. Vet Clin North Am Small Anim Pract 26:297, 1996. *This article reviews the incidence, diagnosis, treatment, and prevention of bacterial urinary tract infections in cats.*
- Lulich JP, Osborne CA: Bacterial urinary tract infections. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: Textbook of Veterinary Internal Medicine. 4th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1775. *This is a review of the incidence, diagnosis, treatment, and prevention of bacterial urinary tract infections in cats and dogs.*

Лечение сложных случаев инфекции мочевыводящих путей

Дэвид Ф. СЕНИОР

ОБЫЧНЫЙ ПОДХОД

Обычным подходом к лечению животных с упорной инфекцией мочевыводящих путей (ИМП) является определение и подбор соответствующего антибактериального препарата на основании результатов посева культур и теста на чувствительность к антибиотикам. Его нужно назначать в течение определенного периода времени. При нарушенных защитных механизмах требуются другие анализы и посевы мочи, собранной путем цистосентеза, оценка объема мочи в мочевом пузыре в конце мочеиспускания, визуализация мочевыводящих путей на обычных и контрастных рентгеновских снимках, а также при помощи УЗИ. Основные состояния, вызывающие нарушения защитных механизмов, нужно лечить и исключать насколько возможно (таблица 1). Антибактериальное лечение должно быть основано на результатах посева мочи и теста на чувствительность к антибиотикам, учитывая при этом проникновение в ткани и продолжительность лечения. Последующий успех лечения определяют по результатам нового посева мочи. Если инфекция рецидивирует, несмотря на отсутствие условий нарушения защитных механизмов, назначают продолжительное лечение низкими дозами антибиотиков (на 6 месяцев). В присутствии неизлечимых заболеваний (неоплазия) антибактериальное лечение может привести к прогрессированию инфекции резистентными

бактериями. В этой ситуации, если не затронуты почки, лучше оставить животное без лечения.

ВИРУЛЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ ПРОТИВ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАНИЗМА-ХОЗЯИНА

При лечении ИМП ветеринарный врач должен учитывать защитные механизмы организма-хозяина, благодаря которым мочевыводящие пути остаются свободными от инфекции. Отверстия тела (ротовая полость, анус, уретра и вульва) колонизированы нормальной флорой. Мочевой пузырь и проксимальная часть уретры – стерильны. Очевидно, что существуют внутренние защитные механизмы, которые предотвращают развитие ИМП.

Присутствие или отсутствие инфекции зависит от баланса между вирулентностью бактерий и защитными механизмами организма-хозяина. Только очень вирулентный микроорганизм способен инвазировать и колонизировать мочевыводящие пути с нормальными защитными механизмами. При нарушении защитных механизмов мочевыводящие пути могут инфицировать относительно авирулентные бактерии.

При «простой» инфекции относительно вирулентный микроорганизм инфицирует и колонизирует все мочевыводящие пути или их участок с временным нарушением защитных механизмов. Это происходит, например, при установке постоянного катетера. Вирулентные

Таблица 1. Установленные и гипотетические защитные механизмы мочевого выводящих путей

Защитные механизмы	Нарушающие факторы
Нормальное мочеиспускание	
Адекватный ток мочи	Обструкция уретры
Частое опорожнение	Заболевание дисков позвоночника
Полное опорожнение	Атония мочевого пузыря
Анатомическое строение	
Зона высокого давления в уретре	Промежностная уретростомия
Характеристики уротелия	Катетеризация уретры
Перистальтика уретры	Обструкция мочеточников
Антибактериальная фракция предстательной железы	?
Длина уретры	Промежностная уретростомия
Везико-уретральные клапаны	Эктопия мочеточников
Перистальтика мочеточников	Обструкция мочеточников
Слизистые защитные барьеры	
Производство антител	Гиперадренокортицизм
Поверхностный гликоамино-гликановый слой	Полипы, неоплазия
Антибактериальные свойства слизистой оболочки	?
Взаимодействие бактерий	Дрожжевой рост, вызванный антибиотиками
	Инфекция
	?
Экспозиция клеток	
Антибактериальные свойства мочи	
Крайние значения pH мочи	Фунгурия, подавленная высоким pH мочи
Гиперосмолярность	Гиперадренокортицизм
Высокая концентрация мочи	То же самое
Органические кислоты	?
Почечные защитные механизмы	
Мезангиальные клетки клубочков	?
Большой почечный кровоток	Дегидратация

бактерии атакуют уроэпителиальную поверхность при помощи специальных связей, которые запускают быструю и интенсивную иммунную реакцию. При инфицировании грамположительными бактериями, которые чаще всего изолируют из инфицированных мочевого выводящих путей собак и кошек, иммунологическую реакцию запускает липид А (эндотоксин), который выделяется на поверхности бактериальных клеток. Последующий воспалительный каскад вызывает симптомы гематурии, дизурии, поллакиурии и странгурии. Об этих симптомах часто сообщают владельцы при визитах к ветеринарному врачу. Назначают антибактериальные препараты. При этом инфицирующие бактерии разрушаются под действием антибиотиков и иммунной системы организма-хозяина, а защитные механизмы мочевого выводящих путей восстанавливают свою работу. После лечения организм животного свободен от инфекции.

Трудности лечения ИМП связаны с колонизацией мочевого выводящих путей резистентными организмами (например, видами *Pseudomonas*), глубокими инфекциями в труднодоступных местах, продолжительными нарушениями защитных механизмов, в связи с чем вскоре после прекращения лечения наблюдаются рецидивы из-за глубокой бактериальной инвазии тканей. При нарушении защитных механизмов мочевого выводящих путей подвержены риску колонизации относительно авирулентными микроорганизмами. Такие бактерии часто напрямую не атакуют уроэпителий, не выделяют эндотоксин и не вызывают острую воспалительную реакцию. У зараженных

Таблица 2. Факторы, вызывающие персистенцию инфекции мочевого выводящих путей

Неправильное назначение препаратов
Недостаточная согласованность с владельцем
Неадекватная концентрация антибиотиков в плазме и моче
Слишком малая продолжительность лечения
Нарушение абсорбции антибиотика в желудочно-кишечном тракте
Персистенция инфекции в труднодоступном для антибиотика месте
Предстательная железа, почки, утолщенная стенка мочевого пузыря, полипы

животных может быть мало симптомов, исключая острый запах мочи, поэтому инфекция может персистировать незаметно.

Можно дифференцировать персистенцию той же самой инфекции и реинфекцию, если животное во второй раз инфицировали совсем другие бактерии, например, после начальной инфекции видами *Proteus* животное вновь было инфицировано *Escherichia coli*. Однако если животное реинфицировано теми же самыми видами бактерий, то провести дифференциацию очень трудно, потому что для этого нужен анализ серотипов и биотипов бактерий, что трудно осуществить на практике. Факторы, приводящие к персистенции инфекции, приведены в таблице 2. Однако инфекцию могут и не считать персистирующей, таким образом, даже если кажется, что инфекцию вызвал тот же штамм, что и выделенный перед лечением, но факторы, вызывающие персистирующую инфекцию и реинфекцию, должны всегда быть учтены при оценке животного с устойчивой ИМП.

Когда инфекция признана персистирующей или рецидивирующей, нужно идентифицировать состояния, нарушающие защитные механизмы (см. таблицу 1). Ясно, что одни состояния легко идентифицировать и лечить, другие можно идентифицировать, но лечить их очень трудно, третьи же находятся за пределами диагностических возможностей. Во всех исследованиях большинство выделенных бактерий принадлежит к *Escherichia coli* вместе с *Staphylococcus intermedius*, видами *Streptococcus* и видами *Proteus*. В некоторых случаях в этот список нужно включить виды *Klebsiella pneumoniae*. Определенные штаммы этих бактерий вызывают самую распространенную «первичную» ИМП. Однако большинство штаммов *Escherichia coli* и видов *Klebsiella* относительно авирулентны и могут жить как комменсалы в плохо защищенных мочевого выводящих путях. Таким образом, если в моче выявлены бактерии, а в мочевом осадке несколько лейкоцитов или оппортунистические микроорганизмы, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* и виды *Acinetobacter*, выделены при посеве мочи, это значит, что мочевого выводящие пути колонизированы относительно авирулентными бактериями, потому что нарушены их защитные механизмы. В такой ситуации нужна более тщательная диагностика.

Нужно провести дифференциацию между вирулентностью и антибактериальной резистентностью. Вирулентные микроорганизмы могут инвазировать и колонизировать нормальные мочевого выводящие пути, вызывая сильную воспалительную реакцию, однако они чувствительны к большинству антибиотиков, используемых для лечения ИМП. Авирулентные микроорганизмы являются оппортунистическими и способными инвазировать только мо-

чевыводящие пути с нарушенной защитой, но они могут быть резистентными к некоторым антибиотикам. Ярким примером являются *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающие оппортунистическую инфекцию мочевыводящих путей, но остающиеся резистентными к антибиотикам.

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор препаратов

При упорной ИМП нужно выполнить культивирование мочи и тест на чувствительность к антибиотикам. Точная фиксация присутствия инфекции и точное определение наиболее эффективных антибиотиков занимают большую часть времени. Во избежании контаминации из дистальной части уретры внешних гениталий для посева и теста на чувствительность образец мочи берут с помощью цистоцентаза. Тест на чувствительность к антибиотикам предназначен для предсказания успеха лечения по концентрации, которой антибиотик достигает в плазме и моче. Если на области инфекции эта концентрация в четыре раза превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), то вероятность успеха лечения будет высокой. В некоторых случаях невозможно четырехкратно превысить МИК, но тогда успех лечения определяется двухкратным превышением МИК. В мочевыводящих путях сук возможно достижение нужной концентрации антибиотиков в моче (таблица 3).

Из крови антибиотики диффундируют в предстательную железу и почечную паренхиму. Поэтому, если инфекция находится в этих органах и концентрация антибиотика в четыре раза превышает МИК, то можно надеяться на успешный исход лечения.

У некастрированных кобелей предстательная железа почти всегда бывает инфицирована вместе с мочевыводящими путями. Если после лечения в предстательной железе остается очаг инфекции, то отсюда возможно реинфицирование мочевыводящих путей после прекращения антибактериального лечения. Также если в предстательной железе остался очаг инфекции, то это может привести к редким, но разрушительным абсцессам. Диффузии антибиотиков в предстательную железу мешают три фактора: pH, при которой в веществе (буфере) присутствуют равные концентрации кислоты и основания; липидная растворимость и степень связывания белков в плазме. На основании этих критериев назначают энрофлоксацин, триметоприм, доксициклин и тетрациклин, хотя энрофлоксацин и триметоприм обладают более ши-

роким спектром действия. Последние исследования позволили предположить, что кастрация улучшает эффективность борьбы с инфекцией.

Согласие клиента с лечением возрастает при низкой стоимости препаратов, легкости их введения животному, а также совпадении лечебного протокола с образом жизни самого владельца. В последнем случае лучше разделить общую дневную дозу не более чем на два приема. Вкусные жидкости или таблетки, спрятанные в лакомства, облегчают владельцу введение препарата его питомцу. Ветеринарный врач всегда должен помнить об этом.

Продолжительность лечения

Хотя точный курс лечения ИМП у собак и кошек пока не установлен, у сук ИМП устраняют за 7–10 дней. Для кобелей с инфицированной предстательной железой, почками и мочеточниками рекомендуют лечение антибиотиками в течение 30–40 дней.

Все чаще ветеринарным врачам приходится устранять инфекцию, вызванную несколькими резистентными микроорганизмами. В этих случаях для определения наиболее эффективных препаратов нужно проводить тесты на чувствительность к антибиотикам. Для резистентных видов *Klebsiella* эффективными будут цефалоспорины.

В отношении *P. aeruginosa* обычно эффективны фторхинолоны и аминогликозиды, но при использовании последних нужно проявлять крайнюю осторожность, поскольку они могут вызывать острую почечную недостаточность. Токсичность гентамицина снижают, назначая его 1 раз в день, однако больше 7–10 дней его применять очень рискованно.

Самым главным показателем эффективности лечения является стерильный посев мочи. Владелец должен помнить, что применение антибиотиков продолжают точно по предписанию врача, даже если клинических симптомов уже нет. Для определения эффективности лечения в особых случаях посев мочи можно провести на 3–5-й день от начала лечения. При эффективном лечении будут получены отрицательные результаты. В конце лечения опять проводят посев мочи, чтобы выявить суперинфекцию, которая оказалась резистентной к антибиотикам. Еще один посев проводят на 10–14-й день после окончания лечения, чтобы зафиксировать возможный рецидив. Во всех случаях мочу нужно брать путем цистоцентаза. Ни при каких обстоятельствах нельзя катетеризировать мочевой

Таблица 3. Дозировка и средняя концентрация в моче антибиотиков, часто назначаемых для лечения инфекции мочевыводящих путей

Препарат	Дозировка	Путь введения	Средняя концентрация в моче мкг/мл (Е/мл)*	Контрольная концентрация мкг/мл (Е/мл)*
Ампициллин	12 мг/фунт** 3 раза в день	п/о	309 (± 55)	77
Амоксициллин	5 мг/фунт 3 раза в день	п/о	202 (± 93)	50
Тетрациклин	8 мг/фунт 3 раза в день	п/о	138 (± 65)	35
Хлорамфеникол	15 мг/фунт 3 раза в день	п/о	124 (± 40)	31
Цефалексин	15 мг/фунт 3 раза в день	п/о	500	125
Триметоприм-сульфа	5 мг/фунт 2 раза в день	п/о	246 (± 150)	62
	1 мг/фунт 2 раза в день	п/о	55 (± 19)	14
Энрофлоксацин	2,5 мг/кг 2 раза в день	п/о	40	10–12
Гентамицин	1 мг/фунт 3 раза в день	п/к	107 (± 33)	27
Амикацин	2,3 мг/фунт 3 раза в день	п/к	342 (± 143)	85
	(10 мг/кг 2 раза в день)	п/к или в/м		

*Бактерии считаются чувствительными к антибиотику, если его контрольная концентрация больше МИК.

П/о – перорально, п/к – подкожно, в/м – внутримышечно

** 1 фунт = 453,6 г

пузырь, потому что можно ввести в него бактерии и нарушить защитные механизмы слизистой оболочки.

Особые проблемы

Животные с гипердренокортицизмом склонны к ИМП. Причина этой предрасположенности пока не ясна, возможно, это сниженная иммунная реакция или малая концентрация мочи, что связано с высокой плазменной концентрацией кортизола. Контроль гипердренокортицизма и прекращение лечения глюкокортикоидами способствуют профилактике рецидивов ИМП.

Инфицирование вульвы может привести к пиодермии складок вульвы. У животных с таким заболеванием наблюдаются различные симптомы, включая дизурию и поллакиурию. Прохождение мочи по воспаленным складкам вульвы вызывает боли, собаки стремятся прекратить мочеиспускание, визжат и задерживают мочу в мочевом пузыре. Задержки мочи и размножение бактерий в области вульвы может вызвать рецидив ИМП. В такой ситуации показана вульвопластика для коррекции подтвержденного дефекта и профилактика поражений кожи.

Грибковая инфекция мочевыводящих путей часто связана с глюкозурией при сахарном диабете, но могут болеть и животные без диабета. Борьба с фунгурией при диабете очень трудна, необходим контроль уровня глюкозы в крови. Следует применять противогрибковые препараты, которые подвергаются почечной экскреции в активной форме. Лучшим выбором в этой ситуации будет флуконазол, но как и для всех грибковых инфекций, необходимо продолжительное лечение, а препарат достаточно дорогостоящий. Поскольку рост грибов подавляется в щелочных средах, неспецифическим лечением будет назначение диеты, направленной на подщелачивание мочи.

Животные с атонией мочевого пузыря не до конца опорожняют мочевой пузырь, поэтому для них есть риск задержки мочи и развития ИМП. Самым ярким примером будут животные с вылеченным заболеванием груднопоясничных дисков. Диагностику атонии мочевого пузыря и задержки мочи проводят путем измерения остаточного объема мочи после мочеиспускания, для этого используют УЗИ или прямую катетеризацию для опорожнения мочевого пузыря. У здоровых собак после мочеиспускания в пузыре должно оставаться 1–2 мл мочи. Для кобелей эти измерения затруднены, потому что трудно определить, когда же мочевой пузырь опорожнен полностью, но принцип диагностики остается тем же.

При необходимости катетеризации для дренирования мочи следует помнить принцип медицины: лучше периодическая катетеризация, чем установка постоянного катетера. Даже при закрытой системе дренажа на внешней поверхности катетера образуется пленка, благодаря которой в мочевой пузырь проникают бактерии. Одноразовое назначение антибиотиков замедляет начало инфекции на 24–48 часов, но ИМП неизбежна. Продолжительное использование антибиотиков для собак с постоянным катетером не имеет эффекта против ИМП. Так или иначе, инфекция появится, а предварительное использование антибиотика не дает гарантии, что животное не будет инфицировано бактериями, резистентными к данному препарату.

Опухоли мочевого пузыря у собак (в основном это промежуточно-клеточная карцинома) индуцируют симптомы воспаления мочевыводящих путей – это гема-

турия, дизурия, поллакиурия и странгурия. Нарушения гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря могут привести к вторичной бактериальной инфекции, которая усилит клинические симптомы. Антибактериальное лечение дает быстрое исчезновение клинических симптомов, потому что уходит воспаление, вызванное инфекцией. Последующая реинфекция после прекращения применения антибиотиков приводит к ухудшению клинических симптомов. Ветеринарные врачи часто считают, что симптомы воспаления относятся только к ИМП, поэтому повторяют антибактериальное лечение, не выяснив основную причину воспаления. Удаление опухоли часто является единственным способом прекращения рецидивирующей ИМП. В большинстве случаев удаление опухоли оказывается невозможным, а продолжительное лечение антибиотиками приводит к инфекции нескольких резистентных видов бактерий.

В некоторых случаях у животных с рецидивирующей ИМП невозможно выявить какой-либо анатомический или функциональный дефект, который отвечал бы за отсутствие защитных механизмов. В таких ситуациях успешным бывает продолжительное лечение низкими дозами антибиотиков, которые выбирают на основе теста на чувствительность к антибиотикам. В первые 2–4 недели лечения дают полную дозу. Затем дозу снижают до половины или одной трети общей суточной дозы, эту дозу дают 1 раз в день вечером после кормления и мочеиспускания. Мочевой пузырь наполняется мочой с антибиотиком в терапевтической концентрации, где и остается всю ночь. Такой режим обычно продолжается 6 месяцев, за этот период организм большинства животных освобождается от инфекции. Но у некоторых пациентов развивается резистентная инфекция.

Совершенно другая ситуация, если выявлен анатомический дефект или причина нарушения защитных механизмов. В этом случае продолжительное лечение приводит к развитию инфекции, резистентной ко многим препаратам. Если у животного нет поражения почек (разбавленная моча, лейкоцитарные цилиндры, лихорадка, боли в области спины и системные симптомы), то ему лучше не назначать никаких препаратов. Такие пациенты скорее инфицированы вторичными оппортунистическими бактериями, а не первичной инфекцией, которые являются комменсалами, оказывая малое действие на организм-хозяина. При отсутствии лечения не будет контаминации окружающей обстановки высокорезистентными бактериями.

Литература

- Ihrke P, Norton A, Ling G, et al: Urinary tract infection associated with long-term corticosteroid administration. *J Am Vet Med Assoc* 186:43, 1985. *The link between corticosteroid administration and chronic low-grade urinary tract infection is described.*
- Osborne CA: Three steps to the management of bacterial urinary tract infections: Diagnosis, diagnosis, diagnosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 17:1233, 1995. *The role of diagnosis in the management of difficult cases of urinary tract infection is discussed.*
- Prescott J, Baggot J: Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Ames, IA: Iowa State University Press, 1993, p 349. *This is a review of antimicrobial use in urinary tract infections.*
- Senior DF: Urinary tract infection: Bacterial invasion, host defenses, and new approaches to prevention. *Compend Contin Educ Pract Vet* 7:334, 1985. *The relationship between bacterial virulence and host defenses in the development of urinary tract infections is described.*

Получение биопсийного материала из нижнего отдела мочевыводящих путей с помощью щипцов

Джоди П. Лулич
Карл А. Осборн

Дифференциация потенциально обратимого заболевания от прогрессирующего необратимого заболевания является самым важным фактором при лечении персистирующих или рецидивирующих симптомов заболевания мочевыводящих путей. Для животных прижизненной диагностики является биопсия мочевого пузыря и уретры. Существует множество методов получения тканей для микроскопической оценки. Если структуры, из которых нужно взять биоптат, пальпируются, то можно применять аспирацию иглой или шприцем. При необходимости большие образцы с нетронутой архитектурой тканей, получают при помощи катетерной биопсии (Osborn and Lulich, 1995), цистоскопии и пункционной биопсии (Senior and Sundstrom, 1995) или целиотомии и резекции. Практичной альтернативой этим методам может стать использование гибких эндоскопических щипцов для получения образцов ткани из мочевыводящих путей.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ БИОПСИИ

Гибкие эндоскопические щипцы (но не эндоскоп) вводят в уретру. Выпускают щипцы с различными типами захватывающих концов. Лучших результатов мы добились при использовании щипцов с ячеистыми овальными чашками и центральной иглой. Ячеистые чашки минимизируют сдавливание тканей, а центральная игла помогает закрепить захватывающие концы в слизистой оболочке, которую нужно взять для образца.

Больше не требуется никакого оборудования. Однако для сук нужна вспомогательная катетеризация (отоскоп) и желателен фиксаж для гистологической обработки образцов (10%-ный буферный формалин).

БИОПСИЯ ПРИ ПОМОЩИ ЩИПЦОВ

Метод получения образцов ткани при помощи эндоскопических щипцов похож на методы получения образцов желудочно-кишечной слизистой оболочки при эндоскопии. Поскольку в уретру не вводят эндоскопа, следовательно, для визуализации нарушения и направления щипцов используют пальпацию или рентгенографию. Методика выполнения этой процедуры следующая.

- Животному разрешают помочиться перед процедурой. При затрудненном мочеиспускании из-за частичной или полной обструкции мочу удаляют путем трансуретральной катетеризации или декомпрессионного цистоцентеза. С пустым мочевым пузырем животное чувствует себя спокойнее, что облегчает проведение исследования.
- Животному вводят седативные препараты или проводят общую анестезию. Для большинства собак общий наркоз не требуется. Однако транквилизаторы облегчают катетеризацию уретры, пальпацию мочевого пузыря и уретры и минимизируют беспокойство и

дискомфорт. Вместо общей седации можно выполнить местную анестезию, используя водорастворимую смазку с лидокаином для слизистой оболочки влагалища или уретры (Anestacon, Polymedica Industries, Division of Alcon Labs, Inc., Woburn, MA). Для анестезии слизистой оболочки уретры на эндоскопические щипцы перед введением в уретру накладывают ту же смазку, либо ее растворяют и вводят в канал уретры через катетер. Из нашего опыта можем сказать, что для большинства кошек требуется общий наркоз, чтобы свободно осуществлять манипуляции и провести катетеризацию.

- Определяют место взятия биоптата путем пальпации, катетеризации, рентгенографии или комбинации этих методов (рис. 1).
- Захватывающие концы щипцов закрывают и вводят в уретру.
- Продвигают щипцы, пока их захват не окажется рядом с областью биопсии (рис. 2). Концы щипцов позиционируют при помощи абдоминальной или ректальной пальпации, рентгенографии или ультразвукового сканирования. Для большинства поражений уретры область биопсии легко определить во время введения и продвижения щипцов по просвету уретры, для продвижения к самому месту биопсии требуются большие усилия. Место биопсии можно также определить по предварительным рентгеновским снимкам (измеряют, как далеко нужно продвинуть щипцы, чтобы достичь нужного места). При диффузных уретральных поражениях берут образец верхушки мочевого пузыря



Рис. 1. Ретроградная уретроцистограмма 9-летнего кобеля породы золотистый ретривер с пролиферативным образованием в тазовой части уретры



Рис. 2. Для биопсии образования были использованы эндоскопические щипцы. Микроскопическое исследование показало промежуточно-клеточную карциному

и продвигают щипцы в более краниальное положение. Еще одним эффективным способом точного позиционирования щипцов является флуороскопия сразу после контрастной уретроцистографии.

- После точного позиционирования эндоскопических щипцов открывают захват и слегка вдавливают щипцы в поражение.
- Закрывают захват. С закрытым захватом и куском ткани щипцы извлекают из мочевого пузыря.
- Биоптат забирают из чашки щипцов с помощью иглы № 22 или 25G. Затем образец помещают в формалин для гистологической обработки.
- Перед помещением образца в формалин можно сделать мазки-отпечатки для непосредственного цитологического исследования. Образцы тканей слегка подсушивают на фильтровальной бумаге или сухом марлевом тампоне, чтобы удалить кровь. Затем выполняют отпечаток на предметном стекле, который окрашивают перед проведением микроскопического исследования.
- Для полного представления о поражении нужно взять несколько образцов.

УХОД ЗА ЖИВОТНЫМ ПОСЛЕ БИОПСИИ

После взятия биопсии из мочевого пузыря могут усиливаться гематурия и дизурия. В большинстве случаев кровотечение быстро стабилизируется (за несколько часов или сутки) без лечения.

Из-за нарушения целостности слизистой оболочки после процедуры и для восстановления нормальных за-

щитных механизмов показано назначение антибиотиков. Если перед процедурой была найдена инфекция, ее ликвидируют до биопсии. Устранение инфекции до биопсии минимизирует гематурию и дизурию, связанные со взятием образцов воспаленной ткани, а также распространение инфекции на область биопсии и соседние ткани. При отсутствии инфекции, как правило, назначают пероральные антибиотики на 3–5 дней.

ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ БИОПСИИ С ПОМОЩЬЮ ЩИПЦОВ

Стандартные гибкие биопсийные щипцы не должны превышать по диаметру катетер 8F. Как правило, эти щипцы можно ввести в просвет уретры практически у всех кобелей весом более 4 кг и просвет уретры практически всех сук и кошек. Но просвет уретры в пенисной части у котов очень узок для введения щипцов. Однако после промежуточной уретростомии просвет уретры у котов становится достаточно широким для введения стандартных биопсийных щипцов.

При этой процедуре возможна перфорация утонченной или ослабленной стенки мочевого пузыря. По этой причине мы не рекомендуем биопсию мочевого пузыря проксимально к области частичной или полной уретральной обструкции, потому что повышение интравезикулярного давления может привести к экстравазации мочи в брюшную полость. Если нужен образец, проксимальный к уретральной обструкции, тогда необходима постоянная эвакуация мочи путем установки постоянного катетера или надлобковой чрескожной катетеризации мочевого пузыря (Stone and Barsanti, 1992). Снижение интравезикулярного давления позволяет небольшим проколам в стенке мочевого пузыря заживать самостоятельно.

Несмотря на то, что биопсия при помощи щипцов является идеальным методом получения образцов из уретры, треугольника и верхушки мочевого пузыря, введение и направление щипцов требует опыта и терпения. Использование щипцов с центральной иглой помогает сохранить образцы из этих областей.

Литература

- Osborne CA, Lulich JP: Catheter and forceps biopsy of the urethra, urinary bladder, and prostate. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, pp 329–332. *Biopsy techniques of the urinary bladder are described in this chapter.*
- Senior DF, Sundstrom DA: Cystoscopy in female dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10:890, 1988. *Cystoscopic techniques are described.*
- Stone EA, Barsanti SA: *Urologic Surgery of the Dog and Cat*. Malvern, PA: Lea & Febiger, 1992. *Methods of urinary diversion are discussed.*

Необструктивное идиопатическое заболевание нижних мочевыводящих путей у кошек.

Правильные и неправильные методы лечения

Джон М. Крюгер

Джоди П. Лулич

Карл А. Осборн

С 1980-х годов возросло понимание специфических причин и естественного течения заболевания мочевыводящих путей у кошек (ЗМПК), благодаря чему становится возможным идентифицировать и ликвидировать истинную причину этого заболевания. Однако есть спорные вопросы, касающиеся симптоматического лечения идиопатических форм ЗМПК у кошек и котят. В этом нет ничего удивительного, поскольку симптомы этой формы заболевания часто купируются самостоятельно и обладают малой длительностью течения. В этой ситуации любые формы терапии могут быть успешными, если только они не принесут вред. Самокупирующаяся природа клинических симптомов у большинства кошек с идиопатической формой ЗМПК предполагает необходимость клинических исследований для выяснения эффективности различных форм терапии.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Биологическое поведение необструктивного идиопатического ЗМПК еще не было оценено в больших популяциях котят и кошек, оставленных без лечения. Однако наши и другие исследования предполагают, что клинические симптомы гематурии, дизурии и поллакиурии у большинства котят и кошек с острой формой идиопатического ЗМПК без лечения часто проходят через 3–5 дней. Затем через различные интервалы времени эти симптомы рецидивируют и так же быстро исчезают без лечения. По нашему мнению, частота и тяжесть симптомов острого идиопатического ЗМПК имеют тенденцию к снижению с течением времени.

Распространено мнение, что рецидивирующие клинические симптомы у животных с идиопатическим ЗМПК являются показателем рецидива основного заболевания. Однако рецидивы ЗМПК могут быть также результатом замедленного проявления основного заболевания (спонтанных и ятрогенных уретральных стриктур), началом другого заболевания с симптомами, похожими на основное заболевание (уролитиаз), или комбинации этих факторов.

Иногда мы видим кошек, у которых симптомы гематурии, дизурии и поллакиурии персистируют неделями и месяцами, но причину этого выявить невозможно. Либо это хроническая форма идиопатического ЗМПК в своем крайнем клиническом проявлении, либо у этого заболевания совершенно другой механизм.

ЛЕЧЕНИЕ

Обзор

Не все из приведенных далее рекомендаций по лечению необструктивных идиопатических ЗМПК прошли пол-

ные экспериментальные или клинические исследования. Поскольку наши рекомендации основаны на неофициальных клинических исследованиях и нашем мнении, следовательно, к ним нужно относиться с разумной осторожностью. В таблице 1 приведены основные препараты, используемые для лечения заболеваний мочевыводящих путей у кошек.

Антибактериальные препараты

Антибиотики часто назначают курсом 10 дней в качестве эмпирического лечения идиопатического ЗМПК. Однако у молодых животных и кошек среднего возраста очень редко (1–3%) находят бактерии при начале клинических симптомов нарушений мочевыводящих путей. Была зафиксирована бесполезность лечения антибиотиками кошек с ЗМПК и без бактериурии (таблица 2). Бесконтрольное употребление антибиотиков может привести к нежелательным последствиям, в частности, к появлению особо резистентных микробов. Мы не рекомендуем лечить антибиотиками кошек без подтвержденной инфекции мочевыводящих путей.

Антисептические препараты для мочевыводящих путей

Антисептики для мочевыводящих путей, такие как метенамин, часто используются для лечения, контроля и профилактики ИМП в гуманной медицине в качестве вспомогательных препаратов. Хотя их применение в основном предназначено для лечения ИМП у собак и их используют для лечения ЗМПК, но не было проведено исследований по выяснению их эффективности для этих видов животных (таблица 3).

В кислой среде ($\text{pH} < 6$) метенамин гидролизует в формальдегид, основной компонент, имеющий антибактериальное действие. Из-за необходимости создания кислой мочи для образования формальдегида метенамин часто дают вместе с подкислителями мочи, такими как миндальная кислота (метенамина манделат) или гиппуриновая кислота (метенамина гиппурат). Метенамин должен оставаться в мочевыводящих путях продолжительное время, чтобы создать достаточно высокую концентрацию формальдегида, поскольку только тогда возможно уничтожение бактерий, вирусов и микоплазм при любой pH мочи.

В свете гипотезы, что ЗМПК вызывают вирусы, недоказанное предположение, что метенамин обладает вируцидным действием, вызывает особый интерес. Однако внутриклеточная локализация вирусов затрудняет проникновение к ним формальдегида. Отсутствие точных доказательств

Таблица 1. Основные препараты для лечения заболеваний нижних мочевыводящих путей у кошек

Препарат	Желаемое действия	Используемая дозировка
Амитриптилин (Элавил)	Антидепрессант, антихолинергическое, противовоспалительное и обезболивающее действие	2,5–12,5 мг на кошку п/о раз в сутки
Аммония хлорид (Уроэз)	Подкислитель мочи	150–300 мг/кг раз в сутки – до эффекта
Бетанакол (Урехолин)	Холинергический агонист	1,25–7,5 мг на кошку каждые 8 часов
Буспирон (Буспар)	Небензодиазепиновый анксиолитик	2,5–7,5 мг на кошку каждые 12 часов
Дантролен (Дантриум)	Релаксант скелетных мышц	0,5–2 мг/кг каждые 8 часов
Диазепам (Валиум)	Релаксант скелетных мышц	1–2,5 мг на кошку п/о каждые 8–12 часов
Диметилсульфоксид (DMSO; Римзо-50)	Противовоспалительное	10–20 мл 10%-ного раствора DMSO внутрь мочевого пузыря
Гидрохлортиазид (Гидродиурил)	Диуретик, снижает содержание кальция в моче	2–4 мг/кг п/о каждые 12 часов
Метионин-dl (Метио-гель, Метиоформ)	Подкислитель мочи	1–1,25 г на кошку каждые 24 часа – до эффекта
2-MPG (Тиола)	Против цистинурии	15 мг/кг п/о каждые 12 часов
Оксибутин (Дитропан)	Антихолинергическое и антиспазмолитическое действие	0,5–1,25 мг на кошку п/о каждые 8–12 часов
Пентозана полисульфат (Элмирон)	Гликозаминогликан	2–10 мг/кг п/о каждые 12 часов
Феноксibenзамин (Дибензиллин)	Альфа-адренергический антагонист	2,5–7,5 мг на кошку п/о каждые 12–24 часа
Фенилпропаноламин (Пропагест, Дексатрим)	Альфа-адренергический антагонист	1,5–2,2 мг на кошку п/о каждые 12–24 часа
Пироксикам (Фелден)	Противовоспалительное действие	0,3 мг/кг п/о каждые 24 часа
Калия цитрат (Полицитра-К, Уроцит-К)	Подщелачивает мочу	40–75 мг/кг п/о каждые 12 часов
Празозин (Минипресс)	Альфа-адренергический антагонист	0,03 мг на кошку в/в
Преднизолон	Противовоспалительное действие	0,5–1,0 мг/кг каждые 12 часов
Пропантелин (Про-Бантин)	Антихолинергическое действие	Не установлена (0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 12–24 часа).

того, что ЗМПК вызывают вирусы, и отсутствие исследований, посвященных выяснению эффективности метенамина для животных с ЗМПК, также являются проблемой. Поэтому мы не рекомендуем лечить ЗМПК метенамином.

Метиленовый синий (тетраметилтионина хлорид) является слабым антисептиком, который используют в сочетании с другими препаратами для лечения симптомов заболевания мочевыводящих путей (таблица 3). Препараты, содержащие метиленовый синий, противопоказаны кошкам, поскольку он потенциально может вызывать образование телец Хайнца и выраженную анемию.

Анальгетики для мочевыводящих путей

Феназопиридин — анальгетик, часто используется для обезболивания мочевыводящих путей у людей, недавно он стал применяться и в ветеринарной медицине. Применения феназопиридина одного или в сочетании с препаратами серы противопоказано для кошек, потому что они чувствительны к лекарственной метемоглобинемии и не обратимому окислению гемоглобина, что приводит к образованию телец Хайнца и анемии.

Подкислители мочи

Подкисление мочи применяют для растворения и профилактики образования стерильных струвитных уролитов, но вряд ли эта мера будет иметь значение для лечения идиопатического ЗМПК. Для подкисления мочи выпускают множество лечебных диет. У кошек с почечной недостаточностью и неполовозрелых кошек может произойти чрезмерное подкисление мочи. Это приводит к гипокалиемии, почечной дисфункции, деминерализации костей и оксалато-кальциевому уролитиазу. Большие дозы метионина могут привести к образованию телец Хайнца и анемии.

Спазмолитические препараты для гладкой и скелетной мускулатуры

Воспаление мочевыводящих путей у кошек характеризуется поллакиурией (частым выделением небольшого ко-

личества мочи) или недержанием мочи (неконтролируемым желанием опорожнить мочевой пузырь, что приводит к бессознательному выделению мочи). В обоих случаях мочевой пузырь будет опорожняться как только там окажется даже небольшое количество мочи, что может быть связано с болью и беспокойством.

Точные механизмы поллакиурии и недержания мочи неизвестны, поэтому нет информации и о соответствующем лечении. Возможно, поллакиурия и недержание мочи являются результатом воспалительной стимуляции чувствительных крестцовых окончаний мочевого пузыря. Боль, чувство наполненности мочевого пузыря и желание опорожнить мочевой пузырь вызывают рефлекс мочеиспускания и последующее бессознательное выделение небольшого количества мочи. Поскольку за сокращение мышцы-сжимателя в большей степени ответственны холинергические парасимпатические эфферентные окончания, можно предположить, что для симптоматического лечения поллакиурии и недержания мочи можно назначать антихолинергические препараты. Однако эффективность этих препаратов для кошек с необ-

Таблица 2. Специальная, поддерживающая и симптоматическая терапия, оказавшаяся по результатам исследований неэффективной для лечения необструктивного идиопатического заболевания мочевыводящих путей

Терапия	Контрольные исследования	Эффективность ¹
Антибиотики ²	Проведены	Незначительная
Спазмолитические препараты	Проведены	Незначительная
Лактатный раствор Рингера ⁴	Проведены	Незначительная
Кортикостероиды ⁵	Проведены	Незначительная

¹ Степень уменьшения выраженности и продолжительности клинических симптомов такая же, как в контрольных группах, оставленных без лечения.

² Хлорамфеникол, 100 мг п/о каждые 8 часов в течение 5 дней.

³ Пропанталлина бромид, 7,5 мг п/о однократно.

⁴ Лактатный раствор Рингера, 100 мл подкожно однократно.

⁵ Преднизолон, 1,0 мг/кг п/о каждые 12 часов в течение 10 дней.

Таблица 3. Специальная, поддерживающая и симптоматическая терапия при необструктивном идиопатическом заболевании мочевыводящих путей

Терапия	Действие	Путь введения	Контрольные исследования	Эффективность ¹	Наш прогноз эффективности ²
Ацепромазин Амитриптилин	Спазмолитическое Антихолинергическое, противовоспалительное, анальгезирующее действие	п/о, в/м, в/в, п/к п/о	Не проводились Не проводились	Не определена Не определена	Маловероятна Возможна в некоторых случаях
Аммония хлорид	Подкислитель мочи	п/о	Не проводились	Не определена	Эффективен для МАФ
Буторфанол	Анальгетическое	п/о, в/м, в/в, п/к	Не проводились	Не определена	Возможна
Медные кольца	Неизвестно	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Противопоказан
Козеквин ³	Гликозаминогликан	п/о	Не проводились	Не определена	Возможна в некоторых случаях
Куркал-фелин ⁴	Хелататор	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Дантролен	Спазмолитическое	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Санация	Неизвестно	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Противопоказана
Диазепам	Спазмолитическое	п/о, в/в	Не проводились	Не определена	Маловероятно
Диета					
Подкисливающая мочу	Подкислители мочи	п/о	Не проводились	Не определена	Эффективна для МАФ
С низким содержанием магния	Снижает концентрацию магния в моче	п/о	Не проводились	Не определена	Эффективна при МАФ
Жидкая ДМСО/DMSO	Снижает удельный вес мочи	п/о	Не проводились	Не определена	Возможна
КВК-вакцина	Противовоспалительное	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Фуросемид	Иммуногенное	п/к	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Глюкокортикоиды	Диуретическое	п/о, п/к, в/в, в/м	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Гидрорастяжение	Противовоспалительное	п/о, п/к, в/в, в/м	Не проводились	Не определена	Маловероятна ⁵
Гидроксизин	Анальгезирующее	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Гиалуронидаза	Антигистаминное	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Интерферон альфа-2a	Фермент	п/к	Не проводились	Не определена	Маловероятна
	Иммуномодулятор	п/о	Не проводились	Не определена	Возможна
	Антифиброзное	Внутрипузырно			
	Противовирусное				
Раствор Люголя	Прижигающее	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Противопоказан
Мегестерола ацетат	Гормональное	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Метенамин	Антисептическое	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Метионин	Подкислитель мочи	п/о	Не проводились	Не определена	Эффективен при МАФ
Метиленовый синий	Антисептическое	п/о	Не проводились	Не определена	Противопоказан
Окстбутинин	Спазмолитическое	п/о	Не проводились	Не определена	Может снижать поллакиурию
Пентосана полисульфат	Гликозаминогликан	п/о	Не проводились	Не определена	Возможна в некоторых случаях
		Внутрипузырно			
Феназопиридин	Анальгетическое	п/о	Не проводились	Не определена	Противопоказан
Фенол	Прижигающее	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Противопоказан
Фенноксисбензамин	Спазмолитическое	п/о	Не проводились	Не определена	Не известна
Пироксикам	Противовоспалительное	п/о	Не проводились	Не определена	Не известно
Хлорид калия	Снижает удельный вес мочи	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Празозин	Спазмолитическое	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Пропантелин	Спазмолитическое	п/о	Не проводились	Не определена	Может снижать поллакиурию
Протагландин Е ₁	Цитопротективное	Внутрипузырно	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Натрия хлорид	Снижает удельный вес мочи	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Тестостерон	Гормональное	в/м	Не проводились	Не определена	Маловероятна
Витамин А	Витамин	п/о	Не проводились	Не определена	Маловероятна

¹ Степень уменьшения выраженности и продолжительности клинических симптомов такая же, как в контрольных группах, оставленных без лечения.² Наш прогноз эффективности основан на контрольных клинических пробах.³ Глюкозамин, хондроитина сульфат и аскорбат магния.⁴ Тетранатриевая этилендиаминовая тетрауксусная кислота, 0,085% или триполифосфат натрия, 0,06%.⁵ Показали себя неэффективными в контрольных исследованиях.

DMSO – диметилсульфоксид, КВК – калицивирусная инфекция кошек, МАФ – магниевый-аммонийный фосфат; в/в – внутривенно, в/м – внутримышечно, п/к – подкожно, п/о – перорально

структивным идиопатическим ЗМПК клиническими контрольными испытаниями пока не установлена.

Антихолинергический препарат пропантелин минимизирует силу и частоту неконтролируемых сокращений мышцы-сжимателя, но оказывает нежелательное действие на давление уретрального сфинктера. При контрольных клинических испытаниях эффективности пропантелина (7,5 мг перорально однократно), который применяли для лечения гематурии и дизурии у котят и кошек без обструкции, не было отмечено отличий в скорости выздоровления по сравнению с контрольной группой (см. таб-

лицы 2 и 4). В этом нет ничего удивительного, потому что лечение пропантелином является симптоматическим. Возможно, продолжительное лечение пропантелином может снизить выраженность дизурии. Мы применяем пропантелин для снижения выраженности и частоты недержания мочи у котят и кошек без обструкции мочевыводящих путей. Это быстродействующий препарат. Однако нужно проявлять осторожность, поскольку передозировка может привести к задержке мочи. Другими потенциальными побочными эффектами могут быть тахикардия, рвота и констипация. Поскольку самая маленькая таблетка

содержит 7,5 мг пропантелина, мы эмпирически назначали этот препарат по 0,25–0,5 мг/кг перорально каждые 12–24 часа. Для установления точного симптоматического действия пропантелина на организм кошки нужны дополнительные исследования.

Для лечения идиопатического ЗМПК рекомендуются и другие спазмолитические препараты для гладкой мускулатуры [оксибутин (0,5–1,25 мг/кошку перорально каждые 8–12 часов), празозин (0,03 мг/кг в/в), феноксibenзамин (2,5–7,5 мг/кошку перорально каждые 12–24 часа) и ацепромазин] и скелетной мускулатуры [дантролен (0,5–2,0 мг/кг перорально каждые 8 часов) и диазепам (1,0–2,5 мг/кошку перорально каждые 8–12 часов)]. Несмотря на то, что некоторые эти препараты приводят к значительному снижению внутриуретрального давления у здоровых котят и кошек с естественной обструкцией уретры, роль спазма гладкой и скелетной мускулатуры в продуцировании клинических симптомов при идиопатическом ЗМПК неизвестна. В небольшом исследовании группы из 6 котят с обструкцией уретры по различным причинам было отмечено, что внутриуретральное давление перед назначением спазмолитических препаратов мало отличалось от давления у здоровых котят без обструкции. Подобные исследования кошек с идиопатическим ЗМПК не проводились. На основе этих данных мы не вправе рекомендовать спазмолитические препараты для гладкой и скелетной мускулатуры для обычного лечения идиопатического ЗМПК.

Противовоспалительные препараты

Логично предположить, что у большинства кошек с идиопатическим ЗМПК присутствуют воспалительные нарушения мочевыводящих путей. Гематурия является показателем (но не патогномоничным) воспаления, дизурия указывает на вовлечение мочевыводящих путей. Специфическая причина или причины воспаления у кошек с идиопатическим заболеванием неизвестны.

Отсутствие специального лечения кошек с идиопатическими причинами гематурии и дизурии побудило на появление множества вопросов о значении противовоспалительных препаратов в снижении клинических симптомов. Успешное уменьшение частоты опорожнений мочевого пузыря не только полезно для кошек, но и снимает волнения хозяев, связанные с неприемлемым поведением их питомцев. К сожалению, было проведено только несколько клинических испытаний краткосрочного и продолжительного действия противовоспалительных лекарств, которые использовали для симптоматического лечения гематурии и дизурии у кошек. Вспомним, что ге-

матурия и дизурия у кошек с идиопатическим ЗМПК часто устраняется самостоятельно.

Глюкокортикоиды

Разумно использовать глюкокортикоиды для снятия симптомов гематурии и дизурии, вызванных воспалением, у кошек с идиопатическим ЗМПК. Для проверки этих предположений мы провели контрольные испытания по применению глюкокортикоидов на группе половозрелых котят и кошек с ЗМПК, не подвергавшихся лечению. Шести кошкам с симптомами заболевания, выбранным наугад, давали 1,0 мг/кг преднизолона перорально два раза в день, а шести кошкам давали плацебо (таблица 4). В обеих группах клинические симптомы снизились в течение 1–2 дней, а гематурия и пиурия уменьшились за 2–5 дней. У одной кошки с рецидивами идиопатического ЗМПК один эпизод лечили преднизолоном, а другой через 6 месяцев — плацебо. Не было выявлено существенных отличий в продолжительности периода устранения клинических симптомов между животными, которым давали преднизолон и плацебо.

Пироксикам

Было эмпирически предположено, что пироксикам, нестероидный противовоспалительный препарат, снижает дизурию и поллакиурию у кошек с идиопатическим ЗМПК. Эмпирическая доза составила 0,3 мг/кг перорально каждые 24 часа. Клинические испытания на двух группах так и не были завершены, поэтому невозможно дать рекомендации относительно эффективности этого препарата.

Диметилсульфоксид

Диметилсульфоксид (DMSO) является анальгезирующим противовоспалительным препаратом со слабым антибактериальным, противогрибковым и противовирусным действием. Было отмечено успешное лечение этим препаратом различных нарушений мочеполовой системы у людей, включая интерстициальный цистит, лучевой цистит, хронический простатит и хронический тригонит у женщин. Ретроградная инфузия 50%-ного раствора безпирогенового DMSO в просвет мочевого пузыря людям с интерстициальным циститом минимизировала клинические симптомы у ряда пациентов.

На основе успешной эффективности DMSO у людей с интерстициальным циститом этот препарат был использован для лечения ЗМПК. Дозировка и частота применения DMSO были полностью эмпирическими. В одном неконтролируемом исследовании внутрипузырное введение 10–20 мл 10%-ного раствора DMSO привело к снятию симптомов у трех кошек с хроническим ЗМПК. Однако соответствующих контрольных испытаний для оценки местного введения DMSO в мочевой пузырь кошкам с ЗМПК не было проведено. В одном контрольном исследовании кошкам с индуцированным циститом внутрипузырно вводили 45%-ный раствор DMSO в течение 3 дней, но при этом не наблюдалось сколько-нибудь значительного снижения бактериальной инфекции или воспаления.

При локальной инстилляции различных количеств раствора (более 25 мл), содержащего от 25 до 50% DMSO, в мочевой пузырь собакам весом от 15 до 40 кг раз в 2 не-

Таблица 4. Специальная, поддерживающая и симптоматическая терапия, имеющая значение для лечения не-обструктивного идиопатического заболевания мочевыводящих путей

Терапия	Контрольные исследования	Эффективность*
Плацебо (лактоза)	Проведены	более 70%
Плацебо (пшеничная мука)	Проведены	более 70%

*Степень снижения продолжительности и тяжести клинических симптомов у заболевших кошек.

дели в течение 6 месяцев не было отмечено побочных эффектов. Использование 100%-ного раствора DMSO вызывало отек слизистой оболочки и кровотечение. Лицензированный для ветеринарной практики продукт содержит 90% DMSO и пиролены; лицензированный для медицинских целей продукт содержит 50% DMSO и в нем нет пироленов. Побочные эффекты для кошек еще не были оценены. Не закончив испытания, мы отвергли его использование для лечения идиопатического ЗМПК.

Амитриптилин

Амитриптилин (Элавил) является трициклическим антидепрессантом и анксиолитиком с антихолинергическими, антигистаминными, анти-альфа-адренергическими, противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, в гуманной медицине препарата широко применяется для лечения интерстициального цистита. Несмотря на его популярность, точный механизм его действия и терапевтическое значение для лечения пациентов с интерстициальным циститом до сих пор не известны. При исследовании действия амитриптилина на 28 пациентах с рефрактерным интерстициальным циститом у 18 (64%) человек наблюдалась ремиссия клинических симптомов, у 5 (18%) – непереносимые побочные эффекты и у 5 (18%) он не дал положительного результата.

Амитриптилин был применен для симптоматического лечения идиопатического ЗМПК. Эмпирическая доза составила 2,5–12,5 мг на кошку перорально каждые 24 часа. В неподтвержденных отчетах предполагалось, что амитриптилин вызывает уменьшение клинических симптомов хронического идиопатического ЗМПК. Следовательно, амитриптилин может быть применен для симптоматического лечения идиопатического ЗМПК. Но нет сообщений о контролируемых клинических испытаниях эффективности амитриптилина для устранения клинических симптомов идиопатического ЗМПК.

Дозировка, частота применения и продолжительность лечения также остаются эмпирическими. Нежелательными реакциями, наблюдавшимися у людей, которых лечили антидепрессивными дозами амитриптилина, были задержка мочи, сухость слизистых оболочек, нарушение зрения, гипотензия, тахикардия, аритмия, угнетение, слабость, сонливость, тромбоцитопения, агранулоцитоз, повышенная активность печеночных ферментов и гипертензивные реакции. У кошек при лечении амитриптилином наблюдались угнетение, задержка мочи, нейтропения, тромбоцитопения, потеря веса и выпадение шерстного покрова. Не закончив исследования безопасности и эффективности применения амитриптилином, мы применяем его с большой осторожностью для лечения идиопатического ЗМПК.

Гликозаминогликаны

Промежуточный эпителий мочевыводящих путей покрыт тонким слоем гидратированных внеклеточных макромолекул, которые называют гликозаминогликанами (ГАГ). Основными биологическими классами ГАГ являются гиалуроновая кислота, гепаран сульфат, гепарин, хондроитин 4-сульфат, хондроитин 6-сульфат, дерматан сульфат и кератан сульфат. Уротелиальные ГАГ (1) предотвращают прикрепление микроорганизмов и кристаллов к стенке мочевого пузыря и (2) ограничивают

движение мочевыводящих белков, ионных и неионных растворов сквозь эпителий. Количественные и качественные нарушения слоя ГАГ и последующее повышение эпителиальной проницаемости гипотетически могут быть каузативным фактором в патогенезе идиопатического ЗМПК и интерстициального цистита у людей.

Пероральное и внутримышечное назначение пентозана полисульфата натрия (Элмира), полусинтетического ГАГ-аналога гепарина с низким молекулярным весом, часто используется для лечения интерстициального цистита у людей. Пентозан полисульфат усиливает действие ГАГ и уменьшает повреждение клеток. Ремиссия симптомов наблюдалась у 28–40% людей с интерстициальным циститом, которых лечили пентозаном полисульфатом перорально и внутримышечно, по сравнению с 13–20%-ной ремиссией у пациентов, принимавших плацебо. Побочными эффектами, которые редко наблюдались у этих пациентов, были увеличенное протромбиновое время, эпистаксиз, десневое кровотечение, алопеция, абдоминальные боли, диарея и тошнота. Эмпирическая доза, экстраполированная на основе медицинских исследований, составила 2–10 мг/кг перорально каждые 12 часов. Однако не было проведено контрольных испытаний безопасности и эффективности пентозана полисульфата и других ГАГ при лечении идиопатического ЗМПК. Хотя логично предположить пользу лечения ГАГ для восстановления эпителиальной оболочки, но в настоящее время еще невозможно дать точных рекомендаций.

Гидрорастяжение мочевого пузыря

Примерно у 30% людей с интерстициальным циститом наблюдалось явное, хотя и временное уменьшение клинических симптомов после контролируемого гидрорастяжения мочевого пузыря под анестезией (терапевтическое гидрорастяжение). Хотя точное действие гидрорастяжения мочевого пузыря не известно, но возможно оно заключается в следующем: (1) повышении уротелиального образования ГАГ, (2) сокращении нейротетидов, сенсоров мочевого пузыря или (3) ишемической дегенерации сенсорных нервных окончаний внутримышечной стенки.

Контролируемое гидрорастяжение мочевого пузыря при цистоскопии снижало клинические симптомы у кошек с идиопатическим ЗМПК. Однако для оценки эффективности гидрорастяжения еще не было проведено контрольных клинических испытаний. Если для диагностики идиопатического ЗМПК применяют ретроградную контрастную рентгенографию или цистоскопию, то при интерпретации реакции на любую форму терапии следует проявлять крайнюю осторожность, поскольку эти диагностические методы связаны с гидрорастяжением мочевого пузыря.

Уротелиальная санация

Некоторые ветеринарные врачи рекомендуют проведение цистотомии для лаважа и санации слизистой оболочки мочевого пузыря животным с хроническим циститом, уретритом и обструкцией уретры. Несмотря на использование этой процедуры, еще не было проведено экспериментальных или клинических исследований по оценке ее эффективности. Сообщалось, что эта методика приносит малую пользу. В этом нет ничего удивительного при

поражении мочевого пузыря и уретры. Если одни специалисты верят в пользу этой процедуры (однако мы — нет), удаление слизистой оболочки мочевого пузыря вряд ли окажет благоприятное воздействие на уретру. Эта форма терапии противопоказана.

Другие препараты

Различные авторы рекомендуют разнообразные препараты для лечения и профилактики заболеваний мочевыводящих путей у кошек (таблица 3). Но по этим рекомендациям еще не было проведено контрольных клинических испытаний. Рекомендации по применению тестостерона, касторового масла, чеснока, мегестрола ацетата, вакцины против калицивирусной и герпесвирусной инфекции кошек типа 1, раствора Люголя, Куркал-фелина, витамина А, гиалуронидазы и различных гомеопатических препаратов основаны больше на предположениях, чем на фактах. Мы не рекомендуем использовать эти препараты.

Литература

- Barsanti JA, Finco DR, Scotts EB, et al: Feline urologic syndrome: Further investigation into therapy. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:387, 1982. *This article discusses a controlled clinical trial of chloramphenicol, lactated Ringer's solution, and propantheline for the management of idiopathic LUTD.*
- Buffington CA, Chew DJ, Kendall MS, et al: Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc* 210:46, 1997. *A prospective study of the causes of hematuria, dysuria, pollakiuria, and inappropriate urination in nonobstructed male and female cats is discussed.*
- Kruger JM, Osborne CA: Recurrent, nonobstructive, idiopathic feline lower urinary tract disease: An illustrative case report. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:312, 1995. *This is a case report illustrating the natural biologic behavior of untreated feline idiopathic LUTD.*
- Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM, et al: Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *J Am Vet Med Assoc* 199:211, 1991. *This article describes a prospective study of causes of hematuria, dysuria, pollakiuria, and urethral obstruction in male and female cats.*
- Kruger JM, Osborne CA, Lulich JP, et al: Management of nonobstructive idiopathic feline lower urinary tract disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26:571, 1996. *This is a review of clinical features, potential causes, and management of feline idiopathic LUTD.*
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, et al: Disorders of the feline lower urinary tract disorders. In: Osborne CA, Finco DR, eds: *Canine and Feline Nephrology and Urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, pp 625-680. *This is a comprehensive review of etiopathogenesis, clinical features, diagnosis, and management of feline lower urinary tract diseases.*
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP, et al: Prednisolone therapy of idiopathic feline lower urinary tract disease: A double-blind clinical study. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26:563, 1996. *This article describes a controlled clinical trial of prednisolone for the management of feline idiopathic LUTD.*

Идиопатический (интерстициальный) цистит у кошек

К. А. Тони Бьюффингтон
Д. Дж. Чью

Термины «урологический синдром» и «заболевание мочевыводящих путей» в последнее время используют при диагностике по крайней мере шести различных причин опорожнения мочевого пузыря вследствие раздражения (дизурия, поллакиурия), гематурии и неприемлемого мочеиспускания у кошек. Авторы сообщали о своих опытах, проведенных со 132 кошками (рис. 1) с симптомами раздражающего опорожнения (Buffington et al., 1997). Процент кошек с идиопатическим (интерстициальным) циститом (ИЦ) (61%) совпадал с результатами исследований, проведенных за последние 40 лет.

Оценка результатов анализа мочи у кошек с раздражающим опорожнением очень сложна (рис. 1), потому что часто встречаются ложные отрицательные или положительные результаты. Например, результаты при измерении pH мочи тест-полоской и измерительным прибором будут разными, тест-полоска даст 6,5, а прибор 5,8–7. Более того, повышение pH мочи могут вызывать не только диета или бактериальная инфекция мочевыводящих путей, pH мочи больше 7 может быть связан со стрессом при перевозке к ветеринарному врачу. Гематурия и протеинурия также имеют непредсказуемые значения у кошек с

уролитиазом или инфекцией мочевыводящих путей. Даже присутствие или отсутствие кристаллов не может быть показателем. У большинства кошек с камнями в мочевом пузыре нет кристаллурии (у некоторых кошек с камнями вообще может не быть симптомов), в то время как у многих здоровых кошек присутствуют кристаллы в моче. Таким образом, ни один из этих параметров не будет диагностическим показателем какого-либо заболевания. Для идентификации конкрементов (струвитных и оксалато-кальциевых), анатомических дефектов и неоплазии выполняют рентгенографическое исследование. Положительные результаты посева мочи показывают инфекцию мочевыводящих путей, которую нужно лечить соответствующими антибиотиками.

Цистоскопия нужна для диагностики интерстициального цистита, чтобы продемонстрировать типичную повышенную васкуляризацию и петехиальные кровотечения в подслизистом слое. Повышенная васкуляризация и грануляция также являются результатом другого заболевания мочевого пузыря, но эти состояния имеют и другие характерные черты (присутствие опухолей, камней, бактериальной инфекции). Контрастные исследования

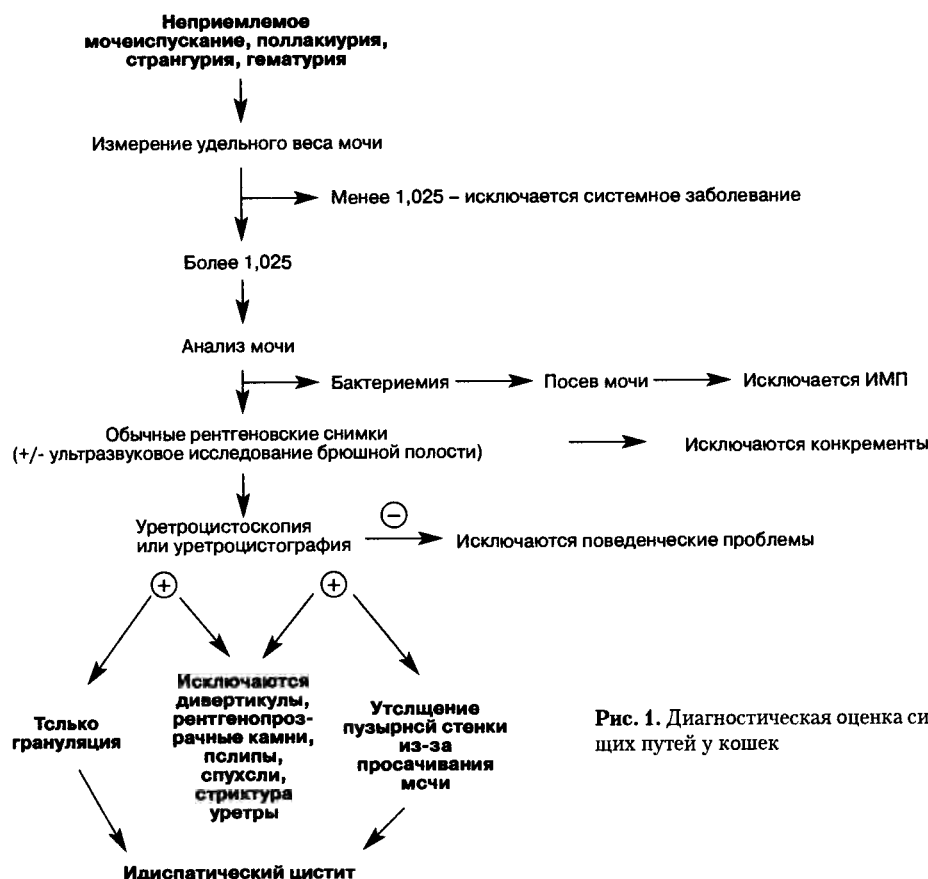


Рис. 1. Диагностическая оценка симптомов нарушения мочевыводящих путей у кошек

больше подходят для диагностики кошек, потому что в данном случае возможности цистоскопии сильно ограничены. Чаще всего при оценке кошек в Университете штата Огайо находили очаговые или диффузные утолщения стенки мочевого пузыря, неровную слизистую оболочку и везико-уретеральный рефлюкс. Результаты контрастной цистографии были в норме у 80% кошек с ИЦ. Если при повторном исследовании не найдено никаких нарушений, то следует предположить, что причиной являются поведенческие нарушения.

ЛЕЧЕНИЕ

Симптомы острого необструктивного ИЦ часто проходят спонтанно за несколько дней вне зависимости от лечения, что не дает возможности точно оценить успех применяемой в это время терапии. Профилактика рецидивов данного заболевания пока не разработана.

Диета может играть множественное значение в лечении ИЦ. У большинства кошек с ИЦ образуется кислый рН мочи (рН менее 6,5) и кристаллы. В присутствии макрокристаллурии показаны изменения в диете для разбавления мочи без повышения рН. Хотя кристаллурия обычно доброкачественная, но большие кристаллы могут повреждать и так воспаленный мочевой пузырь. При нашем последнем обследовании мы нашли, что 60% кошек получали 100% сухой корм, а у 17% животных ежедневный рацион на 75% состоял из сухого корма (Buffington *et al.*, 1997). Это не значит, что сухой корм может вызывать ИЦ, но данный вид питания может маскировать или

ухудшать нарушения у кошек, к ним предрасположенным (делая их чувствительными к пище, а не вызывая обусловленное диетой заболевание). Следовательно, мы рекомендуем размачивать сухой корм или кормить кошек консервированным кормом. Из-за риска уретральной обструкции у котят мы рекомендуем кормить их консервированными кормами, предназначенными для снижения рН. Хотя формула сухого корма направлена на подавление развития струвитного уролитиаза, мы считаем, что сухой корм менее эффективен в этом отношении, чем консервированный. Польза от потребления большого количества воды заключается в растворении любых нежелательных веществ в моче, более частом мочеиспускании, что уменьшает продолжительность контакта пузырной стенки с мочой и удаление избытка кристаллов. Также мы рекомендуем постоянно кормить кошек одним и тем же кормом, чтобы снять стресс от перехода на другой корм.

Мы считаем, что стресс играет важную роль в развитии и рецидивах ИЦ и может спровоцировать первый эпизод заболевания у восприимчивых животных. К сожалению, стресс трудно определить количественно. В анамнезе должны быть выделены все стрессовые ситуации в жизни кошки, которые могут заключаться в изменении окружающей обстановки, погоды, активности, диеты, режима кормления, в жизни владельца, замене туалета, прибавлении и убавлении членов семьи владельца, появлении других животных и т.д. Поэтому кошек с ИЦ нужно избавить от стрессовых ситуаций. Для

снятия стресса от окружающей обстановки мы рекомендуем предоставить кошке укрытие повыше, где она могла бы свободно и естественно следовать своим хищным поведенческим особенностям. Это могут быть высокое приспособление для лазанья и игрушки, с которыми кошка будет играть. Недавно разработанные феромоны кошек также помогают снимать стресс от окружающей обстановки у кошек с ИЦ.

В нескольких рецидивирующих случаях мы лечили болевой синдром. Специалисты по поведению животных рекомендуют лечить неприемлемое мочеиспускание амитриптилином. Амитриптилин обладает некоторыми свойствами, полезными для кошек с ИЦ, включая анальгезию, стабилизацию мембран тучных клеток, неэпинефриновое ингибирование (что приводит к снижению регуляции неадренергической трансмиссии) и антихолинергические эффекты, а также антагонизм к рецепторам глутамата и натриевым агонистам. Предварительные результаты исследования кошек в Ветеринарном госпитале при Университете штата Огайо позволили предположить, что клинические симптомы у некоторых кошек будут явно снижаться терапией амитриптилином. Уменьшение клинических симптомов не всегда бывает связано с улучшением вида мочевого пузыря при цистоскопии. Контрольные исследования безопасности амитриптилина для кошек с ИЦ еще не были проведены. Мы назначали этот препарат один раз в день вечером перед сном. Дозировка составляла 2,5–12,5 мг. У некоторых кошек уменьшение клинических симптомов было очень резким, однако другим не принесло практически никакой пользы. Поскольку безопасность продолжительного лечения кошек амитриптилином еще не ясна, мы рекомендуем выполнить анализ активности печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы) до лечения и через 1 месяц после лечения, а также ежегодно, чтобы не допустить развития дисфункции печени. Исходя из своего опыта авторы считают, что двухлетнее применение амитриптилина в этой дозе не дало побочных эффектов. Потенциальными побочными эффектами могут быть задержка мочи (антихолинергический эффект) и повышение концентрации печеночных ферментов. Другие трициклические препараты, такие как дезипрамин и нортриптилин, также могут вызывать побочные эффекты, но они еще не провере-

ны. Также мы добились определенного успеха по обезболиванию мочевого пузыря с помощью буторфанола у кошек с хроническим идиопатическим циститом. Нужны более продолжительные исследования лечения ИЦ такой мерой, как снятие боли.

Экспериментальное подтверждение этих рекомендаций по большей части отсутствует, эта ситуация сходна с подтверждением различных видов лечения для людей с ИЦ. Для людей с ИЦ был опробован заменитель гликозаминогликанов [пентозана полисульфат (элмирон)], его безопасность и эффективность для кошек с ИЦ еще исследуется. Мы надеемся, что появление ИЦ у нескольких видов млекопитающих должно повысить интерес исследователей к выяснению причин этого болезненного и ослабляющего заболевания.

Успешное лечение заболеваний мочевыводящих путей зависит от точной диагностики причины симптомов. Идиопатический цистит является самой распространенной причиной этих симптомов, а первые эпизоды болезни обычно устраняются спонтанно. Животных с хроническим рецидивирующим заболеванием нужно тщательно обследовать, сделать анализ мочи и провести визуализацию мочевыводящих путей, чтобы идентифицировать причину заболевания. После точной диагностики необходимо соответствующее лечение. В зависимости от диагноза прописывают различные лечебные диеты, терапию окружающей обстановкой и обезболивающие препараты (в тяжелых рецидивирующих случаях). Пока не проведены клинические испытания других терапевтических подходов, следует избегать по крайней мере рецидивов нарушений, которые поддаются известному лечению.

Литература

- Buffington CAT, Chew DJ, Kendall MS, et al: Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *J Am Vet Med Assoc* 210:46, 1997. *Presentation of data from 1993 to 1995 showing that the majority of cases of lower urinary tract disease still are idiopathic.*
- Sant GR, ed: *Interstitial Cystitis*. New York: Lippincott-Raven, 1997. *This book presents a comprehensive review of IC, including a detailed comparison of the features of IC in cats and in humans.*
- Scrivani PV, Chew DJ, Buffington CAT, et al: Results of retrograde urethrography in cats with idiopathic, non-obstructive lower urinary tract disease and their association with pathogenesis: 53 cases (1993-1995). *J Am Vet Med Assoc* 211:741, 1997. *This article presents a detailed examination of the role of anatomy in urethral obstruction of male cats with IC.*

Дисфункция уретрального сфинктера у кобелей

Сыюзи Арнольд

УРС ВЕБЕР

В спокойном состоянии мочевого пузыря является резервуаром для мочи, а его закрытие поддерживается уретрой. Моча будет удерживаться, пока давление в пузыре не будет превышать уретрального давления закрытия пузыря. Если уретральное давление закрытия пузыря не превышает внутрипузырного давления, то это явление называют несостоятельностью механизма уретрального сфинктера (НМУС). В такой ситуации у животного развивается недержание мочи.

У собак уретральное давление создает не один отдельный сфинктер, оно зависит от взаимодействия нескольких физиологических механизмов. Особенно важную роль играет гладкая мускулатура уретры, которая контролируется вегетативной нервной системой, а также подслизистое сосудистое сплетение и фиброзная ткань. У сук в уретральном закрытии участвует вся уретра. У кобелей для уретрального закрытия необходима только проксимальная четверть уретры, так называемые перепончатая и предстательная части. Следовательно, животные с уролитиазом могут удерживать сознательный контроль над мочеиспусканием после перенесенной уретростомии в надлобковой, мошоночной и промежуточной области губчатой части канала (Stone and Barsanti, 1992). Даже операцию в области перехода перепончатой части в губчатую можно проводить без риска возникновения недержания мочи. После операции в области перепончатой части может наблюдаться временное недержание мочи (Yoshioka and Carb, 1982). Однако после операции в области проксимальной части уретры, такой как

удаление патологической простатической ткани, недержание мочи является частым осложнением (Basinger et al., 1989).

ЭТИОЛОГИЯ

Операции на уретре не являются единственной причиной НМУС-обусловленного недержания мочи у кобелей. Уретральное закрытие может быть ослаблено спонтанно, что также приводит к недержанию мочи. У сук эта проблема особенно часто наблюдается после стерилизации (Arnold et al., 1989). Недержание мочи у кобелей наблюдается реже, а НМУС не является его главной причиной. Holt (1985) отмечал, что из 38 кобелей с недержанием мочи только у 5 было найдено НМУС, по сравнению с 60 суками с НМУС из 138 сук с недержанием мочи.

Также у кобелей нет очевидной взаимосвязи между кастрацией и недержанием мочи вследствие НМУС. С 1990 по 1996 гг. в клинике Зурича побывали 22 кобеля с НМУС, только 7 не было кастрировано, еще у двух собак недержание мочи наблюдалось до кастрации и усилилось после нее.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

У кобелей и сук наблюдаются различные клинические симптомы (таблица 1). У сук моча не удерживается, главным образом во время сна (Arnold et al., 1989), а у кобелей наблюдается постоянное недержание (Weber et al., 1997). Мочатся эти собаки нормально и в остальном полностью здоровы.

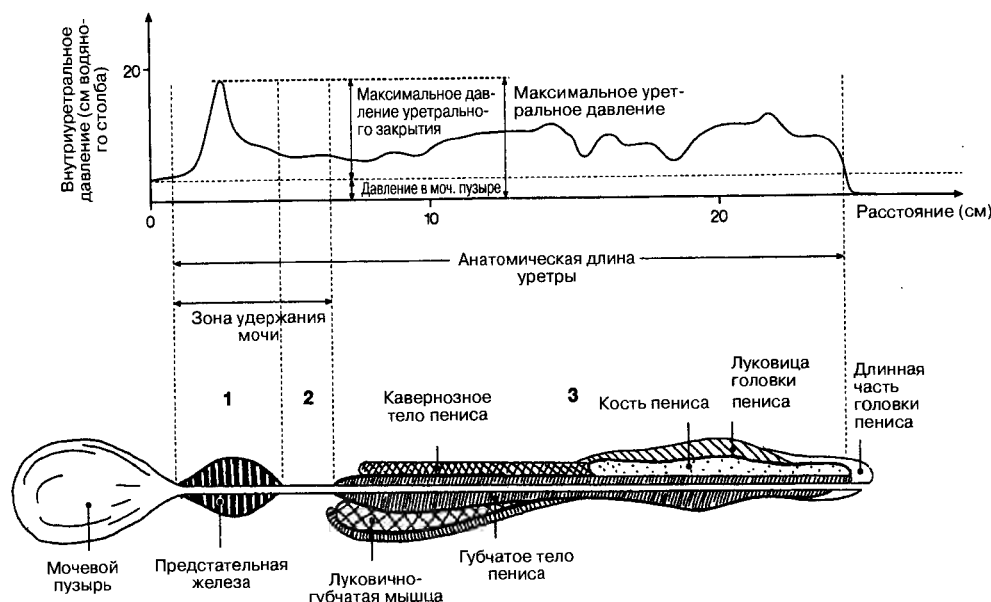


Рис. 1. Типичный профиль уретрального давления здорового кобеля породы бигль, записанный при помощи метода микродактиков. Корреляция функций и морфологических характеристик. 1 — предстательная часть, 2 — перепончатая часть, 3 — губчатая часть канала (Взято из Weber UTH, Arnold S, Hubler M, et al: Surgical treatment of male dogs with urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism incompetence. Vet Surg 26:51-56, 1997)

ДИАГНОСТИКА

Даже если анамнез свидетельствует о НМУС, животное нужно тщательно обследовать. Если в анамнезе или при общем осмотре предполагаются неврологические проблемы, необходимо провести полное неврологическое обследование. Если недержание мочи присутствует от рождения, нужно провести внутривенное контрастное исследование, чтобы исключить врожденные нарушения, такие как эктопия мочеточников. У старых животных для исключения неоплазии необходимы рентгенография и УЗИ. Болезни, вызывающие полиурию и полидипсию, могут быть причиной позыва к мочеиспусканию ночью. Их нужно диагностировать с помощью биохимического анализа крови и анализа мочи. По отрицательным результатам посева мочи, взятой путем цистосцентеза, исключают бактериальную инфекцию. Заболевание предстательной железы исключают при помощи ректальной пальпации и УЗИ.

Если результаты всех исследований окажутся в норме, то вероятной причиной недержания мочи можно считать НМУС, а значит, нужно начинать лечение. У сук подходящим инструментом для подтверждения диагноза является профилометрия уретрального давления. Эту оценку можно сделать методом перфузии (Rosin et al., 1980) или при помощи микродатчиков (Holt, 1989). Однако профилометрия уретрального давления не дает точных результатов для кобелей.

РОЛЬ ПРОФИЛОМЕТРИИ УРЕТРАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Есть только несколько публикаций о профилометрии уретрального давления (рис. 1) у кобелей с недержанием мочи при помощи перфузионного метода (Ritcher and Ling, 1985; Rosin and Barsanti, 1981), однако их результаты отличаются друг от друга.

В одном исследовании наблюдалось краткое и продолжительное совпадение профилей уретрального давления, которые измеряли с помощью микродатчиков у здоровых кобелей. В том же исследовании сравнивали тонометрические параметры здоровых кобелей и кобелей с НМУС (Kupper, 1995). У кобелей с НМУС максимальное давление закрытия уретры в предстательной части ($13,9 \pm 5,7$ см H_2O , $n = 14$) было намного ниже, чем у здоровых ($20,0 \pm 10,3$ см H_2O , $n = 5$). В области перепончатой части больших отличий не наблюдалось ($7,7 \pm 3,4$ см H_2O и $7,5 \pm 3,8$ см H_2O). Эти результаты совпадают с клиническими наблюдениями в том, что за поддержание уретрального давления отвечает предстательная часть уретры. Однако метод микродатчиков не подходит для диагностики, потому что результаты повторных измерений максимального давления уретрального закрытия в проксимальной части уретры не совпадают. Это обусловлено наличием семенного холмика – постоянной складки, расположенной с дорсомедиальной стороны вдоль всей предстательной части уретры. Данная структура придает разрезу уретры V-образную форму (рис. 2). Во время измерений величина пика зависит от места установки датчика. Если датчик прикреплен к этой плотной структуре, то получают различные результаты пикового давления, и даже небольшой поворот катетера приводит к различной амплитуде.

Таблица 1. Уретральное закрытие и случаи недержания мочи из-за дисфункции уретрального сфинктера: различия между суками и кобелями

	Суки	Кобели
Зона уретры, отвечающая за удержание мочи	Вся уретра	Перепончатая и предстательная часть
Тип недержания мочи у собак с НМУС	Просачивание мочи, как правило, во сне	Постоянное просачивание мочи
Статистика случаев недержания мочи относительно стерилизации и кастрации	Наблюдается в основном после стерилизации	Более 30% кобелей с НМУС не кастрировано
Эффект при назначении альфа-адренергических препаратов	В 90% случаев	В менее чем 50% случаев

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Рекомендуемым лечением НМУС является терапия альфа-адренергическими препаратами, которые стимулируют альфа-рецепторы уретральной стенки и, следовательно, повышают давление уретрального закрытия (Ritcher and Ling, 1985). НМУС у сук обычно очень хорошо поддается этому лечению. В 90% случаев при этом можно добиться удержания мочи, но такая терапия менее успешна для кобелей (см. таблицу 1). Было отмечено, что фенилпропаноламин не действует на 50% кобелей с НМУС (Kupper, 1995). В этих случаях рекомендуется хирургическое вмешательство. Данные препараты нужно осторожно использовать для собак с гипертензией или прогрессирующим заболеванием сердца, поскольку они повышают кровяное давление.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Эта хирургическая процедура похожа на вазопексию, которую проводят для профилактики ретрофлексии мочевого пузыря у собак с паховой грыжей (Weber et al., 1997). После общей анестезии животное укладывают в дорсальном положении. Некастрированных кобелей вначале кастрируют, лигируя семенные сосуды и семявыносящий проток. Брюшную полость открывают каудальным медиальным разрезом. Каудальные концы семявыносящих протоков вытягивают в брюшную полость путем осторожной тракции. Оба этих протока передвигают латерально, пока они не составят угол 60° со срединной линией. Точка пересечения семявыносящего протока с латеральной абдоминальной стенкой служит отметкой уровня пексии. Точное место пексии на этом уровне будет перпендикулярно целиотомии и находится на одной трети расстояния между срединной линией и латеральным краем позвоночника (рис. 3). Перпендикулярно к целиотомии на внешнем краю прямой брюшной мышцы делают разрез длиной 4–5 см. Брюшную стенку отделяют гемостатическими щипцами. Свободные концы семявыносящих протоков зажимают и с минимальным натяжением проталкивают через брюшную стенку, оставляя пенисную часть уретры в ее естественном положении. Анатомический ретрактор удаляют, чтобы получить нормальное анатомическое расположение. К семявыносящим протокам прикладывают легкое натяжение, чтобы

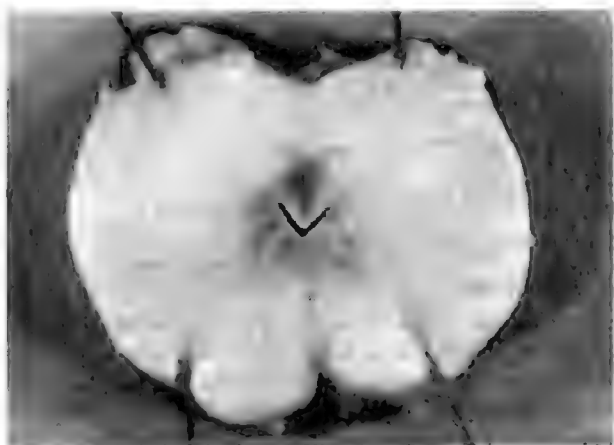


Рис. 2. Поперечный разрез простатической части уретры: V-образная форма просвета уретры образована выступающим семенным холмиком (Взято из Weber UTH, Arnold S, Hubler M, et al: *Surgical treatment of male dogs with urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism incompetence. Vet Surg* 26:51-56, 1997)

выдвинуть предстательную железу на 1 см краниально для пальцевого контроля. Семявыносящие протоки прикрепляют к стенке тела при помощи простого узловатого шва, используя шовный материал PDS 2-0, а также при помощи ленты из PDS (0,7 × 1,0 см) швами из PDS 2-0. Ленту PDS затем пришивают к внешней прямой фасции простыми узловатыми швами. И, наконец, выполняют обычно закрытие вентрального срединного разреза.

Для контроля результатов операции рекомендуется контрастная уретроцистография до операции и после нее. Мочевой пузырь опорожняют через катетер, а затем наполняют его раствором контрастного вещества (5 мл/кг). В идеале, на латеральном снимке должно быть видно удлинение уретры на 2-3 см и кранио-вентральное смещение шейки мочевого пузыря в брюшную полость. Эта процедура успешна для шести из семи кобелей с НМУС, однако в трех случаях понадобилась дополнительная медикаментозная терапия для достижения полного удержания мочи (Weber et al., 1997).

Литература

- Arnold S, Arnold P, Hubler M, et al: Incontinentia urinae bei der kastrierten Hundin: Häufigkeit und Rassedisposition. *Schweiz Arch Tierheilkd* 131:259, 1989. *This retrospective study of 412 bitches 3 to 10 years after spaying discusses the occurrence, extent of urinary incontinence, and response to medical treatment.*
- Basinger RR, Rawlings CA, Barsanti JA, et al: Urodynamic alterations associated with clinical prostatic diseases and prostatic surgery in 23 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:385, 1989. *The urodynamic alterations associated with clinical prostatic disease and prostatic surgery in 23 dogs are described.*
- Holt PE: Urinary incontinence in the bitch due to sphincter mechanism incompetence: Prevalence in referred dogs and retrospective analysis of sixty cases. *J Small Anim Pract* 26:181, 1985. *A retrospective analysis of 174 cases of canine incontinence (136 females and 38 males) was made to determine the incidence of sphincter mechanism incompetence.*
- Holt PE: Simultaneous urethral pressure profilometry in the bitch: Methodology and reproducibility of the technique. *Res Vet Sci* 47:110, 1989. *The microtransducer technique for urethral pressure profilometry in the bitch is described.*

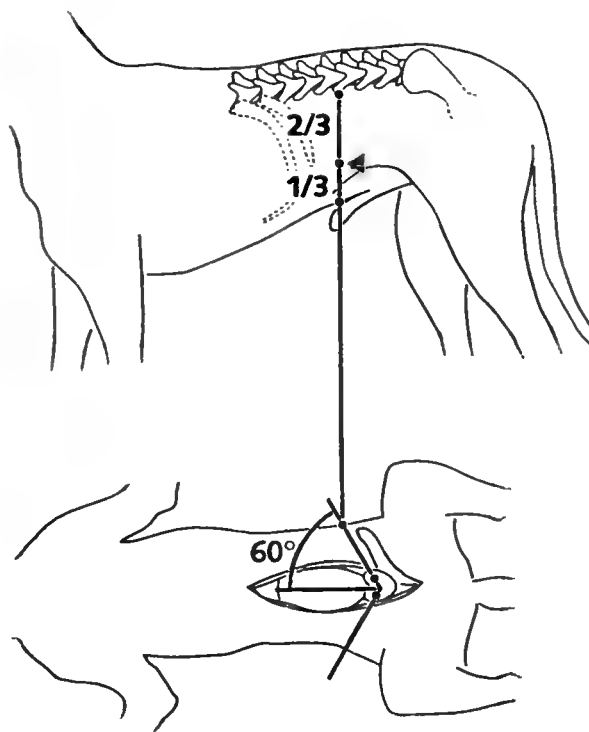


Рис. 3. Вазопексия при хирургическом лечении кобелей с дисфункцией уретрального сфинктера; локализация области пексии (Взято из Weber UTH, Arnold S, Hubler M, et al: *Surgical treatment of male dogs with urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism incompetence. Vet Surg* 26:51-56, 1997)

- Kupper JR: Urethradruckprofile bei gesunden und harninkontinenten Rti-den. Doctoral Thesis, Veterinary Medical Faculty, University of Zurich, 1995. *The microtransducer method was used to examine five normal healthy male dogs. The results were investigated for short- and long-term reproducibility and compared with the results of 14 incontinent male dogs with urethral sphincter mechanism incompetence.*
- Richter KP, Ling GV: Clinical response and urethral pressure profile changes after phenylpropanolamine in dogs with primary sphincter incompetence. *J Am Vet Med Assoc* 187:605, 1985. *Urethral pressure profiles were recorded in 11 female and 8 male dogs with urinary incontinence due to USMI before and after treatment with phenylpropanolamine.*
- Rosin AE, Barsanti JA: Diagnosis of urinary incontinence in dogs: Role of the urethral pressure profile. *J Am Vet Med Assoc* 178:814, 1981. *Urethral pressure profiles were recorded in six male and three female dogs with urinary incontinence.*
- Rosin A, Rosin E, Oliver J: Canine urethral pressure profile. *Am J Vet Res* 41:1113, 1980. *Urethral pressure profiles were recorded in seven females and six male healthy adult dogs; the perfusion technique is described.*
- Stone EA, Barsanti JA, eds: Postoperative management and surgical complications of canine urethral obstruction. In: Stone EA, Barsanti JA, eds: *Urologic Surgery of the Dog and Cat*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992, p 157.
- Weber UTH, Arnold S, Hubler M, et al: Surgical treatment of male dogs with urinary incontinence due to urethral sphincter mechanism incompetence. *Vet Surg* 26:51, 1997. *The surgical procedure and follow-up in seven male dogs is described.*
- Yoshioka MM, Carb A: Antepubic urethrostomy in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:290, 1982. *The surgical technique and clinical application of the antepubic urethrostomy in three dogs is described.*

Использование антихолинергических препаратов при заболеваниях мочевыводящих путей

Индия Ф. Лэйн

Антихолинергические препараты иногда используют при лечении нарушений мочевыводящих путей, связанных с частым мочеотделением, внезапным мочеотделением, недержанием мочи и болями. Эти рекомендации дают на основании холинергического действия на сократимость мочевого пузыря. Если уменьшить чрезмерную сократимость мочевого пузыря, можно ожидать нормального накопления и удержания мочи. В данной статье суммирована информация по холинергической фармакологии, а также показания, действие, побочные эффекты и сведения по ветеринарному использованию антихолинергических препаратов.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

По своему действию антихолинергические препараты конкурируют с ацетилхолином в преганглиях нервных окончаний мозгового вещества надпочечников и в симпатических и парасимпатических вегетативных ганглиях (никотиновых рецепторах), а также там, где постганглии нервных волокон парасимпатической вегетативной нервной системы (мускариновые рецепторы) иннервируют окончания. Ацетилхолин также является главным нейротрансмиттером в соматических нейромышечных соединениях и в некоторых частях центральной нервной системы (никотиновых рецепторах). В обычных дозах антихолинергические препараты действуют главным образом как конкурентные ингибиторы мускариновых рецепторов, и их чаще называют антимускариновыми препаратами (рис. 1). Таким образом, их основное действие направлено на клетки-эффекторы парасимпатической нервной системы, но может наблюдаться и дополнительное физиологическое действие из-за их влияния на холинергическую передачу по всему организму.

В мочевыводящих путях парасимпатические импульсы передаются через половой нерв в ганглий стенки мочевого пузыря и в мускариновые рецепторы в гладкой мышце-сжимателе (рис. 1). Во время нормального накопления мочи парасимпатический сигнал подавляется, благодаря чему мочевой пузырь медленно наполняется. Минимальные изменения внутрипузырного давления или колебания сенсорной активности развиваются до достижения порогового объема. В это время может произойти сознательное опорожнение мочевого пузыря или оно будет подавлено до подходящего момента. Для эффективного накопления мочи необходимы целостный контроль центральной нервной системы, адекватная растяжимость и аккомодация мышцы-сжимателя и адекватное сопротивление началу опорожнения. Антимускариновые препараты, многие из которых обладают спазмолитическим и обезболивающим действием, применяются для облегчения накопления мочи, потому что они действуют путем блокирования сокращающих реакций на действие ацетилхолина и облегчают расслабление мышцы-сжимателя.

ПОКАЗАНИЯ

Показаниями для назначения антимускариновых препаратов являются непроизвольные сокращения мышцы-сжимателя, при которых рефлексы данной мышцы запускаются малым объемом мочи в мочевом пузыре или давлением. Причинами гиперсократимости мочевого пузыря могут быть невропатические нарушения (гиперрефлексия мышцы-сжимателя), воспалительные или раздражающие нарушения (сенсорная гиперрефлексия) и идиопатические нарушения (нестабильность мышцы-сжимателя). При гиперактивном сжимателе непроизвольные сокращения не могут подавляться, что приводит к ощущению позыва и просачиванию небольшого количества мочи. С клинической точки зрения гиперсократимость мочевого пузыря проявляется в недержании мочи и поллакиурии. Недержание мочи может быть сходно с остаточным перемежающимся недержанием, наблюдаемым при уретральной дисфункции или связанным с изменением положения тела (вставанием, ходьбой или прыжками). Часто очень трудно определить, было ли опорожнение мочевого пузыря сознательным или непроизвольным. Нестабильность сжимателя или пороговый объем можно зафиксировать при помощи цистометрии, когда внутрипузырное давление измеряется во время наполнения мочевого пузыря. Синдром снижения накопительной функции мочевого пузыря, при котором снижены вместимость и аккомодация мочевого пузыря, но не зафиксированы непроизвольные сокращения, также может быть отдельным клиническим случаем, приводящим к перемежающемуся недержанию мочи.

Антимускариновые и спазмолитические препараты также используют для симптоматического облегчения болезненных и раздражающих состояний мочевого пузыря, включая инфекцию мочевыводящих путей, неоплазию мочевыводящих путей, фиброз мочевого пузыря и идиопатическое заболевание мочевыводящих путей у кошек. При большинстве этих заболеваний главное значение имеет лечение основного нарушения, а антимускариновые препараты имеют минимальную эффективность.

АНТИМУСКАРИНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Прототипом антимускариновых препаратов являются алкалоиды беладонны, такие как атропин, скополамин и гиосциамин. Диффузный холинергический антагонизм и короткий период полувыведения обеспечили развитие синтетических антимускариновых препаратов с более специфическим сходством к различным подтипам рецепторов, минимальными побочными эффектами и продолжительным действием. Антимускариновые препараты, используемые в ветеринарной медицине, приведены в таблице 1.

Пропантелин (Про-Бантин, *Roberts*) является широко распространенным синтетическим четвертичным ам-

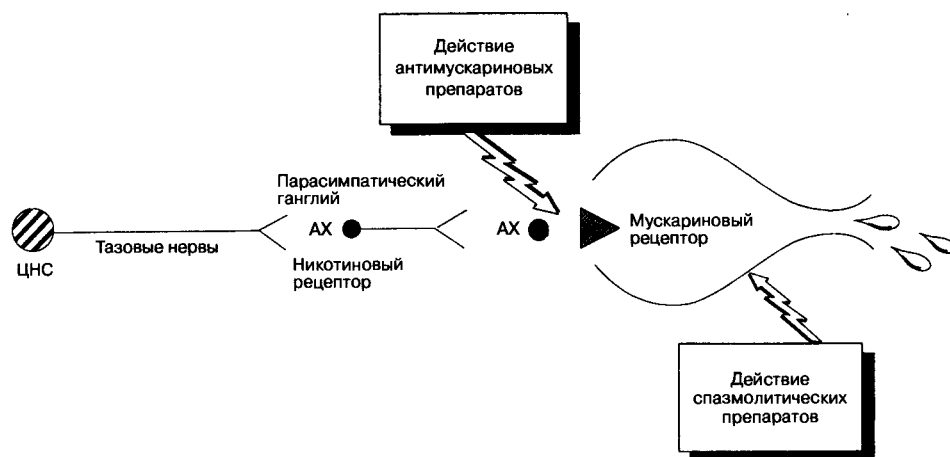


Рис. 1. Схема парасимпатической иннервации мочевого пузыря и области действия антимускариновых и спазмолитических препаратов

монийным соединением, который используют для расслабления мочевого пузыря. По силе он сходен с атропином. Этот препарат увеличивает вместимость мочевого пузыря и подавляет рефлекс опорожнения у здоровых людей, что приводит к увеличению объема мочи до первого сокращения, тем самым повышая общую вместимость мочевого пузыря и уменьшая амплитуду непроизвольных сокращений у людей с неврологической дисфункцией мочевого пузыря. В ветеринарной медицине пропантелин рекомендуют для лечения недержания возбуждения, которое характеризуется неприемлемым мочеиспусканием, поллакиурией и недержанием мочи у собак. В одном исследовании пропантелин назначали (7,5 мг перорально каждые 8 часов) колли с несостоятельностью уретры и идиопатической нестабильностью мышцы-сжимателя, для другой собаки этот препарат был эффективен только частично (Lappin and Barsanti, 1987). Рекомендуемой начальной дозой для собак является 7,5–15 мг перорально каждые 12 часов, иногда требуется общая доза 30 мг каждые 8 часов.

Пропантелина бромид также рекомендуется для симптоматического лечения необструктивного заболевания мочевыводящих путей у кошек. В одном небольшом исследовании было, однако, отмечено, что пропантелин (7,5 мг на кошку 1 раз п/о) не ускорил снижения клинических симптомов по сравнению с плацебо (Barsanti et al., 1982). У кошек пропантелин (5–7,5 мг на кошку п/о) оказывает продолжительное действие, и дополнительные дозы могут не потребоваться еще 2–3 дня.

Оксибутина хлорид (Дитропан, ALZA Corporation) и дицикломина гидрохлорид (Бентил или Бентилон, Marion Merrell Dow) являются антимускариновыми и спазмолитическими веществами, структурно сходными с пропантелином. У этих препаратов меньшая антимускариновая активность, чем у атропина и пропантелина, но они обладают сходным с папаверином расслабляющим действием на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного и мочеполового тракта. Оксибутинин также обладает местным обезболивающим и антигистаминным действием на мочевыводящие пути, и его действие похоже на действие пропантелина у людей. Внутрипузырное введение оказалось очень эффективным для собак и людей с непереносимостью перорального назначения препарата.

Этот путь введения связан с минимальными побочными эффектами, но вряд ли его можно применять в обычной ветеринарной практике. Оксибутинин продолжительного действия (Дитропан XL, ALZA Corporation) и более урологически селективный антагонист мускариновых рецепторов — толтеридина тартрат (Денрол, Pharmacia and Upjohn) недавно были введены в гуманной медицине.

Оксибутинин (0,5 мг перорально каждые 12 часов) приводит к устранению недержания мочи, связанного с нестабильностью сжимателя, обусловленной лейкоемией кошек. Увеличение порогового объема и давления было зафиксировано с помощью цистометрии (Lappin and Barsanti, 1987). Устранение недержания мочи и улучшение уродинамических параметров также было зафиксировано у двух собак с идиопатической нестабильностью сжимателя. У одной собаки, которую прежде лечили пропантелином, наблюдалось только частичное исчезновение недержания (Lappin and Barsanti, 1987). Автор считает оксибутинин эффективным для лечения зафиксированной и предполагаемой нестабильности сжимателя, рефрактерного недержания мочи, для молодых собак с мочеполовыми нарушениями и компромиссной вместимостью мочевого пузыря. Оксибутинин продают в таблетках по 5 мг и в виде сиропа с концентрацией 1 мг/мл. Для кошек и собак эффективна общая дозировка 0,5–1,0 мг перорально каждые 8–12 часов, для средних и крупных собак нужна дозировка 1,25–3,75 мг/собаку перорально каждые 8–12 часов. Для молодых животных интервалы между применением должны быть больше. Высокие дозы, которые рекомендуют повсеместно, не требуются и могут быть даже опасны.

Имипрамин (Тофранил, Geigy) является трициклическим антидепрессантом с разнообразным действием на мочевыводящие пути. Трициклические антидепрессанты обладают антихолинергическим, антигистаминным и адренергическим действием, а также расслабляющим мышцы, седативным и обезболивающим свойствами. Антихолинергическое и небольшое стимулирующее действие на альфа- и бета-адренергические рецепторы облегчает накопление мочи. На сжиматель они оказывают прямое и сильное ингибирующее действие, которое может быть обусловлено антагонизмом к ионам кальция, блокадой нораэpineфрина и местным обезболиванием. Трицикли-

Таблица 1. Рекомендуемые дозы и режимы применения антимускариновых препаратов

Основное название	Торговая марка	Основное действие	Рекомендуемая дозировка	Комментарии
Пропантелин	Про-Бантин	Антимускариновое	Собаки: 7,5–30 мг п/о каждые 8–24 часа; 0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 8 часов Кошки: 5–7,5 мг п/о каждые 24–72 часа	Пероральная абсорбция различна, окончательная доза строго индивидуальна
Оксибутинин	Дитропан	Спазмолитическое, антимускариновое, местное обезболивающее	Собаки: 0,2 мг/кг п/о каждые 8–12 часов; 1,25–3,75 мг п/о каждые 12 часов для большинства собак Кошки: 0,5–1,0 мг п/о каждые 8–12 часов	
Дицикломин	Бентил или Бентилол	Спазмолитическое, антимускариновое	Собаки: 10 мг п/о каждые 6–8 часов	
Имипрамин	Тофранил	Антимускариновое, адренергический агонист, мышечный релаксант	Собаки: 5–15 мг п/о каждые 12 часов Кошки: 2,5–5 мг п/о каждые 12 часов	Возможны тремор и седативный эффект
Флавоксат	Уриспар	Мышечный релаксант	Собаки и кошки: 100–200 мг п/о каждые 6–8 часов	

ческие антидепрессанты рекомендуют для лечения женщин с недержанием побуждения и стрессовым недержанием мочи. Имипрамин также используют для лечения детей с функциональным энурезом и некоторых пациентов с фиброзным и плохо растяжимым мочевым пузырем. Иногда этот препарат используют для лечения недержания мочи у собак. Рекомендуемая доза — 5–20 мг/собаку перорально каждые 12 часов и 2,5–5 мг/кошку перорально каждые 12 часов. Хотя клинический опыт использования имипрамина не зафиксирован, пробное лечение назначают, когда другие препараты оказываются неэффективными.

В законченном автором исследовании оксибутинин (2,5 мг перорально каждые 8 часов), дицикломин (10 мг перорально каждые 8 часов) и имипрамин (10 мг перорально каждые 8 часов) назначали 12 здоровым собакам породы бигль (весом от 9 до 12 кг). Сравнивали цистометрические параметры и профиль уретрального давления до и после лечения различными препаратами. При цистометрии солевым раствором значения порогового объема и отношение порогового объема к весу тела после применения дицикломина были слегка выше, чем до лечения и после применения оксибутинина и имипрамина (значение порогового объема и отношение порогового объема к весу тела в первом случае — 5,3 и 5,4 мл/кг, во втором случае и перед лечением — 4,2 и 3,7 мл/кг). Подобным образом сход фазы наполнения (измерение растяжимости и эластичности мочевого пузыря) был меньше после назначения дицикломина (31,1 см и относительное значение 22,5 см H₂O/дл после дицикломина, и 53,9 и 54,9 см H₂O/дл до лечения). Сравнимый, но более сглаженный эффект наблюдался при цистометрии углекислым газом. При изучении дозировки не было отмечено значительных расхождений в цистометрических параметрах после лечения оксибутинином и имипразином и до лечения. Максимальные значения давления уретрального закрытия после лечения оксибутинином и имипразином сук породы бигль были слегка ниже, чем у кобелей. Не было отмечено никакой значительной реакции уретры после назначения дицикломина. Расхождения этих параметров внутри контрольных групп не позволили оценить значение этих результатов, однако цистометрический метод слишком грубый инструмент, чтобы оценить нюансы действия антимускариновых препаратов на

здоровых собак. Более явные результаты можно ожидать при использовании этих препаратов для больных собак. Имеет смысл продолжать дальнейшие исследования действия дицикломина, тем более, что его стоимость в 2–4 раза ниже оксибутинина.

Эмепрониума бромид (Цетиприн, *Kabi-Vitrum*) является антихолинергическим препаратом, действующим на ганглионные и эффекторные клетки. Этот препарат не продают в Северной Америке, но его можно найти в Европе. Данный препарат назначали 21 суке с недержанием мочи, которое не поддавалось повторной гормональной терапии. Только у 6 из 21 собаки наблюдалось явное улучшение, у 3 собак улучшение было временным. Улучшение также наблюдалось у 2 собак с нестабильностью сжимателя и у одной собаки с подозрением на недержание мочи (*Holt, 1984*).

Флавоксат (Уриспар, *SmithKline Beecham*) является другим релаксантом гладкой мускулатуры с некоторым местным обезболивающим действием, похожим на действие оксибутинина и дицикломина. Флавоксат менее эффективен, чем другие мышечные релаксанты мочевыводящих путей, но он имеет слабое антимускариновое действие. Этот препарат используют в основном для снятия болезненности и дизурии при заболеваниях мочевыводящих путей.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИМУСКАРИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Потенциальными побочными эффектами антихолинергических препаратов являются седация, илеус, рвота, констипация и задержка мочи. У людей неблагоприятными осложнениями после приема антихолинергических препаратов являются сухость слизистых оболочек ротовой полости и конъюнктивы глаз, тахикардия, также наблюдаются обострения глаукомы. У собак и кошек самым распространенным побочным эффектом применения антихолинергических препаратов является рвота, которая уменьшается при снижении дозы и частоты назначения. У некоторых кошек после перорального введения антихолинергических препаратов наблюдается сильное слюнотечение, которое можно минимизировать, давая препараты в капсулах. При изучении автором действия оксибутинина, имипрамина и дицикломина на здоровых биглей не было отмечено

но каких-либо побочных эффектов, кроме небольшого снижения веса. Антимускариновые препараты следует с большой осторожностью назначать животным с заболеваниями сердца, гипертиреозом, аритмией, гипертензией и обструктивными нарушениями мочевыводящих путей. Глаукома является абсолютным противопоказанием. Импипрамин нельзя назначать животным с заболеваниями почек и печени, судорогами и гематологическими нарушениями.

Учитывая побочные эффекты, основным показанием для назначения антимускариновых препаратов является предполагаемая или зафиксированная нестабильность мышцы-сжимателя мочевого пузыря. При необходимости лечения антимускариновыми препаратами терапию следует начинать с низких доз, которые медленно повышают до получения желаемого действия без значительных побочных эффектов. Всегда следует выявлять и корректировать нейрогенные нарушения. Для выявления роли антимускариновых препаратов в лечении урологических нарушений нужны дополнительные исследования их действия на собак и кошек.

Литература

Barsanti JA, Finco DR, Shotts EB, et al: Feline urologic syndrome: Further investigation into therapy. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:387, 1982. *This article describes a prospective study of cats with nonobstructive feline lower urinary tract disease in which resolution of clinical signs did not differ after propantheline*

administration, antibiotic administration, fluid diuresis, or no therapy.

Holt PE: Efficacy of emepronium bromide in the treatment of physiological incontinence in the bitch. *Vet Rec* 114:355, 1984. *This article summarizes the clinical response to emepronium bromide in 21 female dogs with refractory urinary incontinence.*

Lane IF, Lappin MR: Urinary incontinence and congenital urogenital anomalies in small animals. In: Bonagura JD, ed: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 1022. *Included in this article is a summary of urinary bladder storage dysfunction in juvenile dogs and the potential role of anticholinergic agents in their management.*

Lappin MR, Barsanti JA: Urinary incontinence secondary to idiopathic detrusor instability: Cystometrographic diagnosis and pharmacologic management in two dogs and a cat. *J Am Vet Med Assoc* 191:1439, 1987. *This article provides an initial description of idiopathic detrusor instability in small animals, along with a brief review of the disorder and its pharmacologic management.*

Levin RM, Wein AJ: Direct measurement of the anticholinergic activity of a series of pharmacological compounds on the canine and rabbit urinary bladder. *J Urol* 128:396, 1982. *This is a report of a study comparing the relative potency of numerous anticholinergic agents at muscarinic receptors in isolated canine bladder preparations.*

Moreau PM, Lappin MR: Pharmacologic management of urinary incontinence. In Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy X*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 1214. *This article reviews the major classes and pharmacologic agents available for treatment of micturition disorders in small animals.*

Wein AJ: Pharmacology of incontinence. *Urol Clin North Am* 22:557, 1995. *This is a comprehensive review of agents that are used to facilitate urine storage in human patients.*

Заболевания репродуктивной системы

ВИККИ МЕЙЕРС-БАЛЛЕН

РЕДАКТОР-КОНСУЛЬТАНТ

Врожденные заболевания репродуктивной системы у собак и кошек	994
ДНК-тестирование наследственных заболеваний собак	999
Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук	1004
Искусственное осеменение сук	1006
Диагностика беременности у сук	1008
Использование релаксина сыворотки крови для диагностики беременности у сук	1013
Бесплодие у сук	1015
Бесплодие у кошек	1019
Современные терапевтические рекомендации в отношении беременных сук	1021
Медикаментозное лечение патологических родов и показания для кесарева сечения у сук ..	1023
Влияние гипотиреоза на бесплодие кобелей	1029
Заболевания семенников у кобелей	1031
Обзор методов прерывания беременности у сук	1036

Врожденные заболевания репродуктивной системы у собак и кошек

Викки МЕЙЕРС-ВАЛЛЕН

НОРМАЛЬНОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Нормальное половое развитие зависит от успешного завершения трех последовательных этапов: (1) формирования половых хромосом, (2) развития половых признаков на гонадном уровне и (3) развития половых признаков на фенотипическом уровне. Набор половых хромосом, который соответствует генетического полу здоровых животных, устанавливается при оплодотворении. Зигота получает или две X-хромосомы, или одну X, а другую Y-хромосому, и этот хромосомный набор поддерживается во всех клетках путем митоза. На ранних стадиях морфология XX- и XY-эмбрионов одинакова. У обоих есть генитальный гребень, из которого в дальнейшем развиваются семенники или яичники. У них также есть мюллеровы и вольфовы протоки, урогенитальный синус, генитальный бугорок и генитальные выпуклости, из которых развиваются внешние и внутренние половые органы (рис. 1). Дифференциация генитального гребня в семенники или яичники определяет пол на гонадном уровне и является окончанием индифферентной стадии развития эмбриона. Хотя для нормального развития индифферентной стадии необходимо несколько генов, но в половом развитии гены, определяющие пол, играют центральную роль.

В нормальном состоянии половые признаки на *гонадном* уровне определяются по набору половых хромосом: присутствие Y-хромосомы приводит к развитию семен-

ников, а ее отсутствие – к развитию яичников. Определяющий пол региональный Y-ген, Sry, расположен на Y-хромосоме. В этом гене закодирован фактор, определяющий развитие семенников, и он является генетическим сигналом для начала дифференциации семенников из генитального гребня (обзор *Goodfellow and Lovell-Badge, 1993*). Sry полностью отличается от гена для H-Y-антигена, которого больше не считают способным инициировать развитие семенников. Трансгенетические эксперименты на мышах показали, что Sry единственный Y-ген, необходимый для индукции семенников (*Koopman et al., 1991*), есть и другие доказательства этой теории (обзор *Goodfellow and Lovell-Badge, 1993*). При отсутствии Y-хромосомы и Sry генитальный гребень в нормальном состоянии становится яичником. Ген Dax1 обычно располагается на каждой X-хромосоме в двойном количестве и может играть роль в подавлении мужских генов во время дифференциации яичников (*Swain et al., 1996*).

Фенотипические половые признаки в нормальном состоянии контролируются гонадными половыми признаками. Если перед гонадной дифференциацией удалить генитальный гребень из XX- и XY-эмбрионов, то будет развиваться женский фенотип. Это показывает, что эмбрион запрограммирован как на развитие женского пола, так и его развитие может быть переориентировано на развитие мужской особи. Критической стадией переориентации является развитие семенников. Семенники вы-

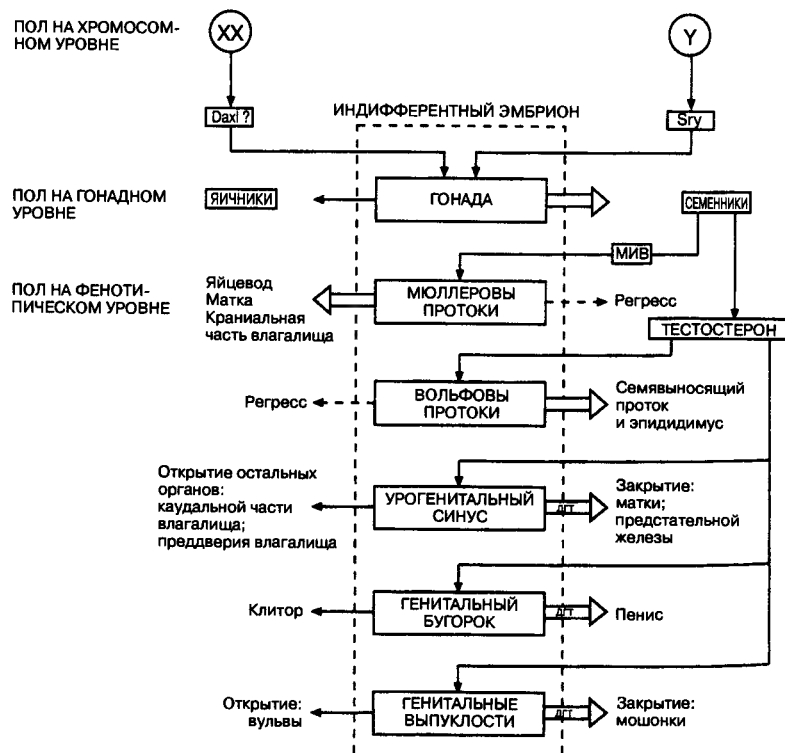


Рис. 1. Нормальное половое развитие. (Взято из Morrow D.A.: *Current Therapy in Theriogenology 2*. Philadelphia: WB Sanders, 1986)

Таблица 1. Основные признаки отдельных нарушений полового развития*

Нарушения	Кариотип	Гонада	Производные мюллеровых протоков	Производные вольфовых протоков	Наружные гениталии	Диагноз
Набор половых хромосом	XXY	Яички	Нет	Эпидидимус, семявыносящий проток	Мужские	XXY-синдром
	XO	Изменчивая гонада	Матка, яйцевод, влагалище	Нет	Женские	XO-синдром
	XX/XU	Яичники или гонада с компонентами яичка и яичника или яички	Различия зависят от количества функциональных яичек		Женские или двойные или мужские	Химера
Половые признаки на гонадном уровне	XX	Яички	Матка	Эпидидимус +/- семявыносящий проток	Крипторхизм, гипоспадий, смещенный препуций	XX-реверсия пола (Sry-отрицательные): XX-мужские
		Гонада с компонентами яичка и яичника	Матка +/- яйцевод	+/- эпидидимус	Женские или увеличенный клитор	Истинный XX-гермафродитизм
Половые признаки на фенотипическом уровне		Яичники	Матка и яйцеводы	+/- эпидидимус	Двойственные или мужские	Экзогенный андроген/ прогестаген
Женский псевдогермафродитизм	XX					
Мужской псевдогермафродитизм	XU	Яички	Матка и яйцеводы	Эпидидимус, семявыносящий проток	Мужские +/- крипторхизм	Синдром персистенции мюллеровых протоков
	XU	Яички	Нет	Нет	Женские	Полный Tfm
	XU	Яички	Нет	+/- эпидидимус, +/- семявыносящий проток	Двойственные или женские	Неполный Tfm

* Примерами являются нарушения, наблюдаемые у собак и кошек.

деляют два вещества, которые действуют весь критический период эмбрионального развития и побуждают эмбрион развиваться в мужскую особь: (1) мюллерово ингибирующее вещество (МИВ), которое вызывает регресс мюллеровых протоков, и (2) тестостерон, который стимулирует формирование семявыносящих сосудов и эпидидимуса из вольфовых протоков (рис. 1). В наружных половых органах тестостерон (Т) конвертируется в дигидротестостерон (ДГТ) ферментом 5-альфа-редуктазой. Дигидротестостерон стимулирует образование предстательной железы, мужской уретры, пениса и мошонки соответственно из уrogenитального синуса, генитального бугорка и генитальных выпуклостей (рис. 1). Опускание семенников в мошонку завершает образование наружных мужских половых органов, но генетический и гормональный контроль всех этих процессов еще до конца не выяснен. При отсутствии семенников и их мужских гормонов развиваются женские половые органы (рис. 1).

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Интерсексуальность является основным термином, описывающим животных с двойственными гениталиями. Однако он не может быть специфичным, потому что двойственность гениталий может развиваться из-за нарушения полового развития на любой стадии. Нарушения половой дифференциации можно классифицировать по той стадии, с которой пошло нарушение нормального полового развития. Таким образом, имеются три категории: нарушения пола на хромосомном, гонадном и фенотипическом уровнях (таблица 1). Более точный диагноз, который определит нарушение в соответствии с его этиологией, должен ставиться после получения такой ин-

формации. В ближайшем будущем эти нарушения будут определяться по специфической генной мутации, которая отвечает за этот дефект.

План диагностики должен включать исследование набора половых хромосом путем прямой оценки хромосом и кариотипа. Присутствие или отсутствие Sry-гена у собак должно быть оценено путем молекулярного анализа, такого как цепочная реакция полимеразы (см. *реверсивность половых XX-хромосом*). Для определения пола на гонадном уровне используют гистологию, может потребоваться серия гонадных срезов для идентификации гонад, имеющих компоненты семенников и яичников. Для определения пола на фенотипическом уровне нужно точное описание наружных и внутренних половых органов. Может быть полезен анализ гормонов в периферической крови, но необходимы тесты на гонадотропин-высвобождающий гормон (ГнВГ) и стимуляцию человеческого хорионического гонадотропина (чХГ), особенно при сомнительной концентрации андрогена (*Shille and Olson, 1989*).

Нарушения набора половых хромосом

Отмечено большое количество нарушений половой дифференциации, главной причиной которых является аномальное количество и строение половых хромосом. В общем, у животных с нарушением количества половых хромосом, таким как синдром XXY и XO, наблюдаются недоразвитые гениталии, и они остаются стерильными, но гениталии четко принадлежат к женскому или мужскому фенотипу (таблица 1). Гонадный пол химер и мозаик зависит от распределения XX- и XY-клеток внутри генитального гребня. Фенотипические половые признаки определяются по присутствию и количеству тестикулярной ткани внутри гонады. Нарушения набора половых хромосом

в основном происходят из-за случайных событий, таких как ошибки в хромосомной сегрегации или слияние зигот. Следовательно, эти нарушения не наследственные.

Нарушение пола на гонадном уровне

В этой категории нарушений нет согласия между набором половых хромосом и гонадным полом особи. Этих животных называют особями с реверсивным полом. При XX-реверсии пола половыми хромосомами будут XX, но в гонаде особи развивается яичко (или компоненты яичка и яичника). Эти нарушения отмечают у собак, но не у кошек.

XX-реверсия пола

У собак с XX-реверсией пола 78 XX-хромосом и различное количество тестикулярной ткани в гонадах. Пораженных собак называют истинными XX-гермафродитами (у них по крайней мере одна гонада с компонентами яичек и яичников) или XX-кобелями с двумя яичками (таблица 1). Оба фенотипа могут быть в одном помете. Фенотипичные мужские половые признаки зависят от количества тестикулярной ткани у пораженной особи. Таким образом, у истинных XX-гермафродитов могут быть нормальные женские наружные половые органы или увеличенный клитор с костью клитора, похожий на пенис, либо любой фенотип между ними. У XX-кобелей чаще всего встречается каудально смещенный препуций, пенис с гипоспадием и билатеральный крипторхизм. XX-реверсия пола наблюдается как наследственное нарушение у английских кокер спаниелей, биглей, веймаранеров, керри блю терьеров, китайских мопсов и немецких гладкошерстных легавых (Meyers-Wallen et al., 1995). Скорее всего это наследственное нарушение у данных пород, но способ наследования пока не определен. У американских кокер спаниелей XX-реверсия пола передается по наследству аутосомным рецессивным путем (Meyers-Wallen and Paterson, 1988). Автор наблюдала отдельные случаи XX-реверсии пола у мягкошерстных пшеничных терьеров, померанских шпицев и доберманов.

Диагноз XX-реверсии пола зависит от подтверждения присутствия 78 XX-хромосом и по крайней мере одного яичка или гонады с компонентами яичка и яичника. Однако подъем концентрации Т в периферической крови в ответ на стимуляцию ГнВГ и чХГ подтверждает присутствие тестикулярной ткани, но не является диагностическим показателем. Отсутствие подъема концентрации Т в ответ на стимулирующие тесты не исключает диагноза XX-реверсии пола. Для точной диагностики нужна гистологическая демонстрация тестикулярной ткани хотя бы в одной гонаде собак с 78 XX-хромосомами. Для определения точной этиологии XX-реверсии пола нужен молекулярный тест на присутствие Sry-гена, такой как ПЦР. Например, у большинства людей с XX-реверсией пола Y-хромосома в кариотипе не определяется, но Sry-ген присутствует, что можно продемонстрировать с помощью ПЦР. Эти Sry-положительные XX-особи получают Sry-транслокацию от родителей. Это говорит о том, что Sry-ген может быть перенесен с Y-хромосомы на другую хромосому, возможно, во время образования гамет. Следовательно, в семье может быть только один Sry-положительный индивид с XX-реверсией пола. Sry-положительные особи с XX-реверсией пола не были отме-

чены среди собак, но возможно их появление, как и среди людей.

Sry-отрицательные особи с XX-реверсией пола были отмечены среди американских кокер спаниелей и немецких короткошерстных пойнтеров (Meyers-Wallen et al., 1995a, 1995b), а также среди свиней, овец и людей. У этих особей не было зафиксировано Sry-транслокации, потому что Sry-ген полностью отсутствовал. Появление нескольких особей с нарушениями в помете вполне возможно. У американских кокер спаниелей эта форма XX-реверсии пола имеет наследственный характер в виде аутосомного рецессивного наследования (Meyers-Wallen and Paterson, 1988). До сих пор не ясно, будет ли тот же аутосомный ген отвечать за XX-реверсию пола у других пород собак. Однако у американских и английских кокер спаниелей за это нарушение отвечает один и тот же ген, потому что у них одни и те же предки.

XX-кобели будут стерильными, потому что большинство из них принадлежит к истинным XX-гермафродитам. Лечение истинных XX-гермафродитов и XX-кобелей заключается в хирургическом удалении гонад или матки, а также, если собака чувствует себя некомфортно, в удалении увеличенного клитора и кости клитора. Во время исследований по разведению американских кокер спаниелей у ряда истинных XX-гермафродитов был эстральный цикл и некоторые даже принесли потомство. Тем не менее, размножение подобных собак строго запрещено. С генетической точки зрения нужно отметить, что оба родителя американского кокер спаниеля с нарушениями были носителями гена. Также по крайней мере две трети однопометников собаки с нарушениями были носителями гена. В настоящее время нет тестов для определения таких собак и носителей гена.

Нарушения пола на фенотипическом уровне

У этих животных половая принадлежность гонад соответствует набору половых хромосом, но наружные и внутренние половые органы имеют двойную природу. Животных с генетическими аномалиями называют женскими или мужскими псевдогермафродитами (таблица 1).

Женский псевдогермафродитизм

У женских псевдогермафродитов все хромосомы XX и два яичника. Развитие двойственных гениталий происходит из-за экзогенного или эндогенного действия андрогена во время развития. У собак это наблюдалось на особях с XX-набором хромосом, двумя яичниками и мужским фенотипом, который варьировался от небольшого увеличения клитора до практически нормальных мужских наружных половых органов с предстательной железой. Ятрогенной причиной в некоторых случаях было назначение андрогена или прогестогена во время беременности. Основными симптомами были кровотечение во время начала проэструса, недержание мочи и инфицирование матки. Подобных случаев не было отмечено у кошек.

Постановка диагноза женского псевдогермафродитизма зависит от подтверждения набора XX-хромосом и присутствия яичников. Перед удалением гонад нужна проверка с помощью теста на эндогенное производство андрогена. Подъем сывороточной концентрации Т в ответ на стимуляцию ГнВГ и чХГ предполагает тестикулярное производство андрогена. Только при XX-наборе

хромосом эти результаты предполагают ХХ-реверсию пола (см. выше), а не женский псевдогермафродитизм. Для дифференциации этих диагнозов нужны гистологические анализы гонад. Аномальный подъем сывороточной концентрации андрогена в ответ на стимуляцию адренотропным гормоном предполагает производство андрогена надпочечниками, как и при адреногенитальном синдроме у людей. Если нет повышенного эндогенного производства андрогена, нужно искать в анамнезе экзогенное введение андрогена.

При женском псевдогермафродитизме рекомендуют проведение овариогистерэктомии с последующими гистопатологическими анализами гонад. Однако при нарушениях мочеотделения перед операцией рекомендуют контрастные рентгенографические исследования, чтобы определить, не нужно ли дополнительное хирургическое вмешательство. Профилактикой является запрет на назначение стероидов (андрогена и прогестогена) во время беременности. Поскольку формирование наружных и внутренних половых органов у собак происходит на 34–46-й день беременности, что определялось по пиковому значению сывороточной концентрации лютеинизирующего гормона у сук (Meyers-Wallen, 1991, 1993), то следует избегать назначения стероидов именно в этот период.

Мужской псевдогермафродитизм

Половые хромосомы мужских псевдогермафродитов – ХУ, у них есть яички, а также женские наружные и внутренние половые органы, развитые в различной степени (таблица 1). Естественно, что это определение исключает ХХ-кобелей, у которых половая принадлежность гонад не совпадает с набором половых хромосом (см. выше ХХ-реверсия пола). В мужском псевдогермафродитизме распознают две категории: (1) слабая регрессия мюллеровых протоков (синдром персистирования мюллеровых протоков) и (2) нарушение андроген-зависимой маскулинизации (включая дефекты синтеза андрогена, 5-альфа-редуктазы или андрогеновых рецепторов).

Синдром персистирования мюллеровых протоков

Синдром персистирования мюллеровых протоков (СПМП) был отмечен у цвергшнауцеров в США, бассет хаундов в Нидерландах и персидских кошек (Meyers-Wallen and Paterson, 1989a). У пораженных цвергшнауцеров-кобелей были половые хромосомы ХУ, два яичка и нормальная андроген-зависимая маскулинизация внутренних и наружных гениталий. Однако дополнительно у них были два яйцевода, матка с шейкой и краниальная часть вагины. Примерно у половины больных собак наблюдался односторонний или двухсторонний крипторхизм, а у остальных были нормальные опустившиеся яички. Следовательно, по одному общему осмотру определить больных кобелей не представлялось возможным. Чаще всего это нарушение обнаруживали по клиническим симптомам пиометры, инфекции мочевыводящих путей или распространения инфекции из предстательной железы.

Диагноз СПМП ставят на основании присутствия половых хромосом ХУ, двух яичек и всех производных мюллеровых протоков (таблица 1). Лечение заключается в кастрации и гистерэктомии. Тело матки заключено между маленькой шейкой и краниальной частью вла-

галища с краниодорсальной стороны предстательной железы. В некоторых случаях присутствует короткое соединение между краниальной частью влагалища и предстательной частью уретры, что позволяет инфекции подниматься в матку. Во время гистерэктомии нужно удалить как можно большую часть влагалища.

Профилактика заключается в исключении больных собак и носителей гена из программ разведения. У цвергшнауцеров СПМП передается аутосомным рецессивным способом наследования (Meyers-Wallen, 1989). Несмотря на то, что и суки, и кобели могут быть носителями гена, только гомозиготные кобели представляют пораженный фенотип. Такие кобели с яичками, опустившимися в мошонку, обычно плодовиты, но использовать в разведении их строго запрещено. Больные собаки передают СПМП всему помету, давая собак с дефектами или носителей гена. Этиология этого нарушения неизвестна. Больные собаки продуцируют биологически активное МИВ во время критического периода эмбрионального развития, когда происходит регрессия мюллеровых протоков (Meyers-Wallen, 1989c, 1993). Следовательно, есть подозрение, что мюллеровы протоки не чувствительны к МИВ, возможно, из-за дефекта рецепторов.

Нарушения андроген-зависимой маскулинизации

К этой категории относятся кобели с половыми хромосомами ХУ, у которых два яичка и нормальная регрессия системы мюллеровых протоков. Однако гениталии, для которых требуется андроген, не могут развиваться нормально (таблица 1). Наследственные дефекты этого типа поражают кобелей как на пренатальном, так и на постнатальном периодах развития. Нарушение андроген-зависимой маскулинизации может варьироваться от слабого (неполное нарушение) до тяжелого (полное нарушение). Основной дефект, вызывающий этот фенотип, может присутствовать (1) в производстве андрогена, (2) конверсии Т в ДГТ или (3) рецепции андрогена на уровне органа-мишени. Дефект производства андрогена не зафиксирован у собак и кошек. Термины *андрогенрезистентность* или *нечувствительность к андрогену* относятся к синдрому, когда при нормальном производстве андрогена наблюдается нарушение маскулинизации. Это включает в себя дефекты фермента 5-альфа-редуктазы в андрогеновых рецепторах. Дефект в 5-альфа-редуктазе нарушает конверсию Т в ДГТ, но он не зафиксирован у собак и кошек. Термин *тестикулярная феминизация* описывает нарушения в рецепторах андрогена. При синдроме тестикулярной феминизации нарушается и Т- и ДГТ-зависимая маскулинизация, что приводит к полному или частичному нарушению маскулинизации. Эти дефекты зафиксированы у собак и кошек.

Гипоспадий

Это нарушение расположения мочевого отверстия, что связано с неполной маскулинизацией уrogenитального синуса во время образования мужской уретры. В результате уретральное отверстие может произойти в любом месте по ходу эмбриологического развития генитального бугорка. Гипоспадий отмечен в качестве наследственного дефекта у некоторых пород собак, у других видов животных наблюдается тератоген-индуцированный гипоспадий. В первоначальный дифференциальный диагноз

могут входить такие наследственные дефекты, как ХХ-реверсия пола, особенно если гипоспадий сопровождается аномальной мошонкой или маткой. В диагностику должны входить исследования хромосомного набора (половые хромосомы) и признаков пола на гонадном уровне. Обычно не требуется хирургической коррекции этого дефекта, потому что гипоспадий редко вызывает трудности в мочеотделении. Собаки с таким дефектом способны нормально размножаться. Однако когда этиология гипоспадия неизвестна, то собак с дефектом нужно исключать из программ разведения, чтобы предотвратить распространение наследственного гипоспадия.

Синдромы тестикулярной феминизации

Эти синдромы вызывает мутация X-гена, ответственного за андрогенные рецепторы. Пораженные особи – кобели с половыми хромосомами ХУ и двумя яичками (таблица 1). Производные мюллеровых протоков у них отсутствуют, как у здоровых кобелей. Однако наблюдается частичное или полное нарушение андроген-зависимой маскулинизации, что зависит от полной или частичной нефункциональности андрогенных рецепторов. Хотя производство Т и его конверсия в ДГТ происходит нормально, органы-мишени не способны адекватно реагировать на них.

При полной тестикулярной феминизации андрогенные рецепторы полностью нефункциональны и андроген-зависимая маскулинизация полностью отсутствует. Кобели с патологией часто выглядят, как женские особи с нарушенным циклом и стерильностью. Дефект этого типа был отмечен у домашних короткошерстных кошек (*Meyers-Wallenand et al., 1989b*). В брюшной полости находятся два яичка, но нет ни эпидидимуса, ни семявыносящих протоков. Как и следовало ожидать, матка отсутствует, потому что производство МИВ и реакция на него протекают нормально. Наружные гениталии принадлежат к женскому фенотипу. Высокоаффинная связь ДГТ в генитальных фибробластах не зафиксирована, что подтверждает нарушение функций рецепторов.

У людей синдромы неполной тестикулярной феминизации вызывают различные мутации гена андрогенных рецепторов, что проявляется в различных степенях маскулинизации. Спектр проявлений этого дефекта варьируется от особей с двойственными гениталиями до фенотипических мужских, но бесплодных особей. Автор наблюдала множество кошек с синдромами неполной тестикулярной феминизации. У них были половые хромосомы ХУ и два яичка в двухраздельной мошонке. Наружные гениталии были женскими, это было вульвоподобное генитальное отверстие с женским открытием уретры и тупиковым влагалищем. Было несколько гипоспадиев, а пенис был похож на клитор. Обследования одной из кошек показали, что у нее нет дефицита в Т или ДГТ. Хотя не был проведен анализ андрогеновых рецепторов, но было высказано предположение, что частичная маскулинизация связана с дефектом андрогенных рецепторов, когда рецепторы оставались частично функциональными.

Подобный случай был описан у собаки смешанной породы (*Peter et al., 1993*). У этого кобеля с половыми хромосомами ХУ два яичка в двухраздельной мошонке выглядели как припухлости с каждой стороны вульвы, которая открывалась в тупиковое влагалище. После стимуляции чХГ концентрации Т и ДГТ в периферической крови

были нормальными. Рядом с яичками присутствовал эпидидимус, что говорит о ненарушенной маскулинизации в период эмбрионального развития. В генитальных фибробластах выделить высокоаффинные связи ДГТ оказалось невозможным. Эти данные предполагают аномалию связей ДГТ, а не Т; ДГТ и Т связаны с одним и тем же андрогеновым рецептором, который закодирован одним геном. Тем не менее, есть фармакологическое доказательство, что в тканях половозрелых собак андрогеновый рецептор может проявлять различное аффинное предпочтение к ДГТ и Т (*Summerfield et al., 1995*). Следовательно, этот случай позволяет предположить, что мутации могут поражать маскулинизацию, зависящую от ДГТ, а не Т.

Диагностика синдрома тестикулярной феминизации зависит от демонстрации половых хромосом ХУ, присутствия двух яичек и аномальных андрогеновых связей в андроген-зависимых тканях. Тесты нестерилизованных животных на стимуляцию ГнВГ и чХГ подтверждают присутствие андрогена в периферической крови, что будет еще одним доказательством андроген-резистентности. В будущем, когда у собак и кошек будет зафиксировано то же количество мутаций андрогенных рецепторов, как и у людей, станет возможной диагностика этого дефекта на уровне гена андрогенных рецепторов. Кастрация является рекомендуемым лечением таких собак и кошек. Профилактика ограничивается генетическими наблюдениями за наследованием генов, сцепленных с женской Х-хромосомой. Носители женского пола плодовиты. В их помете следует ожидать 50% больных мужских особей, а 50% женских особей будут носителями гена. Но 50% мужских особей не получают мутировавшую Х-хромосому с геном тестикулярной феминизации. У этих кобелей гениталии в норме, таких собак можно использовать в программах разведения.

Крипторхизм

Включение этой темы в данную статью может показаться спорным, потому что истинный механизм нарушенного опущения яичек остается невыясненным. Крипторхизм связан с другими дефектами полового развития, но может быть только нарушением системы размножения, которое называют изолированным крипторхизмом. Изолированный крипторхизм является самым распространенным дефектом половых путей у собак. Диагноз ставят, если в возрасте 8 недель в мошонке не пальпируют оба яичка, которые должны опуститься на 10-й день после рождения.

Собаки с двухсторонним крипторхизмом стерильны, а с односторонним могут быть плодовиты. Однако в обоих случаях рекомендуется двухсторонняя кастрация. Во-первых, есть риск развития опухолей из сертолиевых клеток в крипторхидных яичках. Во-вторых, изолированный крипторхизм передается по наследству у некоторых пород собак и у других видов животных. Несмотря на то, что генетический механизм этого нарушения еще не полностью описан, достаточно данных для генетических рекомендаций. Наследственность изолированного крипторхизма как ограниченный полом рецессивный путь наследования подтверждена достаточным количеством информации. Используя эту модель, первой профилактической мерой делают удаление пораженных собак из программ разведения. Следующее, о чем следует помнить, — это то, что отец и мать, а также часть однопомет-

ников могут быть носителями гена. У других видов животных, у которых крипторхизм передается простым (единичным) геном при рецессивном способе наследования, снизить частоту рождения больных животных можно за несколько поколений, выбраковывая из разведения родителей — носителей гена и мужских особей с дефектами. Это программа-минимум, которую следует применять для собак. Видимо, нужно отбраковать из разведения и однопометников кобелей с дефектом. Несмотря на то, что есть медикаментозные протоколы, используемые с целью выведения яичек в мошонку у кобелей с крипторхизмом, пока нет подтвержденных сообщений о том, что эти усилия увенчались успехом. Более того, даже если яички и опустились через несколько месяцев, то гены, отвечающие за крипторхизм, остаются без изменения и будут переданы потомству. Рекомендуется отбраковка из программ разведения кобелей с крипторхизмом и кобелей с запоздалым опущением яичек, чтобы снизить частоту гена в данной породе.

Литература

- Goodfellow PN, Lovell-Badge R: SRY and sex determination in mammals. *Annu Rev Genet* 27:71-92, 1993. *This article reviews current medical and experimental evidence supporting the pivotal role of Sry in sex determination.*
- Koopman P, Gubbay J, Vivian N, et al: Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature (London)* 351:117, 1991. *This landmark transgenic study demonstrates that Sry is the only gene necessary for testis induction.*
- Meyers-Wallen VN, Patterson DF: XX sex reversal in the American cocker spaniel dog: Phenotypic expression and inheritance. *Hum Genet* 80:23, 1988. *This article contains the breeding experiments that defined the mode of inheritance of this disorder and describes the range of phenotypic abnormalities.*
- Meyers-Wallen VN, Patterson DF: Disorders of sexual development in the dog. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy X*. 1989a, pp 1261-1269. WB Saunders, Philadelphia: *This is the first review of this subject in dogs, which is updated by the present article.*
- Meyers-Wallen VN, Wilson JD, Griffin JE, et al: Testicular feminization in a cat. *J Am Vet Med Assoc* 195:631, 1989b. *This is the only report of complete testicular feminization syndrome in the cat.*
- Meyers-Wallen VN, Donahoe PK, Ueno S, et al: MuUerian inhibiting substance is present in testes of dogs with persistent mullerian duct syndrome. *Biol Reprod* 41:881, 1989c. *These experiments demonstrate that bioactive MIS is produced by dogs affected with inherited PMDS.*
- Meyers-Wallen VN, Manganaro TF, Kuroda T, et al: The critical period for mullerian duct regression in the dog embryo. *Biol Reprod* 45:626, 1991. *This study defines the gestational ages during which canine mullerian and wolffian development normally occur.*
- Meyers-Wallen VN, Lee MM, Manganaro TF, et al: Mullerian inhibiting substance is present in embryonic testes of dogs with persistent mullerian duct syndrome. *Biol Reprod* 48:141, 1993. *This study refines the gestational age at which canine genitalia develop and demonstrates that MIS is produced in embryos affected with PMDS.*
- Meyers-Wallen VN, Palmer VL, Acland GM, et al: Sry-negative XX sex reversal in the American cocker spaniel dog. *Mol Reprod Dev* 41:300, 1995a.
- Meyers-Wallen VN, Bowman L, Acland GM, et al: Sry-negative XX sex reversal in the German shorthaired pointer dog. *J Hered* 86:369, 1995b. *This study demonstrates that Sry is absent in German shorthaired pointers affected with XX sex reversal.*
- Peter AT, Markwelder, Asem EK: Phenotypic feminization in a genetic male dog caused by nonfunctional androgen receptors. *Theriogenology* 40:1093, 1993. *This is the only report of incomplete testicular feminization in the dog.*
- Shille VM, Olson PN: Dynamic testing in reproductive endocrinology. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy X*. 1989, pp 1282-1288. WB Saunders Philadelphia: *This review describes the protocol for canine and feline gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests.*
- Summerneld AE, Cruz PJD, Dolenga MP, et al: Tissue-specific pharmacology of testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone analogues: Characterization of a novel canine liver androgen-binding protein. *Mol Pharmacol* 47:1080, 1995. *This study indicates that the canine androgen receptor can exhibit different binding affinity preference for DHT relative to T.*
- Swain A, Zanaria E, Hacker A, et al: Mouse Daxl expression is consistent with a role in sex determination as well as in adrenal and hypothalamus function. *Nat Genet* 12:404, 1996. *This study describes embryonic Daxl expression, providing support for a role in ovarian differentiation.*

ДНК-тестирование наследственных заболеваний собак

ГУСТАВО Д. АГИРРЕ

Прогресс в исследовании человеческого генома и его приложение к пониманию и диагностике наследственных заболеваний обладают своей параллелью в генетике собак. Это область интереса как профессиональных ветеринарных врачей, так и владельцев и заводчиков породистых собак. В настоящее время у собак установлено около 300 наследственных заболеваний, для быстрого доступа они были сведены в единую компьютерную базу данных генетических заболеваний собак, которая постоянно пополняется (неопубликованное заявление D. Peterson). Во время идентификации новых генетических заболеваний были обнаружены молекулярные дефекты, вызыва-

ющие часть из них. Быстрый рост исследований в этой области объясняется не только потребностью в диагностике больных собак, но и необходимостью в генетических рекомендациях по выведению собак без наследственных заболеваний, снижению и элиминации мутировавших аллелей внутри популяции. В этой статье дан обзор и ограничения тестов ДНК.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СОБАК, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ НАРУШЕНИЯМИ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ

В большинстве известных генетических заболеваний у собак аутосомный рецессивный способ наследования, и

Таблица 1. Заболевания собак, идентифицируемые на молекулярном уровне: признаки, сцепленные с половой X-хромосомой

Заболевания	Ген	Породы	Координаты исследователей	Научные источники
Гемофилия В	Фактор IX	Лабрадор ретривер, лхасский апсо и др.	M. Brooks, Cornell University	<i>Brooks, 1994; Mauser et al., 1996</i>
Тяжелый комбинированный иммунодефицит, сцепленный с X-хромосомой	IL-2Rg	Бассет хаунд, кардиган велш корги	P. Henthorn, Univ. of Penna	<i>Henthorn et al., 1994; Somberg et al., 1995</i>
Наследственная нефропатия	a5 (Col. IV)	Самоедская лайка	P. Thorner, Hosp. for Sick Children, Toronto	<i>Zheng et al., 1994</i>
Синдром тремора щенков (наследственная гипомиелинизация)	Протеолипидный белок	Английский спрингер спаниель	I. Dunkan, Univ. of Wisconsin	<i>Nadon et al., 1990</i>
Мышечная дистрофия	Дистрофин	Золотистый ретривер, ротвейлер	B. Copper/N. Winand, Cornell Univ.	<i>Winand, 1994</i>

только несколько имеют доминантное или сцепленное с половой X-хромосомой наследование. Причины преобладания рецессивного наследования генетических заболеваний у собак очень сложны. Это обусловлено следующими факторами: (1) трудностью идентификации заболеваний, которые слишком поздно проявляют себя в жизни собаки-носителя и которые тяжело выявить на ранних этапах жизни и (2) практикой разведения собак, когда высокопородные особи, особенно кобели, слишком усиленно используются в разведении. Это приводит к диспропорции между отдельными породными линиями в популяции. Если у этих особей будут нежелательные мутации, то увеличивается вероятность преобладания рецессивных заболеваний.

Аутосомное доминантное наследование

На молекулярном уровне не было выявлено аутосомных доминантных заболеваний. При полной пенетрантности гена эти заболевания не представляют серьезной опасности для популяции, потому что контроль болезни легко осуществить простым удалением пораженных собак из разведения. Только при неполной пенетрантности гена, например, нарушении органов зрения/скелета у лабрадоров ретриверов или катаракте у золотистых и лабрадор ретриверов, снизить заболеваемость очень трудно.

Наследование, сцепленное с половой X-хромосомой

Некоторые гены, ответственные за определенные заболевания, локализованы на X-хромосоме. Эта хромосома лучше всего исследована у людей и других млекопитающих. У собак существует 5 нарушений, идентифицированных на молекулярном уровне, которые передаются признаком, сцепленным с половой X-хромосомой (таблица 1). Поскольку контроль разведения пока действует эффективно, уровень заболеваемости остается низким.

Аутосомное рецессивное наследование

Этот способ наследования наблюдается у большинства заболеваний, вызванных дефектом в единичном гене, из них мутация идентифицирована при 10 заболеваниях (таблица 1). После успехов молекулярных исследований генома человека в ближайшем будущем можно надеяться на более точную молекулярную идентификацию аналогичных наследственных рецессивных заболеваний у собак. Поскольку некоторые из них имеют высокую заболеваемость и большое число носителей генов, тесты на ДНК имеют очень большой потенциал для выявления пораженных особей и носителей.

Таблица 2. Аутосомное рецессивное наследование: заболевания собак, определяемые на молекулярном уровне и по сцепленным генам

Заболевание	Ген	Породы	Координаты исследователей	Научные источники
Дефицит пируваткиназы	PK, R-тип	Басенджи	C. Lothrop, Jr., Auburn Univ.	<i>Whithney and Lothrop, 1995</i>
Прогрессирующая атрофия сетчатки (форма rcd1)	PDEB	Ирландский сеттер	G. Aguirre, Cornell Univ.	<i>Ray et al., 1994</i>
МПС I	IDUA	Гончая Плотта	R. Shull, Univ. of Tennessee	<i>Menon et al., 1992</i>
МПС VII	GUSB	Метисы	P. Henthorn, Univ. Penna./J. Ray, Cornell Univ.	<i>Ray et al., 1996</i>
Эллиптоцитоз 1	Белок 4.1	Метисы	J. Conboy, Univ. California Berkeley	<i>Conboy et al., 1991</i>
Лейкодистрофия глобоидных клеток	GALK	Вест хайленд уайт терьер и керн терьер	D. Wenger, Jefferson Medical College	<i>Victoria et al., 1996</i>
Дефицит фосфофруктокиназы	PFK, M-тип	Английский спрингер спаниель, американский кокер спаниель	U. Giger, Univ. Penna	<i>Smith et al., 1996</i>
Медный токсикоз	Сцепленный маркер	Бедлингтон терьер	G. Brewer, Univ. of Mich.	<i>Yuzbasiyan-Gurkan, 1997</i>
Болезнь фон Виллебранда	vWF	Скотч терьер	P. Venta, Mich. State Univ.	<i>Venta et al., Submitted</i>
Фукозидоз	FUCA I	Английский спрингер спаниель	D. Sargan, Univ. of Cambridge	<i>Skelly et al., 1996</i>

МПС – мукополисахаридоз

Маркеры, сцепленные с положением гена заболевания в хромосоме

Возможно установить связь местоположения гена заболевания с маркером ДНК, чтобы в дальнейшем по сцепленному маркеру идентифицировать пораженных животных и носителей гена. Эту связь можно устанавливать, не зная, какой ген или какая мутация вызывают заболевание. Подобный тест в настоящее время разработан для диагностики медного токсикоза у бедлингтон терьеров (Yusbasiyan-Gurkan *et al.*, 1997).

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ЗНАЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ

Знание о молекулярном происхождении заболеваний все не значит, что ДНК-тесты широко применяются в клинической практике. Тяжелые случаи, представляющие биологическую загадку, исследуют скорее в целях расширения медико-биологических знаний, а не по причине их влияния на разведение породистых собак. За исключением гемофилии В и, возможно, мышечной дистрофии, большинство наследственных заболеваний, сцепленных с X-хромосомой, имеют низкую заболеваемость. И наоборот, большинство аутосомных рецессивных заболеваний имеют высокую заболеваемость и/или количество носителей гена, здесь возможным исключением будет эллиптоцитоз и мукополисахаридоз I и II типа.

Статистика мутаций

Было проведено слишком мало исследований, посвященных статистике мутаций в популяции собак, особенно среди отдельных пород. При тестировании ирландских сеттеров на мутацию гена фосфодиэстераза бета, ответственного за прогрессирующую атрофию сетчатки (форма *gcd1*) (Ray *et al.*, 1994), за 2,5 года мы не выявили ни одной больной собаки, но установили, что 7,5% из 300 проанализированных образцов принадлежат носителям. Столь же большое число носителей было выявлено при тестировании вест хайленд уайт терьеров на лейкодистрофию глобальных клеток (примерно 20%), английских спрингер спаниелей на дефицит фосфофруктокиназы (примерно 10%) и скотч терьеров — на болезнь фон Виллебранда (23%) (личные беседы соответственно с D. Wenger, U. Giger, P. Venta). Однако количество носителей завышено искусственно. Поскольку методы идентификации мутации, ответственной за заболевание, и тесты ДНК только недавно стали использовать в ветеринарной медицине, то нет ничего удивительного в том, что при начальных тестах многих собак с большой вероятностью считали носителями. Это обусловлено тем, что тесты основаны на облигатных гетерозиготах, а также несовершенством биохимических анализов. Более точное определение числа носителей относится к будущему, когда тесты станут совершеннее.

Эффект родоначальника и гетерогенность аллелей

Ограниченные исследования аутосомных рецессивных заболеваний у собак показали, что в породе присутствует тот же самый дефект, вызывающий заболевание. В этом случае обе генные аллели подверглись мутации. Такое однократное мутаций в популяции предполагает «эффект родоначальника», посредством которого этот генетический дефект за несколько поколений распространился в популяции из-за селекции собак — носителей мутации.

В случае дефицита фосфофруктокиназы одна и та же мутация распространилась не только на английских спрингер спаниелей, но и на американских кокер спаниелей (Smith *et al.*, 1996). Поскольку маловероятно спорадическое распространение мутации среди двух близких пород, то это явление объясняется «эффектом родоначальника» либо намеренным скрещиванием этих двух пород.

Если в одном гене есть более одной мутации (аллельная гетерогенность), возможно, что у пораженной особи в отдельных аллелях будут различные мутации. Такое часто наблюдается у людей с аутосомными рецессивными заболеваниями. Аллельная гетерогенность очень важна при тестировании носителей рецессивных генов, потому что их гетерозигота может быть неправильно диагностирована, если в ней есть мутация, отличная от тестируемой. Эти исследования относятся к будущему, когда расширится наше понимание молекулярных основ наследственных заболеваний у различных пород собак.

Та же ситуация наблюдается и при наследственных нарушениях, сцепленных с половой X-хромосомой. Несмотря на то, что в гене дистрофина идентифицированы различные мутации, которые вызывают мышечную дистрофию, эти нарушения присущи золотистым ретриверам и ротвейлерам (Winand, 1994). Подобным образом было идентифицировано три различных мутации в гене фактор IX, ответственном за гемофилию В у лабрадоров ретриверов, лхасских ансо и других пород (Brooks; 1994; Mauser *et al.*, 1996), а две различные мутации были выявлены в гене гамма-цепочных рецепторов интерлейкина-2, которые вызывают тяжелый комбинированный иммунодефицит, сцепленный с половой X-хромосомой, у бассет хаундов и кардиган вельш корги (Henthorn *et al.*, 1994; Somberg *et al.*, 1995). Очень важно помнить, что для селективного использования тестов нужна их высокая специфичность к отдельным мутациям, чтобы исключить специфические мутации, а отрицательные результаты показывают отсутствие специфических мутаций, вызывающих тестируемые заболевания.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ТОЧНОСТЬ ТЕСТОВ ДНК

Тесты сцепления маркеров

Эти тесты основаны на близком физическом подобии ДНК-маркеров (микросателлиты, полиморфные гены, RAPD-маркеры и другие) интересующему месту в генной цепи, которое вызывает наследственное нарушение. Эти тесты обычно зависят от анализа родословной, для которого нужна собака с известным статусом заболевания и сцепленный полиморфный маркер, позволяющий выявить генетические вариации у других членов породы. При отсутствии полиморфизма тест не проводят. Точность теста зависит от расстояния между сцепленным маркером и местом гена, это расстояние устанавливают по количеству рекомбинаций между местом гена болезни и маркером, когда анализируют родословную. Очень большая фракция рекомбинаций означает большее разделение между местом гена и маркера и малую надежность теста. Некоторые из этих ограничений можно преодолеть путем использования нескольких сцепленных маркеров, особенно если они могут прикрепляться с разных сторон гена заболевания. Тест сцепленных маркеров применяют для идентификации медного токсикоза у бедлингтон

терьеров (*Yusbasiyan-Gurkan et al., 1997*), а вскоре его будут использовать для определения прогрессирующей атрофии сетчатки формы *prcd* у различных пород собак.

Тестирование мутаций

Большинство современных тестов ДНК, используемых для собак, направлены на идентификацию специфической единичной мутации, ответственной за заболевание. Для применения тестов нужно знать, что только одна мутация вызывает заболевание, эта информация должна быть известна или опубликована до применения теста. Тесты мутаций не должны быть использованы ни для общего скрининга собак с малой вероятностью заболевания, ни для пород собак с тем же заболеванием, но неизвестной мутацией, его вызвавшей. Во многих случаях заболевания, сходные по клинической картине, могут быть разными, потому что возникли в результате мутаций разных генов или различных мутаций одного и того же гена (соответственно генетическая и аллельная гетерогенность).

Сравнение биохимического и мутационного тестов

Для диагностики гемофилии В, а также 7 из 10 аутосомных рецессивных заболеваний (исключая *gcdl*, эллиптоцитоз и медный токсикоз), приведенных в таблицах 1 и 2, применяют биохимические или иммунохимические тесты. В основном в тестах в результате биохимической реакции определяется нарушенная функция дефектного белка. Поскольку белок отсутствует или его функции нарушены, то результаты тестов обычно точны, поэтому образцы от больных животных можно с большой достоверностью отличить от образцов от здоровых животных. Хотя носители аутосомных рецессивных заболеваний имеют перемежающийся уровень ферментной активности, значения имеют большой разброс, поэтому существует некоторое совпадение значений у больных и здоровых животных по верхнему и нижнему показателю.

Также в некоторых случаях, таких как дефицит пируваткиназы у басенджи, компенсаторное увеличение экспрессии изоэнзима затрудняет достоверную идентификацию носителей (*Whithney and Lothrop, 1995*). Это ограничивает применение и точность некоторых биохимических тестов для выявления носителей гена. Другим ограничением является необходимость в нормальных образцах для некоторых анализов, а также строгое следование инструкциям при взятии и обработке образцов, чтобы фермент не потерял свою активность.

Из-за высокой специфичности и точности, а также необходимости тестирования только одного животного предпочтительнее мутационные тесты, когда нужно тестировать специфические заболевания с известными генами и их дефектами. Биохимические тесты лучше применять для общего скрининга предполагаемого заболевания, при котором еще не идентифицирован аномальный ген или молекулярный дефект.

ПРИМЕНЕНИЕ ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ

Диагностика заболеваний

Поскольку аллельная и генная гетерогенность специфического класса болезней внутри одной породы не является проблемой для получения точных результатов тестов ДНК, эти тесты, особенно мутационные, широко используются для идентификации собак с наследственными на-

рушениями. Для этих тестов нет возрастных ограничений, их точность зависит только от скорейшего тестирования образцов (см. ниже).

Генетические рекомендации и разведение

В будущем тесты ДНК для идентификации аутосомных рецессивных и некоторых наследственных нарушений, сцепленных с половой X-хромосомой, найдут наибольшее применение в разведении породистых животных. Специфичность и точность мутационных тестов гарантирует выявление пораженных собак и носителей дефектного гена уже в раннем возрасте, перед тем как их включат в программу разведения. При болезнях с низкой заболеваемостью и малым числом носителей (например, фукозидоза английских спрингер спаниелей в США; следует отметить, что в Великобритании и Австралии число носителей заболевания намного выше) идентифицированные носители могут быть удалены из разведения без поражения генома всей породы.

С другой стороны, при болезнях с высокой заболеваемостью и/или большим числом носителей (см. «Статистика мутаций») тесты используют для идентификации носителей, которые остались в программе разведения, потому что произвели нормальное с генетической точки зрения потомство. Следует приложить усилия, чтобы в каждом поколении выбирать генетически нормальных собак высшего качества. Таким образом будет поддерживаться генетическое многообразие породы при постоянном снижении или исключении мутаций.

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ДНК-ТЕСТИРОВАНИЯ

В настоящее время ДНК-тестирование невозможно производить в практической ветеринарной лаборатории. Для этих тестов необходимы дорогостоящие инструменты, технический опыт операторов и интерпретаторов результатов. Поскольку большинство этих тестов было побочным продуктом исследовательской деятельности крупных лабораторий при университетах, то в основном они служат для научных целей. В некоторых случаях мутационные и ДНК-тесты были запатентованы, поэтому для их коммерческого использования требуется согласие держателей лицензии. В последнее время несколько компаний начали разработку широкого спектра тестов ДНК и генетических рекомендаций, предназначенных для генетического тестирования различных пород животных и наследственных заболеваний. Из-за несовершенства этих тестов невозможно оценить их точность и полезность. В таблицах 1 и 2 приведены названия научных учреждений и имена исследователей, которые смогли идентифицировать специфические молекулярные дефекты или разработали новые тесты ДНК.

ИСТОЧНИК ДНК И ПОЛУЧЕНИЕ ОБРАЗЦОВ

Теоретически для анализа ДНК подходят любые источники (кровь, сперма, волосные луковицы, проба со слизистой оболочки щеки и т.д.). На практике же тесты ДНК выполняют, используя один источник, поэтому так важно получить качественный образец для лабораторных исследований, чтобы свести к минимуму затраты и повысить надежность результатов. Например, при диагностике прогрессирующей атрофии сетчатки (форма *gcdl*) у ирландских сеттеров в качестве источника ДНК мы ис-

пользуем цитратную цельную кровь, а для теста на фосфофруктокиназу используется высушенная капля крови на специальной фильтровальной бумаге (*Guthrie card*), для тестирования животных на болезнь фон Виллебранда используют мазки со слизистой оболочки щеки, которые получают при помощи маленькой щеточки. Вне зависимости от способа взятия образцов всегда следует помнить, что недопустимо загрязнение образца частицами тела другой собаки. Это значит, что все иглы, шприцы, щеточки должны быть только одноразовыми. Причиной таких мер предосторожности является то, что в большинстве тестов ДНК используется полимеразная цепная реакция, при которой малое количество ДНК используется несколько раз. Поэтому контаминация источника ДНК может привести к неправильным результатам.

Лаборатории для проведения ДНК-тестирования

- Aguirre GD, Center for Canine Genetics and Reproduction, James A. Baker Institute for Animal Health, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY 14853.
- Brooks M, Comparative Coagulation Section, Diagnostic Laboratory, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY 14853.
- Conboy JG, Cell and Molecular Biology, University of California, Berkeley, CA 94720.
- Cooper B or Winand N, Department of Pathology, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY 14853.
- Duncan I, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin, Madison, WI 53706.
- Henthorn P, Section of Medical Genetics, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104-6010.
- Lothrop Jr CD, Scott-Ritchey Research Center, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Auburn, AL 36849-5525.
- Ray J, James A. Baker Institute for Animal Health, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY 14853.
- Sargan D, Department of Clinical Veterinary Medicine, University of Cambridge, Cambridge CB3 0ES, UK.
- Thorner PS, Department of Pathology, The Hospital for Sick Children and Research Institute, 555 University Ave., Toronto, Ontario, Canada.
- Venta P, Department of Small Animal Sciences, College of Veterinary Medicine, Michigan State University, East Lansing, MI 48824-1314.
- Wenger DA, Division of Medical Genetics, Jefferson Medical College, Philadelphia, PA 19107.

Литература

- Brooks M: Canine hemophilia B: Affected dogs show phenotypic and molecular genetic heterogeneity. AKC Molecular and Canine Health Conference, 1994. (*Abstract.*) *Description of complete deletion of factor IX gene in affected Labrador retrievers.*
- Conboy JG, Shitamoto R, Parra M, et al: Hereditary elliptocytosis due to both qualitative and quantitative defects in membrane skeletal protein 4.1. *Blood* 78:2438, 1991. *Disease-causing mutation presented.*
- Henthorn PS, Somberg RL, Fimiani VM, et al: IL-2R γ gene microdeletion demonstrates that canine X-linked severe combined immunodeficiency is a homologue of the human disease. *Genomics* 23:69, 1994. *Molecular basis of X-linked severe combined immunodeficiency in the Basset hound presented.*
- Mausner AE, Whitlark J, Whitney KM, et al: A deletion mutation causes hemophilia B in Lhasa apso dogs. *Blood* 88:3451, 1996. *New disease-causing mutation in factor IX gene.*
- Menon KP, Tieu PT, Neufeld EF: Architecture of the canine IDUA gene and mutation underlying canine mucopolysaccharidosis I. *Genomics* 12:763, 1992. *Description of mutation in IDUA gene that causes MPS I in the Plott hound.*
- Nadon NL, Duncan ID, Hudson LD: A point mutation in the proteolipid protein gene of the 'shaking pup' interrupts oligodendrocyte development. *Development* 110:529, 1990. *Description of the mutation of the proteolipid protein gene that causes «shaking pup» syndrome.*
- Ray K, Baldwin VJ, Acland GM, et al: Cosegregation of codon 807 mutation of the canine rod cGMP phosphodiesterase p gene and rcdl. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:4291, 1994. *Demonstration that this is the only mutation causing PRA in the Irish setter breed.*
- Ray J, DeSanto C, Sun W, et al: Studies on the molecular basis of β -glucuronidase deficiency in mucopolysaccharidosis VII (MPS VII) in the retinal pigment epithelium. *Suppl Invest Ophthalmol Vis Sci* 37:S379, 1996. *Description of mutation in GUSB gene in this rare canine storage disease.*
- Skelly BJ, Sargan DR, Heritage ME, et al: The molecular defect underlying canine fucosidosis. *J Med Genet* 33:284, 1996. *DNA defect responsible for fucosidosis.*
- Smith BF, Stedman H, Rajpurohit Y, et al: Molecular basis of canine muscle type phosphofructokinase deficiency. *J Biol Chem* 271:20070, 1996. *Identification of the mutation in English Springer spaniels and one American Cocker spaniel.*
- Somberg RL, Pullen RP, Casal ML, et al: A single nucleotide insertion in the canine interleukin-2 receptor gamma chain results in X-linked severe combined immunodeficiency disease. *Vet Immunol Immunopathol* 47:203, 1995. *Mutation causing XSCID in Cardigan Welsh corgi.*
- Victoria T, Rafi MA, Wenger DA: Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in west highland white and cairn terriers. *Genomics* 33:457, 1996. *Mutation and DNA test for Krabbe disease described.*
- Whitney KM, Lothrop CD: Genetic test for pyruvate kinase deficiency of basenjis. *J Am Vet Med Assoc* 207:918, 1995. *DNA test for PK deficiency described and compared to biochemical test.*
- Winand, NJ: Molecular genetic characterization of spontaneously occurring animal models of Duchenne muscular dystrophy. Ph.D. Thesis, Cornell University, 1994. *Identification of molecular defects causing muscular dystrophy in the dog and cat.*
- Yuzbasiyan-Gurkan V, Halloran Blanton S, Cao Y, et al: Linkage of a microsatellite to the canine copper toxicosis gene in the Bedlington terrier. *Am J Vet Res* 58:23, 1997. *First use of linkage-based test to identify an inherited defect of dogs.*
- Zheng K, Thorner PS, Marrano P, et al: Canine X chromosome-linked hereditary nephritis: A genetic model for human X-linked hereditary nephritis resulting from a single base mutation in the gene encoding the $\alpha 5$ chain of collagen type IV. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:3989, 1994. *Description of mutation causing this rare inherited defect of Samoyed dogs.*

Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук

МАРГАРЕТ В. РУТ КУСТРИЦ
ШИРЛИ Д. ДЖОНСТОН

Традиционно вязка собак происходит на 9-й, 11-й и 12-й день после начала проэструса, причем 1-й день определяется по появлению серозно-геморрагических выделений из припухшей вульвы. Хотя в среднем овуляция у сук происходит на 12-й день после начала проэструса, у большинства здоровых сук самое раннее начало овуляции может произойти на 5-й день, и самое позднее — на 25-й день после начала проэструса. Поэтому суку могут посчитать бесплодной, если вязка произошла на 9-й, 11-й или 13-й день, а беременность не наступила. Для точного определения времени овуляции у суки в эструсе можно использовать измерение сывороточной концентрации прогестерона, а следовательно, повысить эффективность мероприятий по разведению собак.

Когда у здоровой суки начинается фаза проэструса, у нее припухает вульва, из которой начинает выделяться различное количество серозно-геморрагического трансудата. Фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ), выделяющийся гипофизом, способствует стимуляции различного количества фолликулов в яичниках. После созревания фолликулов выстилающие их гранулезные клетки начинают секретировать повышенное количество эстрадиола-17 β . Эстрадиол-17 β стимулирует постепенное ороговение влагалищных эпителиальных клеток. При прогрессировании проэструса эксфолиация неороговевших влагалищных эпителиальных клеток (парабазальных и переходных) с нормальными ядрами сменяется эксфолиацией больших и угловатых ороговевших клеток (поверхностных и безъядерных сквамозных клеток) с ядрами в стадии пикноза и растворения. Полиморфоядерные лейкоциты (ПМЛ) преобладают в образцах из влагалища, взятых в ранний проэструс, и отсутствуют в поздний проэструс. Кобелей привлекает текущая сука, однако большинство сук не показывают рецептивного поведения для размножения (поза для вязки, отведение хвоста в сторону, поднятие вульвы). Проэструс заканчивается на 9-й день с колебаниями от 0-го до 17-го дня у здоровых сук.

В конце проэструса и начале эструса сывороточная концентрация эстрадиола-17 β резко падает, что совпадает с выбросом лютеинизирующего гормона (ЛГ). Сывороточная концентрация прогестерона становится выше 1 нг/мл в день выброса ЛГ или за 2 дня до овуляции, когда фолликулы претерпевают предовуляторную лютеинизацию. Это падение соотношения эстроген/прогестерон сопровождается началом рецептивного поведения у сук.

Эструс, или охота определяется по поведению суки. Она становится в позу для вязки. Вульва может стать мягче, но не уменьшается в размерах. Выделения из вульвы варьируют по количеству и по цвету от серозо-

геморрагических до желтых. Происходит эксфолиация влагалищных эпителиальных клеток, которые ороговели в течение эструса. Эструс определяется цитологически, когда 50% клеток превратятся в безъядерные сквамозные клетки. Во влагалищных мазках могут присутствовать бактерии, ПМЛ отсутствуют. Эструс продолжается в среднем 9 дней с колебанием у здоровых сук от 0 до 21 дня.

Выброс ЛГ начинается за 3 дня до начала эструса и заканчивается через 5 дней после начала эструса (Concannon *et al.*, 1977; Concannon *et al.*, 1989). Поскольку выброс ЛГ и последующая овуляция мало коррелируют с началом эструса, рецептивного поведения или цитологическими изменениями, то эти параметры не могут служить показателем времени овуляции у сук.

Вероятность зачатия намного выше, если суку вязать в период с 4-го дня до овуляции по 2-й день после овуляции, а максимальный помет можно получить при проведении вязки на 2-й день после овуляции. Суки могут забеременеть после одного осеменения на 2–3-й день после овуляции (Holst and Phemister, 1974). У суки происходит овуляция первичного ооцита, который должен претерпеть 2 мейотических деления перед оплодотворением. Этот процесс созревания занимает 48–72 часа. Зрелая яйцеклетка остается жизнеспособной 2–3 дня. Нормальный сперматозоид может жить в половых путях суки после естественного оплодотворения в течение 5–6 дней.

Измерение сывороточной концентрации ЛГ можно использовать для предсказания дня овуляции в течение эстрального цикла. В коммерческих лабораториях выполняют радиоиммунный анализ (РИА) ЛГ, но он занимает слишком много времени, чтобы использовать его в клинической практике. Поскольку ЛГ является гликопротеиновым гормоном с уникальным для каждого вида животных строением, можно использовать анализ, специфичный для ЛГ собак. Для определения ЛГ собак широко применяется ферментный иммуносорбентный тест (ELISA). Преимуществом теста ELISA является простота его практического использования. Однако нет опубликованных данных о точности этого теста, к тому же краткость пиковых значений ЛГ требует постоянного тестирования крови, которое неудобно и дорого для владельцев собак.

Для предсказания дня овуляции также можно использовать сывороточную концентрацию прогестерона. В исследовании 49 сук измеряли сывороточную концентрацию прогестерона во время проэструса и эструса, успешного оплодотворения и беременности, затем результаты были опубликованы (Johnston and Root, 1995). Содержание прогестерона в сыворотке увеличивается при

выбросе ЛГ, в этот день оно достигает 1,0–1,9 нг/мл (3,1–5,9 нмоль/л). На следующий день после выброса ЛГ или за 1 день до овуляции концентрация прогестерона достигает 2,0–3,9 нг/мл (6,2–12,1 нмоль/л). В день овуляции концентрация прогестерона равна 4,0–10,0 нг/мл (12,4–31,0 нмоль/л). После овуляции на месте каждого лопнувшего фолликула образуется желтое тело (ЖТ), которое начинает продуцировать прогестерон, поэтому его концентрация растет быстро и непредсказуемо. Она остается высокой до родов, достигая своего максимума в середине диэструса – 15–90 нг/мл.

В коммерческих лабораториях проводят РИА для определения сывороточной концентрации прогестерона. Поскольку прогестерон является стероидным гормоном и его структура одинакова у всех видов животных, поэтому для собак не нужен специальный анализ. РИА дают качественный результат. Поскольку сывороточная концентрация прогестерона предсказуемо растет во время выброса ЛГ и овуляции и затем продолжает оставаться высокой, не нужно ежедневных анализов крови. На практике осеменение сук свежей спермой проводят, когда концентрация вырастает в 2 раза за неделю. Нужно проконсультироваться в коммерческой лаборатории о взятии и транспортировке образцов, а затем ждать результатов анализа по факсу или телефону.

Для практического определения сывороточной концентрации прогестерона используют несколько наборов ELISA (*Status-LH*, *Sybiotics*, *Malvern PA*; *PreMate*, *Camelot Farms*, *Colledge Station, TX*). Тесты ELISA дают количественный результат, изменения цвета являются показателем для различных значений. Сравнение РИА и ELISA показали плохую корреляцию между двумя методами, причем неточность ELISA составила от 9 до 47,1%. Наибольшая неточность приходится на значения от 1,5–3,0 нг/мл до 5,0–10,0 нг/мл (4,7–9,3 до 15,5–31,0 нмоль/л), то есть на ту концентрацию, которая важна для размножения собак. Набор ELISA более точен на верхнем пределе значений, больших 5,0–10,0 нг/мл (1,5–31,0 нмоль/л), здесь точность составляет 87,3–96,0%.

После эструса в эстральном цикле собак происходит диэструс. Вне зависимости от того, была ли оплодотворена сука или нет, еще в течение 2 месяцев диэструса у нее сохраняются желтые тела и производство прогестерона. Начало диэструса определяют цитологическими методами по резкому сокращению числа ороговевших клеток. Эти резкие изменения (на 50%) в количестве поверхностных и безъядерных сквамозных клеток и появление ПМЛ наблюдаются на 6-й день после овуляции (*Holst and Phemister, 1974*). У 95% оплодотворенных сук беременность продолжается 61–65 дней после овуляции. Следовательно, определение начала диэструса и знание даты зачатия позволяют вычислить дату овуляции в данном цикле.

Основными рекомендациями по разведению животных будут следующие положения.

- Начало взятия цитологических образцов из влагалища на 4–5-й день после начала проэструса.
- Когда количество влагалищных эпителиальных клеток, претерпевших ороговение, превысит 80% всех эксфолированных клеток, следует начинать брать образцы крови для определения сывороточной концентрации прогестерона.
- Рекомендуются брать образцы крови для определения сывороточной концентрации прогестерона каждые 2–3 дня, пока не начнется повышение концентрации, что будет показателем выброса ЛГ или овуляции. Это позволит предсказать оптимальный период для оплодотворения данной суки. Если вы измеряете сывороточную концентрацию прогестерона при помощи тестов ELISA, образцы следует брать ежедневно, пока концентрация не достигнет высших значений (5,0–10,0 нг/мл; 15,5–31,0 нмоль/л).
- Вероятность зачатия повышается при вязке в период с 4-го дня перед по 2-й день после овуляции, а максимальный помет можно получить от вязки на 2-й день после овуляции.

Литература

- Bouchard GF, Malugani N, Youngquist RS, et al: Determination of ovulation in the bitch with a qualitative progesterone enzyme immunoassay in serum, plasma, and whole blood. *J Reprod Fertil Suppl* 47:517, 1993. *An accuracy study of an ELISA progesterone assay, using comparison to values predicted by RIA measurement of LH in 180 samples.*
- Concannon P, Hansel W, McEntee K: Changes in LH, progesterone and sexual behavior associated with preovulatory luteinization in the bitch. *Biol Reprod* 17:604, 1977. *A study demonstrating the correlation between changes in serum progesterone concentration and occurrence of the LH peak.*
- Concannon PW, Hansel W, Visek WJ: The ovarian cycle of the bitch. Plasma estrogen, LH and progesterone. *Biol Reprod* 13:112, 1975. *A description of correlation of LH peak, changes in serum estrogen and progesterone, and onset of sexual receptivity in 20 bitches.*
- Concannon PW, McCann JP, Temple M: Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J Reprod Fertil Suppl* 39:3, 1989. *An excellent review of the reproductive endocrinology of the bitch.*
- Hoist PA, Phemister RD: Onset of diestrus in the beagle bitch: Definition and significance. *Am J Vet Res* 35:401, 1974. *A prospective study of 400 bitches demonstrating consistent onset of diestrus 6 days after ovulation, and rigorously defining the fertilizable period of the bitch.*
- Johnston SD, Root MV: Serum progesterone timing of ovulation in the bitch. *Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology*, San Antonio, TX, 1995, p 195. *A retrospective study of 49 bitches defining serum progesterone concentrations through the time of ovulation.*
- Manothaiudom K, Johnston SD, Hegstad RL, et al: Evaluation of the IAGEN-Target canine ovulation timing diagnostic test in detecting canine plasma progesterone concentrations. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:57, 1995. *A comparison of measured values of serum progesterone in 166 samples assayed by RIA and ELISA.*
- Wildt DE, Chakraborty PH, Panko WB, et al: Relationship of reproductive behavior, serum luteinizing hormone and time of ovulation in the bitch. *Biol Reprod* 18:561, 1978. *A prospective study of 15 bitches correlating measurement of serum LH to laparoscopic observation of ovulation and corpus luteum formation.*

Искусственное осеменение сук

МАРГАРЕТ В. РУТ КУСТРИЦ

ШИРЛИ Д. ДЖОНСТОН

Искусственное осеменение (ИО) собак может быть показано при аномальной анатомии вульвы или влагалища (влагалищные стриктуры или гиперплазия), узкой вульве или влагалища у невязанных сук или при доминирующем или агрессивном темпераменте суки, которые препятствуют появлению нормального репродуктивного поведения. Показаниями для кобелей являются слабое либидо, слабость и боли во время вязки или эякуляции из-за заболеваний позвоночника, тазовых конечностей или предстательной железы, а также агрессивный темперамент. ИО также показано при необходимости получения потомства от суки и кобеля, живущих в разных географических областях, тогда используют замороженную сперму.

У кобелей сперму обычно собирают путем мануальных манипуляций, используя резиновый сборный конус, присоединенный к пластиковой трубке от центрифуги (*Nasco, Fort Atkinson, WI*). Присутствие течной суки в эструсе или обработанной местными феромоновыми препаратами (*EAU d'Estrus, Synbiotics, Malvern, PA*) улучшает качество взятия образцов. Процедуру следует проводить на полу с нескользкой поверхности, а суку должен контролировать опытный специалист, чтобы она не смогла нанести вреда кобелю.

Кобелю позволяют обнюхать заднюю часть суки и даже залезть на нее, если он хочет. Пенис быстро и энергично массируют через препуций поверх луковичных желез. После эрекции пениса препуций оттягивают каудально к увеличенным луковичным железам, а поверх пениса надевают резиновый конус. Резиновый конус укрепляют проксимально к луковичным железам и плотно зажимают его пальцами вокруг пениса, чтобы создать ощущение вульварных губ суки во время замка при естественной вязке.

Семенная жидкость собак эякулируется в три этапа. Первая фракция представляет собой малое количество прозрачной жидкости, это так называемая предсперма. Вторая фракция, богатая спермой, мутная, ее объем колеблется от 0,5 до 3,0 мл. При эякуляции этой фракции кобель обычно совершает самые сильные толчки. Затем наступает пауза, и кобель может попытаться оседлать руки оператора во время эякуляции последней фракции, которая состоит из прозрачной жидкости предстательной железы. Пульсирование уретры и частота сокращений анального отверстия соответствуют толчкам эякуляции простатической жидкости.

Количество простатической жидкости варьирует в зависимости от предназначения семенной жидкости. Поскольку инкубация сперматозоидов с аутологической простатической жидкостью снижает прогрессирующую подвижность этих сперматозоидов, рекомендуется хранить сперму с минимальным количеством простатической жидкости. В образцах, которыми будут осеменять сук сразу после взятия семенной жидкости, допускается присутствие простатической жидкости, которая создает

нужный объем эякулята. В зависимости от веса сук объемы семенной жидкости будут следующими: 1,5–3,0 мл для сук весом 4,5 кг и меньше, 3,0–5,0 мл – для сук весом 4,5–22,7 кг и 5,0–8,0 мл для сук весом больше 22,7 кг.

После окончания взятия семенной жидкости резиновый конус осторожно снимают с пениса кобеля. Перед возвращением кобеля в питомник необходимо дождаться полной детумесценции его пениса.

Затем оценивают качество семенной жидкости. Следует выполнить оценку прогрессивной подвижности сперматозоидов (в нормальном состоянии более 70%), а также их точное количество или отношение количества подвижных сперматозоидов к их общему числу (в нормальном состоянии — 300 миллионов на 2 миллиарда). Не следует осеменять сук плохими по качеству образцами. Полная оценка семенной жидкости описана в различных источниках (*Root and Johnston, 1994*). Рекомендуется использовать семенную жидкость, в которой как минимум 150–200 миллионов подвижных сперматозоидов.

Семенную жидкость можно использовать сразу (ИО свежей семенной жидкостью), можно разводить ее наполнителем, который питает и защищает сперматозоиды, и охлаждать перед осеменением, которое проводят через 24 часа после взятия (ИО охлажденной семенной жидкостью с наполнителем), либо вводить наполнитель с криопротектором, замораживать и хранить в жидком азоте (ИО замороженной семенной жидкостью). Для охлажденной семенной жидкости выпускают различные наполнители (*Fresh Express, Synbiotics, Malvern, PA; International Canine Semen Bank, North Ridgeville, OH; Fresh Kooled Canine Semen, Camelot Farms, Coledge Station, TX*).

Очень важно правильно выбрать момент овуляции и осеменения (см. предыдущую статью «Использование прогестерона сыворотки крови для регуляции времени овуляции у сук»). При осеменении свежей или охлажденной семенной жидкостью с наполнителем рекомендуют хотя бы одно оплодотворение через 2 дня после овуляции. При осеменении замороженной семенной жидкости нужно хотя бы одно осеменение через 3 дня после овуляции. Последняя рекомендация связана с тем, что замороженные сперматозоиды живут в половых путях суки только один час (по сравнению с охлажденными — 5 дней и свежими — 6 дней). Для оплодотворения замороженной спермой уже должны быть зрелые яйцеклетки. Поскольку сперматозоиды в свежей и охлажденной семенной жидкости очень жизнеспособны, это создает большой отрезок времени для оплодотворения.

Осеменение проводят в краниальную часть влагалища или в матку. Для внутривлагалищного осеменения сук выпускают специальные пипетки (*Synbiotics, Malvern, PA*), но они слишком короткие для сук крупных пород. Можно приспособить длинные пипетки для маточных инфузий, применяемые у крупного рогатого ско-

та (Nasco, Fort Atkinson, WI), которые отрезают по размеру конкретной собаки; длина от вульварных губ до краиниальной части влагалища равна половине расстояния от вульварных губ до реберной дуги. Баллонный катетер помогает стимулировать мышечные сокращения влагалища и предотвращает рефлюкс спермы (Osiris probe, I.M.V.Ltd., l'Aigle, France).

Суку ставят на стол или на пол, сдерживая так, чтобы не прикладывать давления на каудальную часть брюшной полости. Стерильный шприц заполняют семенной жидкостью, а затем надевают на него пипетку. Во влагалище вводят палец в перчатке, смоченный водой или смазкой. В дорсальную спайку влагалища в краиниальном направлении как можно дальше вводят пипетку, направляя ее дорсокраниально поверх пальца. Образец семенной жидкости вводят через пипетку, а затем вводят пузырек воздуха, чтобы очистить шприц от семенной жидкости. Вынимают пипетку. Пальцем в перчатке осторожно стимулируют влагалище несколько минут, чтобы индуцировать сокращения влагалищных мышц. Вынимают палец в перчатке, а заднюю часть тела суки поднимают на 5–10 минут. Суку забирает владелец или ее отправляют в питомник, поместив в контейнер-перевозку. В течение последующих 30–60 минут ей не позволяют мочиться или испражняться, а также прыгать.

Внутривлагалищное осеменение проводят свежей или охлажденной семенной жидкостью с наполнителем. Замороженную семенную жидкость нужно вводить прямо в матку, потому что замороженные сперматозоиды не могут преодолеть шейку матки. Если использовать большой объем замороженной семенной жидкости, то можно добиться успеха и при внутривлагалищном осеменении.

Внутриматочное осеменение можно выполнять хирургическим путем, вводя семенную жидкость иглой малого размера путем лапаратомии, лапароскопии или через трансцервикальный катетер. Описаны два способа трансцервикальной катетеризации. В одном используют жесткий катетер, который вслепую вводят через влагалище и шейку матки после пальцевой фиксации шейки через брюшную стенку (Linde-Forsberg and Forsberg, 1989, 1993). В другом вводят полипропиленовый катетер 8F через шейку матки после эндоскопической визуализации цервикальной кости (Wilson, 1993).

По сравнению с осеменением замороженной семенной жидкостью при использовании свежей семенной

жидкости величина помета увеличивается на 23,3–30,5% (Linde-Forsberg and Forsberg, 1989, 1993). Вероятность беременности варьируется в зависимости от типа семенной жидкости и места осеменения:

- Естественное осеменение — 80–95%.
- ИО свежей семенной жидкостью, внутривлагалищное осеменение — 62,5–100%.
- ИО охлажденной семенной жидкостью с наполнителем, внутривлагалищное осеменение — 59–80%.
- ИО замороженной семенной жидкостью, внутривлагалищное осеменение — 52,6–60%.
- ИО замороженной семенной жидкостью, внутриматочное осеменение — 0–80%.

Литература

- Fontbonne A, Badinand F: Canine artificial insemination with frozen semen: Comparison of intravaginal and intrauterine deposition of semen. J Reprod Pert Suppl 47:325, 1993. *This article describes a comparison of intravaginal and intrauterine insemination with frozen semen in 57 bitches.*
- Gill HP, Kaufman CF, Foote RH, et al: Artificial insemination of Beagle bitches with freshly collected, liquid-stored; and frozen-stored semen. Am J Vet Res 31:1807, 1970. *This is a prospective study comparing insemination with fresh, chilled extended, and frozen semen in Beagle bitches.*
- Linde-Forsberg C, Forsberg M: Fertility in dogs in relation to semen quality and the time and site of insemination with fresh and frozen semen. J Reprod Pert Suppl 39:299, 1989. *This article describes a retrospective study of 470 bitches inseminated with fresh or frozen semen, with a description of the use of the rigid transcervical catheter.*
- Linde-Forsberg C, Forsberg M: Results of 527 controlled artificial inseminations in dogs. J Reprod Pert Suppl 47:313, 1993. *This was a retrospective study of 527 bitches inseminated with fresh or frozen semen, with a description of the use of the rigid transcervical catheter.*
- Root MV, Johnston SD: Basics for a complete reproductive examination of the male dog. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 9:41, 1994. *This is a complete description of semen collection and evaluation in the dog.*
- Silva LDM, Onclin K, Lejeune B, et al: Comparison of intravaginal and intrauterine insemination of bitches with fresh and frozen semen. Vet Rec 138:154, 1996. *This article describes a comparison of intravaginal and intrauterine insemination with fresh or frozen semen in 30 bitches.*
- Wilson MS: Non-surgical intrauterine artificial insemination in bitches using frozen semen. J Reprod Pert Suppl 47:307, 1993. *This is a comparison of intrauterine insemination of frozen semen with the rigid transcervical catheter or endoscopic visualization of the cervix and passage of a polypropylene catheter in 46 bitches.*

Диагностика беременности у сук

КАРЛОС М. ГРЕДИЛ

ЭМИ И. ЯГЕР

ПАТРИК В. КОНКЭННОН

Беременность у сук в основном диагностируют путем пальпации. Это легкий и недорогостоящий способ. В настоящее время ультразвуковая диагностика стала более доступна для практического использования, она является прекрасным способом идентификации и подтверждения беременности. При помощи УЗИ можно легко диагностировать беременность уже на 20–25-й день. На 45-й день беременности можно использовать и рентгенографию для подсчета количества скелетов плодов, оценки их размера, визуализации симптомов гибели плодов и мониторинга за положением плодов.

Расчет продолжительности беременности у сук зависит от события, являющегося начальной точкой отсчета. Считая с даты первой вязки? беременность в норме может продолжаться от 57 до 72 дней. На эти вариации может оказывать влияние период между вязкой и овуляцией, жизнеспособность спермы (от 6 до 7 дней), время созревания ооцита (2–3 дня после овуляции) и реальное время открытия соединения яйцевод-матка (примерно на 10-й день после выброса ЛГ), а также времени прохода бластоцист в матку. Успешного оплодотворения можно добиться за 5 дней до и через 7 дней после овуляции.

Для точного расчета продолжительности беременности используют различные методы. Самый распространенный способ основан на определении дня предовуляционного пика сывороточной концентрации ЛГ, который наблюдается за 48 часов до овуляции. День пика ЛГ условно считают 0-м днем, а дни цикла и дни беременности отсчитывают от этого события. В принципе, мало различий в продолжительности беременности будет, если отсчитывать от 0-го дня или от дня овуляции. Таким образом, продолжительность беременности отсчитывают от 0-го дня, она будет составлять 65 ± 1 день после пика ЛГ. Определение пиковой концентрации ЛГ производят далеко не во всех лабораториях. Зная о предовуляционной лютеинизации фолликулов, определить выброс ЛГ можно по росту плазменной концентрации прогестерона, которая будет совпадать с пиком ЛГ. В этой статье количество дней беременности отсчитывается от 0-го дня, который совпадает с пиком ЛГ.

Если день пика ЛГ не установлен по росту концентрации прогестерона, то в качестве запасного варианта можно использовать цитологическую оценку влагалищных мазков. В этом случае отправной точкой будет начало диэструса (1-й день диэструса), когда количество поверхностных эпителиальных клеток снижается до 50% и ниже. 1-й день диэструса совпадает с 8-м днем беременности или 8-м днем цикла (7-й, 8-й или 9-й день цикла у здоровых сук). Если считать с 1-го дня диэструса, то примерно 80% сук щенится на 57-й день ± 3 дня.

Нельзя основывать диагностику беременности на вторичных симптомах (гнездовое поведение и анорек-

сия), потому что они могут наблюдаться и у сук с ложной беременностью.

ПАЛЬПАЦИЯ

Миграция бластоцист между рогами матки наблюдается на 12–16-й день. Места их имплантации определяются на 18–19-й день (Yeager et al., 1992). Имплантация происходит на 20-й день (Thatcher et al., 1994). На 22–24-й день беременности (14–16-й день диэструса) или на 20–26-й день после последней вязки легко пальпируются отдельные хориоаллантоидные яйцевидные расширения (размером 1–2 см) на плацентарных местах вдоль рогов матки, особенно в дальнем каудальном положении (Whitney, 1936). На этой стадии матка плотная, поэтому вначале пальпируют ее тело (между мочевым пузырем и прямой кишкой, краниально к влагалищу и шейке матки), а затем краниально на расстоянии между большим и указательным пальцем врача. Следует различать пальпируемую беременную матку и наполненную каловыми массами ободочную кишку. Расширения в рогах матки легко пальпируются только на 10–15-й день (20–35-й день). Как правило, диагностику беременности относят на 26–28-й день после первой вязки, если не известна концентрация прогестерона и результаты цитологии влагалища. Если при первой пальпации не выявлено никаких симптомов беременности, через неделю производят вторую оценку. При небольших пометах оплодотворенные яйцеклетки занимают крайнее краниальное положение под ребрами, но их также можно определить при пальпации. У собак среднего размера на 28-й день расширения в рогах матки достигают 3–5 см, поэтому на этой стадии их легче всего идентифицировать. После 30-го дня беременности матка начинает быстро увеличиваться и занимает более кранио-вентральное положение, на этой стадии труднее всего пальпировать отдельные расширения. Рога матки опускаются к вентральной стенке, а передняя часть рогов проходит краниально под ребра, что затрудняет пальпацию. На 35-й день расширения становятся продолговатыми и мягкими, они практически сливаются друг с другом, что затрудняет их пальпацию как отдельных тел, а диффузное растяжение матки вообще лишает смысла пальпацию. После 45–50-го дня легко идентифицировать отдельные плоды. На результаты пальпации могут оказывать влияние темперамент, состояние тела и размер суки, а также количество плодов. Ложноположительные результаты можно получить из-за пиометры, особенно в форме мешков, которые похожи на плоды.

Другие симптомы, такие как увеличение молочных желез, не являются показателем беременности, потому что они могут наблюдаться и при ложной беременности. Явная ложная беременность наблюдается у некоторых сук в позднем диэструсе из-за внезапного и преждевременного падения концентрации прогестерона, что вызывает подь-



Рис. 1. Поперечная ультразвуковая картина (7,5 МГц) двух плодных мешков на 26-й день беременности. Размер и анатомия жизнеспособного плода (короткая стрелка) соответствуют сроку беременности. Нежизнеспособный плод (длинная стрелка) мал по размеру и анэхогенен

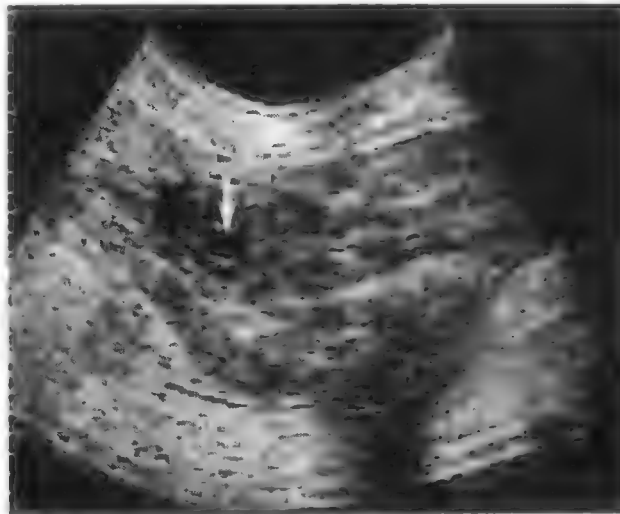


Рис. 2. Поперечная ультразвуковая картина анэхогенного плодного мешка размером 3 мм (стрелка) на 20-й день беременности. На этой стадии плод и оболочки пока неразличимы

ем концентрации пролактина, так же, как это происходит у беременных сук перед родами (Okkens *et al.*, 1997).

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ У СУК

Трансабдоминальная ультразвуковая диагностика является идеальным методом диагностики беременности у собак. Она уже стала обычным диагностическим мероприятием для определения ранней беременности, жизнеспособности плодов или их резорпции после 25-го дня беременности (рис. 1). При использовании УЗИ для диагностики беременности следует учитывать применяемую аппаратуру, опыт оператора и темперамент суки. У некоторых сук необходимо сбрить шерстный покров на животе, для этого может потребоваться согласие хозяина. Собак обычно обследуют в дорсальном положении, но некоторых нервных собак приходится обследовать стоя. Выбор аппаратуры зависит от срока беременности, величины суки и ожирения. Для определения беременности чаще всего рекомендуют датчик на 5 МГц. Для диагностики беременности до 30-го дня, а также для обследования мелких собак (меньше 7 кг) можно использовать датчик на 7,5 МГц.

Эмбрионы легко визуализировать уже на 19-й день или примерно на 11-й день диэструса (рис. 2). Но для этого нужен опыт и совершенное оборудование. Обычно же эмбрионы визуализируют на 24-й день беременности или на 16-й день диэструса (рис. 3). Примерно на 35-й день беременности голова и тело плода равны по размеру и виду (рис. 4). Сердцебиение плодов определяют на 24–25-й день, а движения — на 34–36-й день. При маленьких пометах УЗИ позволяет даже подсчитать количество плодов. Однако при увеличении помета подсчет количества плодов сильно затрудняется (рис. 5). Стадии беременности можно установить по бипаритальному диаметру (продольное сечение в области головы, выравненное с телом плода) и по диаметру тела (поперечное

сечение в области желудка) одного или нескольких щенков (рис. 6). Следует измерять диаметры сразу нескольких плодов, потому что их размеры могут сильно отличаться друг от друга. Бипаритальный диаметр и диаметр тела плодов коррелируют со сроком беременности. Время идентификации различных структур плодов пока находится в области изучения (Yeager *et al.*, 1992). Время первой идентификации отдельных плодов при беременности собак приведено в таблице 1. Хорошее состояние плодов часто определяют по частоте сердечных сокращений. Нормальная частота сердечных сокращений — 200–255 ударов в минуту на 30-й день беременности (Verstegen *et al.*, 1993). Для объяснения относительного уменьшения частоты сердечных сокращений (менее 200 ударов в минуту) по причине дистресса плодов нужны дальнейшие исследования.

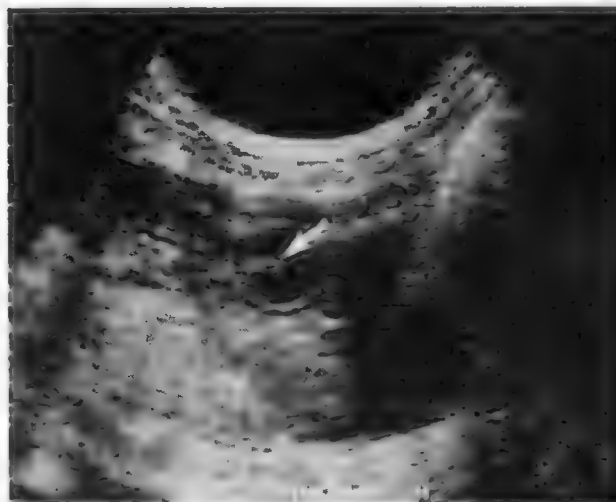


Рис. 3. Поперечная ультразвуковая картина анэхогенного сферического плодного мешка размером 7 мм на 25-й день беременности. В этот момент плод (стрелка) достиг размера 4 мм, он отмечен значками (х...х). Его прикрепление к плаценте и оболочки пока неразличимы

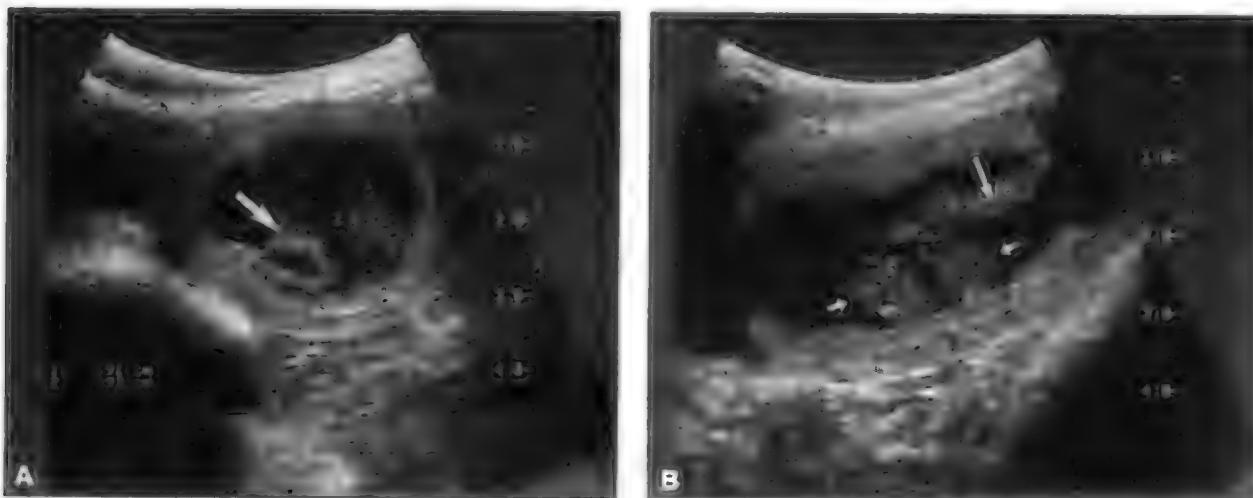


Рис. 4. Поперечная (А) и сагитальная (В) ультрасонограммы плодного мешка примерно на 35-й день беременности. Желточный мешок (*стрелка*) имеет четкое гиперэхогенное складчатое кольцо. В. Короткая стрелка отмечает плод длиной 2 см. На этой стадии голова и тело плода имеют примерно равный размер и биполарный вид. Желточный мешок (*длинная стрелка*) окружен оболочкой, похожей на веревку. Плод длиной 2 см короче, чем плацента (шириной 5 см и толщиной 0.7 см), которая видна как связка ниже плода. Другим местом плаценты является связка, к которой прикреплен желточный мешок

УЗИ является прекрасным инструментом для исключения беременности у небеременных сук с пиометрой, у которых «беременность» была определена пальпацией (рис. 7).

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ СУК

Чаще всего до родов рентгенографию используют для определения размера помета, а после родов – для гарантии, что родились все щенки. На рентгенограммах небеременных сук редко можно обнаружить матку.

У беременных сук увеличение матки можно зафиксировать только на 21-й день беременности. С 21-го по 42-й день беременности можно видеть увеличенные, напол-

ненные жидкостью рога матки. Скелеты плодов становятся рентгенонепрозрачными на 44–47-й день беременности или на 35–40-й день диэструса, а череп и позвоночник становятся видны раньше длинных костей и костей пальцев. Для постановки точного диагноза беременности нужно 2 дня (*Concannon and Rendano, 1983*). Зубы плодов различают на 58–63-й день. Если основываться на дате первой вязки, то минерализацию скелета можно идентифицировать уже на 42–52-й день после вязки.

После 47-го дня беременности, когда скелеты плодов будут минерализованы настолько, чтобы стать рентгенонепрозрачными, по рентгеновским снимкам можно определить размер помета. Он зависит от многих факторов, по

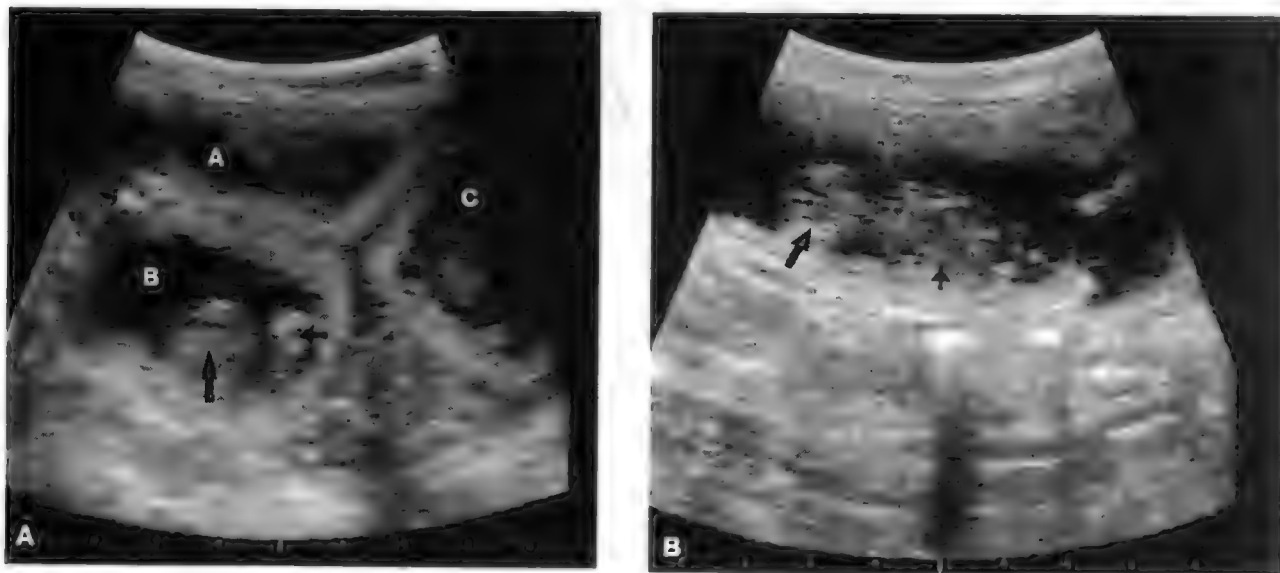


Рис. 5. Поперечная (А) и сагитальная (В) ультрасонограммы (5 МГц) плодных мешков на 40-й день беременности. (А) Три плодных мешка, расположенных рядом (А, В и С). В одном плодном мешке видно тело плода (*длинная стрелка*) и голова (*короткая стрелка*). В. Теперь голова (*длинная стрелка*) и тело плода (*короткая стрелка*) отличаются по размеру и форме. Видны и другие анатомические структуры – гипоэхогенное сердце, окруженное гиперэхогенными легкими, анэхогенные латеральные желудочки головного мозга и гиперэхогенные ребра, которые не дают отдельных акустических теней на этом этапе беременности



Рис. 6. Поперечная (А) и саггитальная (В) ультразвукограммы (7 МГц) плода на 50-й день беременности. А. Внутри анэхогенной хорионной структуры диаметром 6 см виден плод диаметром 3,7 см. В теле плода уже можно различить отдельные анатомические структуры. Позвоночник (*короткая стрелка*) – это гиперэхогенная структура ниже тусклой акустической тени (вертикальная анэхогенная область). Просвет желудка (*длинная стрелка*) – анэхогенная структура, окруженная гипозоногенной печенью. На поперечном разрезе плод занимает примерно половину плодного мешка. В. Гиперэхогенный скелет плода включает череп (*короткие стрелки*) отмечают бипариетальный диаметр в 1,8 см) и ребра (*длинная стрелка*). Печень гипозоногенна по сравнению с легкими, сердце расположено в центре легких. Длина тела плода уже намного больше, чем длина плаценты

чаще всего у мелких пород в – будет 2–4 щенка, у средних пород – 4–7, а у крупных собак от 6 до 10 щенков. Рентгенография позволяет точно подсчитать численность малого помета, но даже несмотря на ее более высокую точность по сравнению с ультразвукографией, на рентгеновских снимках не всегда возможно подсчитать количество щенков в больших пометах. Самый легкий путь определения размера помета – подсчет количества черепов и позвончиков на рентгеновских снимках (рис. 8 и 9).

С помощью рентгенографии можно подтвердить жизнеспособность плодов по отсутствию внутриматочных плодных мешков, наполненных газом, или деформации и изгиба частей скелета, что происходит после гибели плодов (рис. 10). Также по рентгеновским снимкам можно определить размер черепа для сравнения его с тазовой полостью суки. Сильно беспокоящиеся владельцы могут потребовать рентгенографию брюшной полости, чтобы

предсказать предстоящие роды. Однако если нет слишком больших плодов (1–2 в помете), то измерение скелетных элементов плодов малоинформативно в предсказании трудности предстоящих родов. Рентгенографию также используют для проверки, не остались ли нерожденные щенки после явного окончания родов.

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БЕРЕМЕННОСТИ СОБАК

У собак не было отмечено специфичных беременности гонадотропинов, как это наблюдается у лошадей или людей, а плазменная концентрация прогестерона не будет сильно различаться у беременных и небеременных сук, поэтому ее нельзя использовать для диагностики беременности.

Таблица 1. Этапы беременности собак при ультразвуковой визуализации

Срок беременности (дни)	Ультразвукографические признаки
20–24	Маленький плодный мешок размером меньше 7 мм. Нет плодов и их оболочек
25–27	Становятся различимы эхогенная масса плода и сердцебиение
28–33	Голова и тело плода одного размера и формы, хотя сердцебиение явно указывает на тело. Хорошо видны плодные оболочки и плацента
34–39	Плод начинает двигаться. Голова и тело явно отличаются по размеру. Начинают различаться отдельные анатомические структуры (конечности, желудок, мочевой пузырь, печень, легкие и скелет). Хорошо видны плодные оболочки и плацента
Более 42	Плод длиннее плаценты. Вокруг плода анэхогенная околоплодная жидкость
Более 55	Хорошо видна анатомия плода. В матке и вокруг плода мало околоплодной жидкости

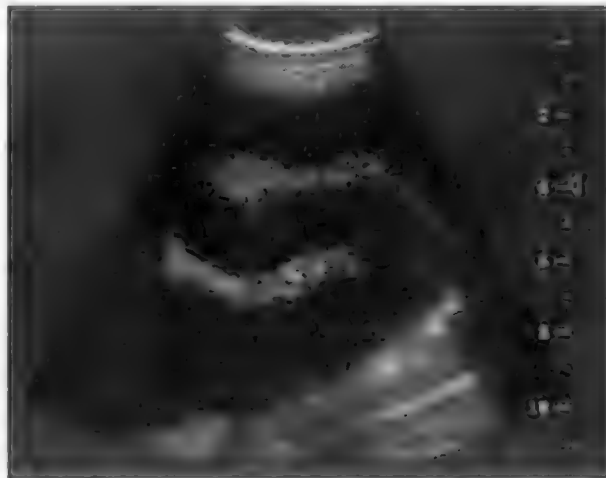


Рис. 7. Саггитальная ультразвукограмма (7 МГц) при пиометре. Просвет матки представляет собой извилистую анэхогенную наполненную жидкостью структуру. Нет свидетельств о присутствии плодов, их оболочек или плаценты, что исключает беременность



Рис. 8. Латеральный абдоминальный рентгеновский снимок беременной суки примерно на 55-й день беременности с пометом нормального размера

В позднем проэструсе концентрация прогестерона меньше 1 нг/мл, своего пика — 15–80 нг/мл — она достигает примерно на 30-й день, а затем медленно падает до 4–5 нг/мл к 62-му дню с резким падением до 2 нг/мл за 24–48 часов до родов. Секреция прогестерона необходима для поддержания беременности весь период. У беременных сук концентрация прогестерона немного выше, чем у небеременных, но не настолько, чтобы иметь диагностическое значение.

Релаксин — единственный специфичный беременностью гормон у собак. Сывороточная концентрация релаксина повышается во время беременности, у небеременных сук его концентрация неопределима. У беременных сук сывороточная концентрация релаксина становится определяемой самое раннее на 28–30-й день беременности и достигает своего пика на 40–50-й день. После родов уровень релаксина в сыворотке резко падает, но может оста-



Рис. 10. Латеральный абдоминальный рентгеновский снимок беременной суки с одним крупным мертвым плодом. Отметьте сжатую грудную клетку, параллельные тазовые конечности и присутствие газа. (Данные приведены с разрешения V. Rendano, Radiology Department, Cornell University, Ithaca, NY)



Рис. 9. Латеральный абдоминальный рентгеновский снимок беременной суки на 63-й день нормальной беременности с пометом малого размера. Видны четыре черепа/позвоночника плодов

ваться на определенном уровне еще 50 дней во время лактации. Есть предположение, что релаксин главным образом продуцирует плацента, и в меньших количествах — яичники (Steinetz et al., 1989). Для определения релаксина используют иммунные анализы, приспособленные для диагностики беременности. Однако определение релаксина не является широко распространенным тестом на беременность.

Белки плазмы

Распространенные в Северной Америке и Европе тесты на беременность основаны на анализе острофазной концентрации белков в плазме или сыворотке. Включают ли эти измерения фибриноген или С-реактивный белок (СРБ), неясно, хотя один из тестов (Serono Diagnostics, United Kingdom) основан на измерении фибриногена (Eckersall et al., 1993). Обычно концентрация фибриногена повышается на 25–30-й день, а имеет диагностическое значение на 30–50-й день беременности, а затем снижается до прежних значений (Concannon et al., 1996; Gunzel-Apel et al., 1997). При гомологичном анализе СРБ у собак уровень этого белка также значительно повышается на 30–50-й день и достигает диагностических значений (Eckersall et al., 1993), но тест на человеческий СРБ имеет ограниченное значение для диагностики беременности у собак (Concannon et al., 1996). Процент ложноположительных результатов, вероятно, будет выше при использовании тестов на острофазную концентрацию белков для диагностики беременности у собак, потому что концентрация этих белков может повышаться во время воспалений, таких как пиометра. Более того, их использование зависит от правильности определения физиологического дня беременности. Подъем концентрации этих белков, возможно, происходит из-за воспалительно-подобной реакции матки на процесс образования плаценты.

Таким образом, пока не существует приемлемых тестов крови, которые могли бы способствовать диагностике беременности у собак, в будущем наиболее точным анализом будет определение концентрации релаксина, а

в настоящее время визуализация при помощи ультрасонографии сердцебиений плодов на 25-й день беременности остается единственным диагностическим мероприятием для подтверждения и мониторинга беременности.

Литература

- Bondestam S, Alitalo I, Kurkkainen M: Real-time ultrasound pregnancy diagnosis in the bitch. *J Small Anim Pract* 24:145, 1983. *Reports on the use of ultrasound for pregnancy diagnosis in eight bitches as a safe, rapid and easy method of investigation.*
- Concannon PW, Gimpel T, Newton L, et al: Postimplantation increase in plasma fibrinogen concentration with increase in relaxin concentration in pregnant dogs. *Am J Vet Res* 57:1382, 1996. *Reports the nearly simultaneous increases in fibrinogen and relaxin beginning between days 26 and 30 in 24 Beagle dogs and the potential to use fibrinogen assay as a pregnancy test between days 30 and 50.*
- Concannon P, Rendano V: Radiographic diagnosis of canine pregnancy: Onset of fetal skeletal opacity in relation to times of breeding, preovulatory luteinizing hormone release, and parturition. *Am J Vet Res* 44:1506, 1983. *Reports on a radiographic study for pregnancy diagnosis in 6 pregnant Beagle bitches providing basic information for timing and evaluating radiographs during the last trimester of canine pregnancy.*
- Eckersall PD, Harvey MJA, Ferguson JM, et al: Acute phase proteins in canine pregnancy (*Canis familiaris*). *J Reprod Fertil Suppl* 47:159, 1993. *Reports on the development and use of an homologous canine C-reactive protein radioimmunoassay and its application to pregnancy testing in dogs, including large increases in 7 dogs during mid-gestation and again after parturition in 3 of the dogs.*
- England GCW, Allen WE, Porter DJ, et al: Studies on canine pregnancy using B-mode ultrasound: Development of the conceptus and determination of gestational age. *J Small Anim Pract* 31:324, 1990. *Reports on events of pregnancy development (biparietal diameter and trunk diameter) to characterize growth of the conceptus and gestational age in 50 Labrador retrievers, Golden Retrievers and their crosses.*
- Giinzel-Apel A-R, Hayer M, Mischke R, et al: Dynamics of haemostasis during the oestrous cycle and pregnancy in bitches. *J Reprod Fertil Suppl* 51:185, 1997. *Reports on increases in fibrinogen, fibrinogen degradation products, and platelet number at days 30 and 60 of pregnancy in dogs.*
- Okkens AC, Dieleman SJ, Kooistra HS, et al: Plasma concentrations of prolactin in overtly pseudopregnant Afghan hounds and the effect of metergoline. *J Reprod Fertil Suppl* 51:295, 1997. *Reports on the high plasma concentrations of prolactin and its association with the development and maintenance of pseudopregnancy and the use of metergoline, a serotonin antagonist, to decrease the clinical signs of pseudopregnancy.*
- Steinetz BG, Goldsmith LT, Harvey HJ, et al: Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant, and ovariectomized, progestin treated pregnant bitches: Detection of relaxin as a marker of pregnancy. *Am J Vet Res* 50:68, 1989. *In this report it is proposed that in bitches both the ovary and placenta secrete relaxin during pregnancy based on hormone sampling of 18 Labrador retrievers.*
- Thatcher M-J, Shille VM, Buhi WC, et al: Canine conceptus appearance and de novo protein synthesis in relation to the time of implantation. *Theriogenology* 41:1679, 1994. *Report on secretory proteins: canine protein 1 (cPl), cP2, cP4, and cP6 synthesized by the endometrium and de novo by the conceptus. Canine conceptus protein 7 was found to be secreted prior to implantation, only by the blastocyst.*
- Verstegen JP, Silva LDM, Onclin K, et al: Echocardiographic study of heart rate in dog and cat fetuses in utero. *J Reprod Fertil* 47:175, 1993. *Reports on the heart rates of dog fetuses in utero in 15 bitches monitored from day 19 using real-time B- and M-mode ultrasonography.*
- Whitney LF: The diagnosis of pregnancy in the bitch by palpation. *Vet Med* 31:216, 1936. *Descriptive and diagrammatic report of cumulative data on palpation findings from about 20 days after fertilization in different breeds of dogs.*
- Yeager AE, Concannon PW: Association between the preovulatory luteinizing hormone surge and the early ultrasonographic detection of pregnancy and fetal heart beats in Beagle dogs. *Theriogenology* 34:655, 1990. *Report on the size of the gestational sac and embryonic mass, and the embryonic heart beat examined by ultrasound from day 16 to 25 of pregnancy in 15 Beagle bitches.*
- Yeager AE, Mohammed HO, Meyers-Wallen V, et al: Ultrasonographic appearance of the uterus, placenta, fetus, and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in Beagles. *Am J Vet Res* 53:342, 1992. *Reports on the serial ultrasonographic examinations performed on 8 Beagle bitches from 20 to 60 days pregnant to determine time of first detection, appearance and sizes of selected features (gestational sac, uterine wall, embryo position, fetal membranes, embryo and fetal characteristics, and relative size and relationships) of pregnancy.*

Использование релаксина сыворотки крови для диагностики беременности у сук

БЕРНАРД Г. СТЕЙНЕЦ
ЛОРА Т. ГОЛДСМИТ
МАЙКЛ К. БРАУН
ДЖОРДЖ ЛАСТ

Пока не существует недорогостоящих и удобных способов ранней диагностики беременности у сук после вязки или искусственного осеменения. Схема секреции половых гормонов, эстрогена, прогестерона и гипофизарного гонадотропина одинакова при истинной и ложной беременности. У сук не продуцируется плацентарный гонадотропин

(хорионный гонадотропин – хГТ), наподобие того, что используется для диагностики беременности у людей. Следовательно, владельцы племенных сук должны выбирать дорогостоящие процедуры, такие как УЗИ, для определения беременности суки после планового осеменения либо в случае нежелательной вязки. С другой стороны, им

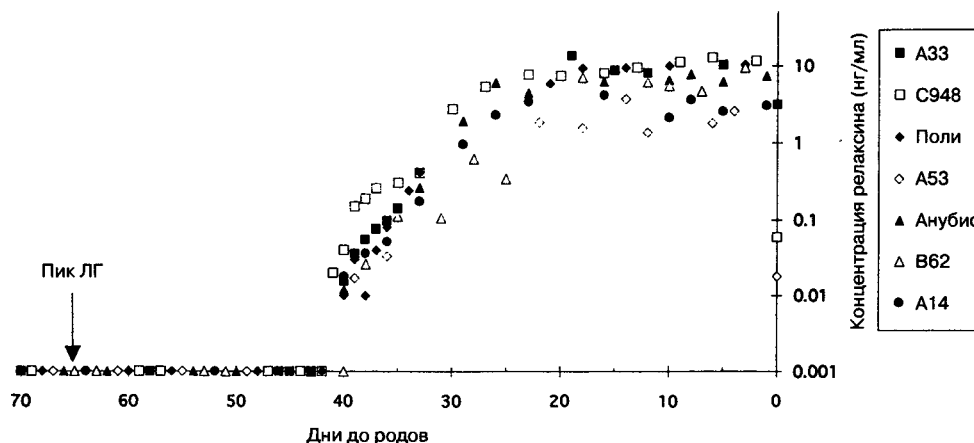


Рис. 1. График изменения сывороточной концентрации релаксина у семи сук, начиная с проэструса и заканчивая родами. Среднее значение пика концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) показано стрелкой. Все суки оценились на 63–67-й день после выброса ЛГ

приходится ждать, пока плоды не вырастут настолько, чтобы обнаружить их при пальпации матки. Благодаря этим методам можно диагностировать беременность на 4–5-й и 9-й неделе беременности соответственно.

Мы нашли, что 6-kD полипептидный гормон релаксин является специфическим маркером беременности у сук (*Steinetz et al., 1987; 1989*). Благодаря радиоиммунному анализу (РИА) или иммуно-ферментному анализу (ИФА) релаксин можно обнаружить в крови после имплантации оплодотворенных яйцеклеток, что происходит на 19–21-й день после вязки (*Holst and Premister, 1971*). Это совпадает с нашими предположениями, что релаксин секретируется плацентой (*Steinetz et al., 1990*). Он никогда не появляется в крови у сук с ложной беременностью, что позволяет точно дифференцировать истинную и ложную беременность (*Steinetz et al., 1987; 1989*).

Пока не существует коммерческих наборов для иммунного анализа релаксина у собак, однако мы описываем наши методики анализа релаксина для диагностики беременности. Примененные материалы и методы описаны в различных источниках (*Bullesbach and Schwab, 1991; Rodbard, 1974; Sherwood, 1994; Steinetz et al., 1996*).

Недавно РИА и ИФА начали применять для определения релаксина в исследовательских лабораториях. Для

быстрого и удобного использования ИФА в целях определения релаксина нужны новые исследования, так что это вопрос ближайшего будущего. Для установления самого раннего срока беременности, когда концентрация релаксина в крови становится определяемой, были исследованы семь сук трех различных пород, у которых было точно зафиксировано время вязки. У сук брали серийные образцы крови (1–2 мл) через день, начиная с проэструса и в течение всей беременности до родов. После образования кровяного сгустка и центрифугирования сыворотку собирали и замораживали до проведения анализа. Показатели овуляции: пик концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) оценивали специфическим ИФА (набором IGG Status-LG или количественным IGG LG EIA), а рост концентрации прогестерона — специфическим РИА (*International Canine Genetics Biomedicals*). Сук искусственно осеменяли в момент роста концентрации прогестерона. Данные по изменению концентрации релаксина фиксировали с момента пика ЛГ до родов. При обычных тестах на беременность образцы крови (1–2 мл) берут через 25 дней после зафиксированной копуляции или предполагаемой вязки. На момент вязки пик ЛГ и рост концентрации прогестерона оценивали при помощи РИА или ИФА, а определение релаксина проводили на 23–26-й день после пика ЛГ. Обычно для тестов на беременность мы брали сыворотку, но можно использовать и плазму крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сывороточную концентрацию релаксина определяли при помощи РИА в последовательной серии образцов крови, которые брали у семи сук, начиная с проэструса и в течение всей беременности (рис. 1). По данным был построен график по шкале десятичных логарифмов, который демонстрирует самое раннее определение релаксина за 42–38 дней до родов. При помощи РИА у всех сук появления релаксина было зафиксировано на 22–27-й день после выброса ЛГ, при помощи ИФА определение релаксина у трех сук было произведено на 1–2 дня раньше (таблица 1).

Метод оказался чувствительным и специфичным с хорошим совпадением результатов при анализе более

Таблица 1. Время от выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) до появления в сыворотке релаксина после вязки

Собаки (имена)	Дни от выброса ЛГ до первого появления релаксина, определенного РИА*	Дни от выброса ЛГ до родов
C948	26	67
Поли	27	67
A33	24	64
A53	24–27	63–65
A14	23–25	66
B62	22–25	65
Анубис	24–26	66

*Поскольку невозможно было ежедневное взятие образцов крови в момент выброса ЛГ и появления релаксина, то цифры даны в пределах. У Поли, A33 и A53 релаксин был выявлен на один день раньше при помощи ИФА, и в один день — остальных сук при помощи РИА.

чем 300 образцов крови, взятых у собак различных пород без ложноположительных результатов даже при использовании больших объемов крови (300–400 мкл). Релаксин никогда не находили в крови кобелей или сук с ложной беременностью. Релаксин присутствовал в крови и молоке в период лактации (Goldsmith et al., 1994) различные промежутки времени, но это физиологическое состояние в корне отличалось от ранней беременности. Неожиданное отсутствие релаксина в сыворотке также является показателем вероятности спонтанного выкидыша (Steinetz et al., 1996).

Тесты на релаксин для ранней диагностики беременности являются недорогими и удобным методом, который позволяет быстро определить результат желательной или нежелательной вязки, поэтому скоро он станет надежным диагностическим инструментом в руках ветеринарных врачей.

Литература

- Bullesbach EE, Schwabe C: Total synthesis of human relaxin and human relaxin derivatives by solid-phase peptide synthesis and site-directed chain combination. *J Biol Chem* 266:10754, 1991. *First practical synthesis of relaxin molecule.*
- Goldsmith LT, Lust G, Steinetz BG: Transmission of relaxin from lactating bitches to their offspring via suckling. *Biol Reprod* 50:258, 1994. *Shows presence of relaxin in serum and milk of lactating bitches and transmission of relaxin to suckling pups.*
- Hoist PA, Phemister RD: The prenatal development of the dog: Preimplantation events. *Biol Reprod* 5:194, 1971. *Establishes the time of implantation of fertilized eggs in bitches.*
- Rodbard D: Statistical quality control and routine data processing for radioimmunoassays and immunoradiometric assays. *Clin Chem* 20:1255, 1974. *Classic paper on data analysis for radioimmunoassays.*
- Sherwood OD: Relaxin. In: Knobil E, Neill JD, eds: *The Physiology of Reproduction*, 2nd ed. New York: Raven Press, 1994, p 861. *Contains excellent review of methods for extraction and purification of relaxin, including yields to be expected.*
- Steinetz BG, Btillesbach EE, Goldsmith LT, et al: Use of synthetic canine relaxin to develop a rapid homologous radioimmunoassay. *Biol Reprod* 54:1252, 1996. *Describes and validates the homologous canine relaxin radioimmunoassay.*
- Steinetz BG, Goldsmith LT, Harvey HJ, et al: Serum relaxin and progesterone concentrations in pregnant, pseudopregnant, and ovariectomized, progestin-treated pregnant bitches: Detection of relaxin as a marker of pregnancy. *Am J Vet Res* 50:68, 1989. *Establishes sources of secretion of relaxin in pregnant bitches.*
- Steinetz BG, Goldsmith L, Hasan S, et al: Diurnal variation of serum progesterone, but not relaxin, prolactin, or estradiol-17p in the pregnant bitch. *Endocrinology* 127:1057, 1990. *Shows that the placenta is the primary source of relaxin during pregnancy in bitches.*
- Steinetz BG, Goldsmith LT, Lust G: Plasma relaxin levels in pregnant and lactating dogs. *Biol Reprod* 37:719, 1987. *Relaxin is present in the serum of pregnant, but not pseudopregnant, bitches.*

Бесплодие у сук

ДЖЕНИС Л. КЕЙН

Репродуктивный анамнез сук подразделяют по следующим категориям: (1) персистирующий анэструс, (2) патология эстрального цикла, (3) неудача естественной вязки и (4) явное нарушение оплодотворения. В данной статье, представленной вашему вниманию, даны рекомендации по оценке сук в любой момент эстрального цикла. Мероприятия по оценке бесплодия практически те же, что применяются для получения оптимальной плодовитости. После первоначальной оценки во все последующие фазы эстрального цикла нужно проводить определенные мероприятия, чтобы помочь владельцу получить желаемый приплод от его собаки.

АНЭСТРУС У СУК

В идеале суку с бесплодием или трудным зачатием в анамнезе нужно обследовать в момент анэструса. Это дает время на выполнение всех диагностических процедур и планирование вязки. Также рекомендуется осмотр ранее не вязанной суки перед вязкой. Если вязка была неудачной, то суку вновь обследуют во время анэструса (проводят все те же диагностические процедуры и планируют вязку).

Обследование суки

Для оценки состояния здоровья суки необходимы полный анамнез и тщательный общий осмотр. Любые забо-

левания могут вызывать репродуктивные нарушения. Нужно точно определить интервал между течками. Аномальным считается интервал меньше 4,5 месяцев и больше 10 месяцев. Короткий интервал практически не оставляет времени на инволюцию эндометрия после трофического действия прогестерона во время диэструса. Длинные интервалы наблюдаются у сук со скрытыми заболеваниями, хотя некоторые суки с длинными и неустойчивыми интервалами были плодовитыми. Во время анэструса также можно пересмотреть все ситуации до вязки и подготовиться к ней. Плодовитость племенных кобелей должна быть оценена соответственно.

Обследование влагалища

Пальпация влагалища у суки и оценка анатомических структур являются составной частью общего осмотра и сущностью заключения о репродуктивном статусе суки. Частыми нарушениями являются вульварный или преддверно-влагалищный стеноз и влагалищная перегородка. Их устраняют хирургическим путем во время анэструса (Wykes and Soderberg, 1983). Даже без седации суки спокойно переносят вагиноскопию, которая нужна для проверки правильности анатомического строения половых путей. При вагиноскопии также можно заметить новообразования влагалища и вагинит. Для сук всех пород,

кроме декоративных, используют жесткий проктоскоп с инсуффляцией, а для сук весом меньше 5–8 кг – отоскоп.

Генетический скрининг и регулирование популяции

Породозависимые генетические тесты необходимы, чтобы помочь владельцу принять решение, стоит ли вязать свою суку. Также владелец, знающий о слишком большом количестве собак той породы, к которой принадлежит и его сука, будет ответственен за распространение новых пометов.

Лабораторные анализы

От суки, предназначенной на разведение, необходимо получить минимальную базу данных (результаты полного анализа крови и анализа мочи, биохимический анализ сыворотки крови). Большинство владельцев выполняют подобный скрининг каждый год. Перед каждой вязкой сыворотку исследуют на антитела к *Brucella canis*. Владелец также хочет сделать посевы культур из влагалища сук перед каждой естественной вязкой. Поскольку дифференциация нормальной микрофлоры от потенциальных патогенов невозможна для сук, то необходимость этой процедуры остается под вопросом (*Bjurstrom and Linde-Fofberg, 1992*).

Ультразвуковое исследование

Для сук с бесплодием по неизвестным причинам рекомендуется ультразвуковое обследование яичников и матки во время анэструса. Эта же процедура рекомендуется, если в течение предыдущего эстрального цикла возникали симптомы, связанные с заболеванием матки и яичников. В норме репродуктивная система суки не визуализируется, однако можно увидеть такие нарушения, как кисты яичников и гидрометру.

Хирургическая биопсия матки и бактериальные посевы

Эта инвазивная процедура предусмотрена для случаев, когда у суки не возникает беременности, несмотря на все мероприятия, проводимые на всех фазах эстрального цикла. Анэструс является лучшей фазой для оценки эндометрия на патологические изменения. Трофическое влияние прогестерона во время диэструса может мешать правильной интерпретации результатов биопсии. Материал для бактериального посева из просвета матки для выделения бактерий (аэробных +/- анаэробных) и видов *Mycoplasma* можно получить из биоптатов матки. Субклиническую бактериальную инфекцию можно вылечить соответствующими антибиотиками до следующего проэструса. При тяжелой кистозной гиперплазии эндометрия прогноз неблагоприятный. Яичники обычно пальпируют при лапаротомии, потому что их жировая оболочка затрудняет их прямую визуализацию. При нахождении одностороннего заболевания яичников (кисты или новообразования) проводят биопсию или унилатеральную овариэктомию.

Планирование вязки

Анэструс дает время владельцу спланировать время вязки и выбрать кобеля. Суки с сомнительной плодовитостью – плохие кандидаты на искусственное осеменение охлажденной или замороженной спермой. В идеале вы-

бирают племенного кобеля, известного своей плодовитостью, который будет доступен в нужный момент эстрального цикла и у которого в этот момент не будет вязок с другими суками. Не следует перевозить сук с бесплодием в анамнезе на далекие расстояния для вязки. Нужно выбирать кобеля, живущего недалеко от владельца суки, чтобы не создавать для животного стресса от транспортировки. Владелец суки порекомендовать провести процедуры по определению времени овуляции, а затем привести суку на новый осмотр во время проэструса.

ПРОЭСТРУС И ЭСТРУС У СУК

Первоначальная оценка

Для первоначальной оценки плодовитости суки можно оценивать ее и во время проэструса и эструса. Результаты, полученные в этот момент, имеют частичное диагностическое значение. Все процедуры сходны с мероприятиями, проводимыми во время анэструса, включая анамнез, общий осмотр с пальпацией влагалища, скринингом на *Brucella canis* и минимальными данными исследований. Вагиноскопии выполняют в дополнение к процедурам по определению времени овуляции, но отек слизистой оболочки влагалища мешает тщательной визуальной оценке влагалища.

Время овуляции

Рекомендуется определять время овуляции каждый раз, когда суку направляют на вязку, и не ориентироваться на предыдущий эструс. У сук с редким эструсом (1–2 раза в год) часто наблюдаются вариации во времени овуляции, поэтому вязка может закончиться неудачей. Ошибки в мероприятиях по вязке случаются очень часто, это наиболее корректируемые причины видимого бесплодия у сук. Обычно планируют 2–3 вязки с 9-го по 13-й день (1-й день – день появления кровянистых выделений). Владелец обычно требует искусственного осеменения, если вязка на 12–14-й день была неудачной. Несмотря на то, что средняя продолжительность проэструса и эструса 7 и 9 дней соответственно, все же возможны вариации. Овуляция может произойти относительно рано (на 3-й день) или поздно (на 19-й день). Не следует полагаться на половое поведение суки и племенного кобеля как на единственный определяющий фактор времени вязки. Поведенческий эструс у суки может начаться за 4 дня до и через 5 дней после выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), который запускает процесс овуляции (*Concannon, 1986*). При ограниченном количестве вязок суку нужно вязать как можно позже, чтобы вязка наверняка произошла после овуляции. Установление времени овуляции помогает произвести вязку в момент наибольшей плодовитости суки (таблица 1).

Время овуляции устанавливают по результатам оценки нескольких параметров, которые определяют последовательно во время проэструса и эструса (таблица 2) (*Concannon, 1986; Cain, 1992; Goodman, 1992*). Основными инструментами в руках ветеринарного врача являются серийная оценка сывороточной концентрации прогестерона путем радиоиммунного анализа (РИА) и концентрации ЛГ путем сравнительного анализа. Оценку концентрации прогестерона каждые 24–48 часов и сывороточной концентрации ЛГ каждые 24 часа (*IGG – A Symbionics Company; Status-LG*) комбинируют с цитологической

Таблица 1. Физиологические принципы овуляции у сук

Фолликулогенез. Рост фолликулов стимулирует производство эстрогена, что в свою очередь вызывает ороговение клеток влагалищного эпителия

Предовуляционный пик ЛГ. Спонтанное выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом вызывает овуляцию примерно через 48 часов после выброса гормона

Пик плодovitости. Примерно через 4–6 дней после пика ЛГ зрелая яйцеклетка выходит в яйцевод и становится способной к оплодотворению

Эструс. Половое рецептивное поведение обычно продолжается дольше, чем пиковый период плодovitости

Сывороточная концентрация прогестерона. Во время пика ЛГ она повышается с менее 1 нг/мл до 1,0–2,5 нг/мл. Во время овуляции сывороточная концентрация прогестерона равна 4–10 нг/мл

Образование складок на слизистой оболочке влагалища. Высокая сывороточная концентрация эстрогена вызывает отек слизистой оболочки влагалища, после уменьшения отека на слизистой оболочке образуются характерные складки

оценкой эксфолиативных влагалищных мазков. А серийная оценка влагалищной слизистой оболочки путем вагиноскопии на начало образования складок является дополнительным методом определения времени овуляции, который следует использовать вместе с гормональными и цитологическими исследованиями (Lindsay, 1990).

Вязка и осеменение

Вязку планируют на 2-й, 4-й и 6-й день после овуляции (0-й день – день предовуляционного выброса ЛГ), если же возможны только 2 вязки, то на 3-й и 5-й дни. Если в эти дни собаки не смогли повязаться, то проводят искусственное осеменение (ИО). Для этого нужна предварительная оценка спермы племенного кобеля. При анализе спермы определяют подвижность, общее количество сперматозоидов и их морфологию. Владелец суки вправе выбрать другого кобеля, если результаты анализа спермы первого кобеля оказались неудовлетворительными.

Оценка диэструса

Владельцу рекомендуется провести обязательную диагностику беременности с помощью УЗИ. Если сука не беременна, то очень важно обследовать ее в середине диэструса, чтобы выявить другие причины бесплодия.

ДИЭСТРУС У СУК

Первоначальная оценка

Владельцы часто приводят сук к ветеринарному врачу для диагностики беременности. Если сука не беременна, то это может стать первым показателем репродуктивных нарушений. Для исключения скрытых заболеваний нужны полный анамнез и общий осмотр. Ветеринарный врач также ретроспективно определяет, правильно ли установлено время овуляции и не совершено ли ошибок при вязке или ИО. У небеременных сук также рекомендуют взять минимальное количество анализов, если их не обследовали в другой момент эстрального цикла.

Ультразвуковое исследование

Единственным методом ранней диагностики беременности и определения жизнеспособности плодов является УЗИ брюшной полости. Определить беременность и количество щенков можно самое раннее на 21-й день после последней вязки. Ранняя диагностика беременности

Таблица 2. Параметры овуляции

Цитология влагалища. Используется для определения начала серии анализов сывороточных концентраций прогестерона и ЛГ. Также используется для определения цитологического диэструса (то есть увеличения количества парабазальных клеток после их полного ороговения), который совпадает с концом периода размножения

Сывороточная концентрация прогестерона. Анализы начинают, когда количество ороговевших клеток на цитологических мазках достигнет 50–70%. Анализы проводят каждые 24–48 часов, чтобы сразу зафиксировать начало роста концентрации выше минимального уровня менее 1 нг/мл, что коррелируется с предовуляционным пиком сывороточной концентрации ЛГ

Анализ сывороточной концентрации ЛГ. Начиная ежедневные анализы, когда количество ороговевших влагалищных клеток превысит 50%. Эти значения становятся минимальными после предовуляционного пика ЛГ. Ложные пики ЛГ могут наблюдаться до предовуляционного пика ЛГ, но они не сопровождаются ростом концентрации прогестерона. Сывороточная концентрация прогестерона начинает расти через 1–3 дня после пика ЛГ, ее измеряют для подтверждения пика ЛГ

Морщинообразование во влагалищной слизистой оболочке. Во время эстрального цикла наблюдаются следующие изменения влагалищной слизистой оболочки:

Анэструс: слизистая оболочка плоская и гладкая

Проэструс/эструс до предовуляционного пика ЛГ. Слизистая оболочка отекает, влагалищные складки округлые и широкие, вызывают облитерацию влагалищного канала

Предовуляционный пик ЛГ +/- 24 часа. Вначале происходит образование мелких морщин, потому что отек влагалищной слизистой оболочки начинает спадать

После пика ЛГ/период пика плодovitости. Морщины углубляются и придают слизистой оболочке угловатый вид; влагалищный просвет легко обследовать без инсуффляции

Диэструс. Слизистая оболочка неровно уплощена и покрыта красными и белыми пятнами

очень важна для определения резорбции плодов. Ошибочный диагноз резорбции всего помета может быть поставлен у сук с ложной беременностью, если единственной диагностической процедурой была абдоминальная пальпация. Для сук с подозрением на резорбцию плодов УЗИ следует проводить каждые 2–3 недели.

Для небеременных сук во время диэструса УЗИ применяется для ранней диагностики субклинической пиометры и других заболеваний матки. Но одного УЗИ недостаточно для диагностики тяжелой кистозной гиперплазии эндометрия.

Сывороточная концентрация прогестерона

В середине диэструса после овуляции сывороточная концентрация прогестерона достигает 5–80 нг/мл, а затем к концу беременности медленно возвращается к минимальным значениям (менее 1 нг/мл). Та же схема секреции прогестерона наблюдается во время диэструса и у небеременных сук. Сывороточную концентрацию прогестерона нельзя использовать для диагностики беременности или оценки жизнеспособности плодов. Однако она является показателем функции желтого тела, которая необходима для поддержания беременности. Сывороточная концентрация прогестерона ниже 1–2 нг/мл в начале диэструса показывает нарушение овуляции и лютеиновую недостаточность. При зафиксированной беременности и сывороточной концентрации прогестерона ниже 5 нг/мл за 50 дней до родов можно предположить лютеиновую недостаточность. Это состояние крайне редко встречается у сук, а недостаточная секреция прогестерона может вызвать маскулинизацию плодов женского пола. Добавки прогестерона в масле (3 мг/кг внутримы-

шечно каждые 24 часа) могут поддерживать сывороточную концентрацию прогестерона на уровне 10 нг/мл (Scott-Moncrieff *et al.*, 1990). Добавки прогестерона прекращают при спонтанных родах.

Оценка резорбции плодов и аборта

Первым шагом при подозрении на резорбцию и абортирование плодов является оценка всех скрытых заболеваний суки. Любые инфекционные, обменные и эндокринные заболевания могут помешать полному вынашиванию плодов. Для диагностики герпесвируса собак как причины абортов нужно выделить вирус из влагалищных мазков и определить титры антител к вирусу в сыровотке крови. Бактериальная инфекция матки также может нарушить беременность. Из влагалища были получены бактериальные культуры аэробных бактерий и видов *Mycoplasma*, но возможно, они присутствовали только в момент аборта и открытия шейки матки. Абортированные плоды следует подвергнуть некропсии и отправить на культуральные исследования. Для оценки функции желтого тела у суки измеряют сывороточную концентрацию прогестерона. Если сывороточная концентрация прогестерона будет низкой, то, возможно, это результат, а не причина резорбции плодов. Редко результаты всех тестов бывают в норме. Абортирование и резорбцию плодов могут вызывать дефекты развития самих плодов и аномалии строения матки. У некоторых сук с резорбцией и абортированием плодов в одном помете не было проблем с вынашиванием потомства в следующую беременность.

Помощь в родах и кесарево сечение

Из-за отсутствия своевременной ветеринарной помощи часто происходит потеря плодов и новорожденных щенков. Кесарево сечение предотвращает потерю плодов, если роды не проходят нормально. Владелец нужно помочь принять решение о кесаревом сечении, а затем оказать суке ветеринарную помощь в любое время.

Оценка продолжительного бесплодия

Суки, которые не могут забеременеть или выносить потомство, должны быть повторно обследованы во время анэструса. В этот момент следует пересмотреть уже весь эстральный цикл. Если все же выделены корректируемые проблемы, то можно планировать вязки. Могут быть показаны дополнительные диагностические тесты (см. раздел об обследовании суки во время анэструса). В некото-

рых случаях можно добиться беременности в другую течку. У некоторых сук встречается идиопатическое бесплодие, несмотря на то, что для него не выявлено никаких причин.

Литература

- Bjurstrom L, Linde-Forsberg C: Long-term study of aerobic bacteria of the genital tract in breeding bitches. *Am J Vet Res* 53:665, 1992. *A description of the normal bacterial flora obtained from daily vaginal cultures from bitches.*
- Cain JL: Introduction to reproduction section. In: Morgan RV, ed: *Handbook of Small Animal Practice*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1992, p 637. *Ovulation timing techniques, including evaluation of serum progesterone concentrations and vaginoscopy.*
- Concannon PW: Clinical and endocrine correlates of canine ovarian cycles and pregnancy. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy IX. Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 1214. *A description of the reproductive physiology of the bitch pertaining to ovulation and measured parameters.*
- Goodman MF: Canine ovulation timing. In: *Problems in Veterinary Medicine: Canine Reproduction*. Philadelphia: IB Lippincott, 1992, p 433. *A review of reproductive physiology and ovulation timing techniques emphasizing the use of serum progesterone assays.*
- Johnston SD: Infertility in the bitch. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 954. *A well-organized discussion describing the causes of infertility in the bitch.*
- Lindsay FEF: Postuterine endoscopy in the bitch. In: Tarns TR, ed: *Small Animal Endoscopy*. St. Louis: CV Mosby, 1990, p 327. *Excellent description of the visual changes that occur to the vaginal mucosa during proestrus and estrus, including color photographs.*
- Olson PN: Collection and evaluation of canine semen. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Current Veterinary Therapy XI. Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 938. *A guide to semen analysis that can be performed in a veterinary hospital, including normal values and a sample evaluation form.*
- Scott-Moncrieff JC, Nelson RW, Bill RL, et al: Serum deposition of exogenous progesterone after intramuscular administration in bitches. *Am J Vet Res* 51:893, 1990. *Injections of progesterone in oil (3 mg/kg IM q24hr) will maintain serum progesterone concentration at 10 ng/ml.*
- Wykes PM, Soderberg SF: Congenital abnormalities of the canine vagina and vulva. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:995, 1983. *A description of the types of anomalies of the vagina and vulva that can occur in bitches.*
- Yeager AE, Concannon PW: Ultrasonography of the reproductive tract of the female dog and cat. In: Bonagura JD, ed: *Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1040. *A discussion of normal ultrasonographic findings and examples of some disease conditions, including ultrasonographic photographs.*

Бесплодие у кошек

Отумн П. Дэвидсон

Бесплодие у кошек – редкий случай в ветеринарной практике. Из питомников чаще всего обращаются по поводу полной репродуктивной дисфункции или снижении репродуктивных возможностей у половозрелых кошек. Для оценки бесплодия необходимы эффективные и точные методы.

Следует получить полное представление об уходе за кошками в питомнике (кормление, содержание, контроль инфекционных болезней), а также о мероприятиях по разведению (освещение, социальные взаимоотношения, методы вязок). Также нужно пересмотреть клинический и репродуктивный анамнез кошки (наступление половой зрелости, частота циклов, известные вязки, беременности, аборт, численность пометов). Также нужно поинтересоваться репродуктивным статусом и других кошек питомника. В самом начале обследования следует провести общий осмотр и собрать минимальную базу данных (гемограмма, биохимическое исследование сыворотки крови, результаты анализа и посева мочи, серологию на вирус лейкоза кошек/вирус иммунодефицита кошек/вирус инфекционного перитонита). Это нужно для исключения любых проблем со здоровьем у кошки с предполагаемым бесплодием.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ

Бесплодие у кошек определяется как невозможность успешного рождения ожидаемого количества живых котят, что происходит в результате неправильных вязок или нарушения оплодотворения, вынашивания котят и трудных родов. Истинное бесплодие следует отличать от репродуктивной дисфункции, которая является следствием неправильных мероприятий по разведению кошек в данном питомнике. Правильный прогноз о плодовитости кошки следует делать только после выявления и исправления этих ошибок в разведении, потому что кошка с подтвержденной репродуктивной патологией вряд ли будет плодовитой.

Основные принципы

Оптимального репродуктивного статуса можно достичь только при хорошем уходе. Питомник не должен быть переполнен, потому что социальный стресс негативно влияет на плодовитость кошек. Стрессы от транспортировки также должны быть сведены к минимуму. Санитарные условия в питомнике должны быть оптимальными. Необходимо адекватное питание на основе высококачественных промышленных кормов. Другими важными мерами являются профилактика эндемичных инфекций, вакцинация, карантинирование новых особей, тестирование и удаление из питомника инфицированных кошек (Stabenfeldt, 1991).

Владельцы питомников должны знать основы репродуктивной физиологии кошек и методы успешного разведения, включая определение эстрального цикла у кошек и организацию успешных вязок. Эстральный цикл кошек от-

личается вариабельностью, и его лучше всего наблюдать по изменению поведения, потому что физические свидетельства эструса у кошек минимальны. Цитологическое исследование мазков из влагалища используется для подтверждения эструса, который предполагают по поведенческим изменениям. В этот момент во влагалищных мазках доминируют ороговевшие клетки и уменьшается количество слизи. В идеале нужно вязать кошек на 3-й день эструса. Кошка демонстрирует готовность к вязке, изгибая спину, коту же нужно вначале пометить территорию, а потом он готов участвовать в вязке. Кошку с предполагаемым бесплодием следует вязать с котом, у которого уже было потомство. Не следует вязать котов постоянно или отправлять их за пределы питомника. Идеальный возраст для вязки кошки – 1–6 лет, хотя они остаются плодовитыми до 8–10 лет, но размер помета уменьшается и возрастает количество мертворожденных котят (Shille and Sojka, 1995).

Дисфункция репродуктивной системы

Если не найдено никаких физических отклонений и все мероприятия по разведению были правильными, то следует провести дополнительное обследование кошки, чтобы установить ее репродуктивный статус. Дополнительную информацию дают вагиноскопия под общей анестезией, вагиноскопия с инсуффляцией, вагинография, УЗИ матки и яичников. Могут быть даже выполнены лапаротомия и лапароскопия для визуализации матки и яичников и взятия биоптатов для бактериального посева.

Вне зависимости от того, фиксировал ли владелец эстральный цикл кошки, нужно провести обследование функции яичников. В соответствующий световой период или при хорошем освещении у кошек с циклической функцией фолликулов уровень эстрогена будет равен 12–50 пг/мл. Чтобы убедиться, что анализ не проводится во время интерфолликулярной фазы, берут несколько образцов крови. Нарушение в цикле в соответствующее время года или при хорошем освещении рассматривается как затянувшийся анэструс. Кошки с овариогистрэктомией исключаются сразу. Для слишком молодых или старых кошек нужны дополнительные исследования. Для молодых половозрелых кошек следует оценить социальную супрессию эструса. Эффективной мерой будет содержание такой кошки отдельно от доминирующих кошек, но вместе со спокойным и неагрессивным котом. Можно индуцировать эструс. Если после всего этого не наблюдается улучшения функции яичников, то следует предполагать врожденное нарушение связи гипоталамус-гипофиз-яичники или нарушение половой дифференциации (Shille and Sojka, 1995).

У кошек с регулярными циклами и половым поведением следует оценить овуляцию и зачатие. Успешная овуляция зависит от присутствия зрелых фолликулов и адекватного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), что в свою очередь зависит от частоты и количества копуляций. Зафиксировать овуляцию и лютеинизацию фолликулов

можно путем измерения уровня прогестерона в сыворотке через 48 часов после вязки. Уровень прогестерона больше 2 нг/мл (часто больше 20 нг/мл) показывает наступление овуляции. Нарушения в овуляции показывают, что спаривание было неполным, слишком редким, слишком поздним или слишком ранним. Тогда следует пересмотреть все мероприятия по разведению либо применить искусственное осеменение и индуцирование овуляции.

Через 14–21 день после зафиксированной овуляции потребуется УЗИ, чтобы удостовериться в зачатии и имплантации эмбрионов. Благодаря УЗИ можно зафиксировать резорбцию плодов и отсутствие зачатия (Davidson *et al.*, 1986). Чаще всего резорбция плодов наблюдается при врожденных нарушениях (хромосомные аномалии, тератогены) и инфекционных заболеваниях, таких как вирус панлейкопении кошек, вирус лейкоза кошек, коронавирусная инфекция кошек и комплекс респираторных вирусных инфекций кошек. У бесплодных кошек были выявлены токсоплазмы и микоплазмы, но точно не известно, способны ли они вызывать бесплодие. Бактериальная инфекция плодов приводит к абортам, также как и пищевые нарушения (дефицит таурина).

Поддержание беременности зависит от присутствия функционирующего желтого тела вплоть до 40-го дня беременности, производство прогестерона плацентой начинается на 40-й день беременности. Плод и плацента продуцируют простагландин F_{2a} (ПГФ_{2a}) и релаксин. Релаксин смягчает соединительные ткани таза, облегчает роды и действует вместе с прогестероном для поддержания эндометрия в бессимптомном состоянии. Установлено, что одной из причин бесплодия у кошек является гиполутионизм (Feldman and Nelson, 1995).

Овуляция без зачатия наблюдается у кошек с комплексом кистозной гиперплазии эндометрия. Кистозная гиперплазия эндометрия является следствием хронического действия эстрогена на эндометрий. Гидрометра (аккумуляция в матке жидкости невоспалительного характера) может наблюдаться и в отсутствие бактериальной инфекции, она также вызывает бесплодие. Эндометрит и пиометра являются следствием бактериальной контаминации и колонизации матки, связанных с индуцированным прогестероном повышением железистой секреции матки, подавлением лейкоцитарной функции и снижением активности миометрия. Пиометра часто связана с лютеальной фазой эстрального цикла, когда секретируется прогестерон. Гидрометра характеризуется увеличением матки и слизистыми выделениями из вульвы без клинических симптомов заболевания. Эндометрит и пиометра вызывают системное заболевание. У кошек поднимается температура, возникает угнетение и анорексия, а при открытой шейке матки появляются гнойные/кровянистые выделения из вульвы. Пиометра с закрытой шейкой матки вызывает тяжелое и скоротечное заболевание. При УЗИ видно растяжение матки с флоккуляцией. Могут присутствовать воспалительная лейкограмма, свидетельства сепсиса и полиурия как следствие нефрогенного несахарного диабета, обусловленного эндотоксинами. Овариогистерэктомия является единственной мерой, способной стабилизировать состояние кошки. Для кошек с пиометрой при открытой шейке матки и предназначенных для разведения оказалось успешным лечение ПГФ_{2a}, (0,10–0,20 мг/кг в день) и антибиотиками.

Для лечения гидрометры используют ПГФ_{2a} и овариогистерэктомию.

У кошек с продолжительным эструсом (более 45 дней) во время сезона размножения очень трудно правильно определить момент вязки, что вызвано наложением волн фолликулогенеза. Поэтому у них не происходит зачатия, хотя они плодотворны. Продолжительное эстральное поведение за пределами сезона размножения связано с кистозной фолликулярной дегенерацией яичников. Фолликулы морфологически аномальны, а ооциты нежизнеспособны. Этим кошкам показана овариогистерэктомия из-за риска эндометриальной гиперплазии. Функциональные опухоли яичников из гранулезных клеток являются другой причиной персистирующего внесезонного эструса у кошек.

Гибель плодов при родах также приводит к бесплодию. ПГФ_{2a}, продуцируемый плодами, плацентой и эндометрием инициирует роды путем регрессии желтого тела и индуцирует сокращения матки. Синтез кортизола в надпочечниках плодов индуцирует секрецию эстрогена в плаценте, которая усиливает производство ПГФ_{2a}. Рождение плодов на 61–63-й день после зачатия снижает жизнеспособность новорожденных котят, а роды ранее 61-го дня чаще всего приводят к гибели котят. Гистопатологическая оценка абортированных и мертворожденных котят и связанных с ними плацентарных тканей, бактериальное культивирование и вирусологические исследования позволяют поставить правильный диагноз. Внимательный контроль за протеканием родов поможет осуществить своевременное вмешательство, чтобы снизить стресс кошки и котят, а также предотвратить рождение котят мертвыми.

Литература

- Davidson AP, Feldman EC, Nelson RW: Treatment of pyometra in cats, using prostaglandin F_{2a}: 21 cases (1982–1990). *J Am Vet Med Assoc* 200:825, 1992. *Outlines the pathophysiology, diagnosis, and treatment options for feline pyometra.*
- Davidson AP, Nyland TG, Tsutsui T: Pregnancy diagnosis with ultrasound in the domestic cat. *Vet Radiol* 27:109, 1986. *Describes and illustrates the progression of ultrasonographic findings in early pregnancy diagnosis in the queen.*
- Feldman EC, Nelson RW: Feline reproduction. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p741. *Reviews feline reproductive physiology and pathology.*
- Potter K, Hancock DH, Gallina AM: Clinical and pathologic features of endometrial hyperplasia, pyometra, and endometritis in cats: 79 cases (1980–1985). *J Am Vet Med Assoc* 198:1427, 1991. *Summarizes the records of 79 cats with endometrial hyperplasia, endometritis, and pyometra.*
- Root MV, Johnston SD, Olson PN: Estrous length, pregnancy rate, gestation and parturition lengths, litter size, and juvenile mortality in the domestic cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:429, 1995. *Reviews reproductive performance in a research colony of 14 queens.*
- Shille VM, Sojka NJ: Feline reproduction. In: Ettinger SJ, Feldman EC, ed: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 1690. *Complete review of feline reproductive physiology.*
- Stabenfeldt GH, Pederson NC: Reproduction and reproductive disorders. In: Pederson NC, ed: Feline Husbandry: Diseases and Management in the Multiple Cat Environment. Goleta, CA: American Veterinary Publications, 1991, p 129. *Complete review of feline clinical reproduction.*
- Wolf AM: Infertility in the queen. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current Veterinary Therapy. Philadelphia: WB Saunders, 1992, p 947. *Summarizes the approach to infertility in the queen, including a review of reproductive physiology.*

Современные терапевтические рекомендации в отношении беременных сук

Джони Л. ФРЕШМАН

Внутриутробное развитие плода оказывает решающее влияние на всю последующую жизнь собаки. По этой причине беременная сука нуждается в особом внимании. Диета, физическая нагрузка, профилактика заболеваний и ветеринарное наблюдение должны быть объединены с целью получить здоровое потомство.

ДИЕТА

В течение первых 3 недель беременности здоровая сука будет мало прибавлять в весе. Она нуждается в пище хорошего качества, но ее нельзя перекармливать. Если беременная сука сильно истощена, то она нуждается в усиленном питании для восстановления своих кондиций. Через 3 недели беременности у многих сук начинается анорексия, которая продолжается примерно неделю и может сопровождаться тошнотой и умеренной рвотой. Аппетит восстанавливается примерно к 4-й неделе беременности.

Для поддержания своего состояния беременным сукам требуется повышенное количество белков и углеводов, поэтому они начинают потреблять большее количество пищи, даже высококалорийной. В некоторых учебниках рекомендуется кормить беременных сук по возрастающей формуле, однако это не всегда нужно для здоровых сук, а изменения в диете могут привести к желудочно-кишечным нарушениям. Для сук с ожирением рекомендуется снижение веса до вязки, чтобы увеличить шансы зачатия и снизить риск патологических родов и плохой лактации. Беременность не самое лучшее время для снижения веса. Количество пищи, необходимой суке на последних неделях беременности, повышается пропорционально величине помета и росту плодов. Увеличение потребляемой пищи на 40% приводит в среднем к увеличению веса беременной суки на 20–55%. Из-за повышенного внутрибрюшного давления, вызванного увеличивающейся маткой, лучше разбить дневной рацион на несколько кормлений небольшим количеством пищи. У сук с большими пометами может возникнуть дискомфорт на последних неделях беременности и опять начаться анорексия. Многие суки, но не все, прекращают есть за 24–48 часов до родов.

Не рекомендуется назначение витаминов и пищевых добавок. Так, распространенные добавки кальция категорически противопоказаны. Несмотря на то, что потребности в кальции у беременных сук повышаются, они их восполняют увеличением потребляемой пищи. Избыток кальция может подавить секрецию гормона паращитовидной железы и вызвать послеродовую гипокальциемию. Заводчика нужно предупредить, чтобы он не добавлял кальций ни в каком виде. Спорными являются и добавки жирорастворимых витаминов. Избыток витамина А может вызвать врожденные дефекты, например, расщепление нёба. Дефицит фолатов приводит к внутриутробным дефектам у щенков. Несмотря на то, что высококачественные готовые корма содержат достаточно фола-

тов, добавки витаминов группы В не мешают. Собаки способны вырабатывать витамин С и поэтому не нуждаются в его добавках. Избыток витамина D осложняет подвижность кальция в организме суки. Автор рекомендует кормить беременных сук высококачественными готовыми кормами и не вводить никаких добавок.

СОДЕРЖАНИЕ БЕРЕМЕННОЙ СУКИ

Физическая нагрузка

Вряд ли у сытой и здоровой беременной суки будут патологические роды. Для поддержания ее состояния очень важна сбалансированная физическая нагрузка весь период беременности. Лучше всего подходят для этой цели продолжительные прогулки. На поздних этапах беременности для сук с большими пометами нужно ограничивать продолжительность прогулок. На время беременности снимают всю тяжелую физическую нагрузку, противопоказана пастушеская, служебная и прочая деятельность, связанная с быстрым бегом и прыжками, из-за риска абдоминальных травм и повреждения плодов. Исследования беременных сук показали, что даже относительно легкий стресс, такой как сидение на привязи, отражается на функционировании связи гипоталамус-гипофиз-надпочечники плодов (Nathanielsz, 1996). Это приводит к избыточной и продолжительной секреции кортизола у щенков в ответ на стресс. Следовательно, нужно приложить все усилия к созданию для беременной суки спокойной жизни. Поэтому противопоказаны все выставки и выступления.

Вакцинация

Вакцинацию против бешенства, чумы собак, коронавирусной инфекции и лептоспироза проводят до вязки. Ранний иммунитет щенков зависит от молозива, содержащего высокий уровень антител и, следовательно, от иммунного статуса суки. Во время беременности нельзя использовать модифицированные живые вакцины.

Паразиты

Личинки *Toxocara canis*, инкапсулированные в мышечной ткани беременной суки, реактивируются в последней трети беременности и через плаценту мигрируют в организм щенков. Очень важно, чтобы обычная дегельминтизация сук не повлияла на этот процесс. Инвазию щенков можно предотвратить назначением фенбендазола в дозе 50 мг/кг перорально с 40-го дня беременности до 14-го дня после родов. *Ancylostoma caninum* также может передаваться трансплацентарно, для ее уничтожения применяют то же лечение.

Микрофилярии *Dirofilaria immitis* также могут проникать через плаценту. Несмотря на то, что они не создают латентной инвазии, они могут привести к тому, что щенки станут резервуаром инвазии, что может вызвать у щенков побочные реакции, обычно при дегельминтиза-

ции. Беременных сук обычно тестируют на дирифиляриоз и проводят профилактическое лечение в местах распространения филярий. Ежемесячное профилактическое лечение беременных сук с помощью ивермектина и милбемицина оксима будет безопасно для их здоровья.

ВЕТЕРИНАРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Изменение параметров

Во время беременности наблюдаются определенные изменения в крови. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в гематокрите, на 35-й день беременности он снижается до 40%. Вообще он будет ниже 35%. Анемия будет нормоцитарной и нормохромной, она вызвана гемодилюцией. Концентрация креатинина снижается на 25–35%. Во время беременности повышается концентрация фибриногена. При выполнении диагностических тестов и назначении лечения беременным сукам нужно помнить об этих изменениях.

Гипогликемия

Также известное под названием токсикоза беременных, это тяжелое нарушение чаще всего встречается у истощенных сук с плохим состоянием здоровья, потому что у них нет запасов жира, малая мышечная масса и недостаточное потребление углеводов. Может быть представлено неспецифическими симптомами и судорогами. Кетонемия и кетонурия без глюкозурии часто сопровождают гипогликемию. Поскольку симптомы гипокальциемии очень похожи, то у беременных сук следует проверить и сывороточное содержание кальция. Гипогликемию лечат внутривенным введением растворов декстрозы. Если суки отказываются есть, их приходится кормить принудительно. В тяжелых случаях рекомендуют прерывание беременности.

Гипергликемия

Предшествующий субклинический сахарный диабет может проявиться во время беременности. Инсулин назначают при необходимости, но с постоянным мониторингом уровня глюкозы в крови. Часто присутствует резистентность к инсулину. Различная потребность и гормональные изменения могут затруднить контроль уровня глюкозы. В этих случаях щенков рекомендуют отдавать на выкармливание другой суке, а заболевшую собаку не допускать к разведению.

Недостаточность желтого тела

Несмотря на то, что это случается редко, колебания сывороточной концентрации прогестерона в течение беременности могут стать причиной гибели плодов. Эта проблема излечима. Мониторинг сывороточной концентрации прогестерона позволяет точно диагностировать эти нарушения. Для поддержания беременности нужно, чтобы уровень прогестерона в сыворотке был больше 2 нг/мл. При нормальном течении беременности концентрация прогестерона достигает своего максимума – 15–90 нг/мл через 15–30 дней после выброса лютеинизирующего гормона. Во время последней трети беременности уровень прогестерона в сыворотке снижается до 4–16 нг/мл, а затем за 1 день до родов резко падает до 2 нг/мл. Мониторинг сывороточной концентрации прогестерона нужно выполнять каждую неделю при сывороточной концентрации прогестерона, равной 20–50 нг/мл, или

Таблица 1. Препараты, считающиеся безопасными для беременных сук

Цефалоспорины	Фенбендазол
Пенициллины	Ивермектин
Амоксициллин с клавулановой кислотой	Милбемицина оксим
Клиндамицин	Празиквантел
Пирантела памоат	

Таблица 2. Некоторые препараты, противопоказанные беременным сукам

Аминогликозиды	Гризеофульвин	Диэтилстибэстрол
Тетрациклины	Фторхинолоны	Органофосфаты
Триметоприм	Эналаприл	Омепразол
Хлорамфеникол	Теofilлин	Митотан
Метронидазол	Мизопростол	

каждый день при 5–10 нг/мл. Недостаточность желтого тела можно устранить с помощью инъекций масляного раствора прогестерона в дозе 2–3 мг/кг внутримышечно каждые 24 часа. Альтернативно можно ежедневно давать алли-треболон (Регумат, *Hoechst-Roussel Agri-Vet Co*) в дозе 0,088 мг/кг перорально. УЗИ поможет оценить жизнеспособность плодов. О патологии развития плодов говорит снижение частоты сердечных сокращений в 2 раза по сравнению с частотой сердечных сокращений матери и уменьшение их подвижности. Знание точного времени овуляции и родов нужно для того, чтобы прекратить введение прогестерона за 72 часа до ожидаемых родов, что соответствует естественному снижению содержания прогестерона в крови. Лактация у такой суки может быть недостаточной, поэтому щенков придется докармливать. Слишком короткое или слишком продолжительное лечение прогестероном или алли-треболоном может привести к рождению мертвых щенков.

Герпесвирусная инфекция собак

Смертельной формой этой болезни могут быть заражены щенки внутриутробно в последние 3 недели беременности или в первые 3 недели жизни. У взрослых собак герпесвирусная инфекция чаще всего проявляется в виде легкой респираторной инфекции. Из-за отсутствия вакцин профилактика практически невозможна. Единственной профилактической мерой может быть только строгая изоляция суки и щенков в самый опасный 6-недельный период. К сожалению, для инфицированных щенков нет достаточно эффективного лечения.

Назначение препаратов

Лучше не назначать беременной суке никаких препаратов, особенно в период с 13-го по 30-й день беременности. Одни препараты являются относительно безопасными, другие могут принести серьезный вред развивающимся плодам (таблицы 1 и 2). Многие препараты несут потенциальный риск, который сразу невозможно распознать и установить. Лучше всего вообще не назначать беременным сукам препараты с неизвестным действием, а если и назначать, то только при крайней необходимости.

Литература

Bebiak DM, Lawler DE, Reutzel LE, et al: Nutrition and management of the dog. *Vet Clin North Am* 17:3:505, 1987. Review includes biochemical changes during pregnancy and feeding recommendations.

- Concannon PW: Physiology and endocrinology of canine pregnancy. In: Morrow DA, ed: Current Therapy in Theriogenology 2. Philadelphia: WBSaunders, 1986, p 491. *An extensive review of hormonal events during pregnancy.*
- Eilts BE: Pregnancy maintenance in the bitch using Regumate. Proc Soc Therio Annu Meeting (Texas), 1992, p 144. *Review of hypoluteodism and research results on use of ally-trenbolone.*
- Evermann JF: Comparative clinical and diagnostic aspects of herpesvirus infections of companion animals with primary emphasis on the dog. Proc Soc Therio Annu Meeting (Idaho), 1989, p 335. *A comprehensive review of canine herpesvirus.*
- Feldman EC, Nelson RW: Breeding, pregnancy and parturition. In: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 547. *A review of events preceding, following, and occurring during gestation.*
- Nathanielsz PW: Long-term effects of the uterine environment. Proc Soc Therio Annu Meeting (Missouri), 1996, p 11. *Discussion of the effects of the intrauterine environment on later life.*
- Papich M: Pharmacological considerations during pregnancy in small animals. Proc Soc Therio Annu Meeting (Ontario), 1990, p 224. *Thorough review of pharmacology in pregnancy, including an exhaustive list of medications.*

Медикаментозное лечение патологических родов и показания для кесарева сечения у сук

КРИСТИН М. ШВЕЙЦЕР
ВИККИ Н. МЕЙЕРС-ВАЛЛЕН

При патологических родах все решают минуты. В каждом случае ветеринарный врач должен работать быстро, аккуратно и осторожно, чтобы увеличить шансы на выживание суки и каждого щенка. Для клиента собака не только любимое животное, но и племенная производительница, и ее жизнеспособное потомство – затраченные владельцем- заводчиком время и деньги.

ОБСЛЕДОВАНИЕ СУКИ И ПЛОДОВ

Анамнез

Патологические роды могут развиваться различными путями. Из нашего опыта можем сказать, что самыми распространенными являются следующие.

1. Отсутствие у суки каких-либо симптомов родовой деятельности, что воспринимается владельцем как запоздание родов.
2. Сильное снижение ректальной температуры у суки в последние 24 часа, но без симптомов 1-й и 2-й стадий родов.
3. У суки происходят активные потуги в течение 20 минут, но щенок не рождается, плодные оболочки могут быть видны выступающими из вульвы.
4. Сука родила одного или двух щенков, но роды прекратились, хотя в матке еще есть щенки.

Обычно анамнез, собранный по телефону или во время общего осмотра, слишком краток и отрывочен. Очень важной информацией являются сведения о возрасте и породе суки, предшествующих родах, перенесенных и хронических заболеваниях и их лечении. Например, у старых сук возрастает риск первичной инерции матки, а определенные породы имеют тенденцию вынашивать слишком крупных щенков. Также нужно знать дату вязки, результаты цитологических исследований влагалищных мазков и, что самое важное, дату предовуляционного роста сывороточной концентрации прогестерона/выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ), что позволяет

точно установить дату зачатия. Роды происходят на 57–72-й день после вязки или примерно через 57 ± 3 дня после начала диэструса, который определяется серийными цитологическими мазками из влагалища, либо на 65 ± 1 день после предовуляционного роста сывороточной концентрации прогестерона/выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Последовательность событий при родах также имеет значение. У большинства, но не у всех здоровых сук за 24–48 часов до родов наблюдается снижение ректальной температуры на 1–3 градуса ниже нормальной, связанное с резким уменьшением сывороточной концентрации прогестерона в конце беременности. Обычно у здоровой суки, нормально входящей в первую фазу родов*, в течение 6–18 часов после снижения температуры наблюдаются одышка, беспокойство и интенсивное гнездовое поведение. Затем, через 24 часа после снижения температуры она входит во вторую фазу родов** с типичным увеличением абдоминального давления. При выходе из второй фазы родов щенки начинают рождаться каждые 0,5–1 час, но схема родов может каждый раз сильно варьировать. Сука может быстро родить одного или двух щенков, а затем через несколько часов – остальных. Мы рекомендуем обращаться к ветеринарному врачу в следующих ситуациях.

1. Наступила ожидаемая дата родов, но никаких симптомов или снижения температуры не наблюдается.
2. Нет симптомов первой фазы родов в течение 6–18 часов после снижения температуры.
3. Сука не входит во вторую фазу родов через 6–18 часов после первой фазы.
4. Сука активно тужится больше 20 минут или у нее наблюдаются слабые абдоминальные сокращения в

* Определяется по синхронным и интенсивным сокращениям матки и открытию шейки матки.

** Активное выталкивание щенков.

течение часа, но щенков не появляется или присутствуют только плодные оболочки.

5. Прошло больше часа после рождения последнего щенка, а никаких симптомов активных родов не наблюдается.

Рекомендации по определению трудных родов могут быть более строгими. Однако они направлены на выживание наибольшего количества щенков, поэтому их разрабатывали для раннего определения патологии. Также важно, чтобы ветеринарный врач доверял опытному владельцу в его опасениях, так как последний очень часто оказывается прав.

Ветеринарному врачу нужны ответы на следующие вопросы. Когда сука последний раз ела и пила? Не у всех сук наблюдается отсутствие аппетита перед родами. Это особенно важно при введении анестезии. Была ли у нее рвота? У некоторых сук рвота является нормальной составляющей родовой деятельности, но у других рвота может быть симптомом токсикоза. Сильная рвота может вызвать дегидратацию и нарушить электролитный баланс. Когда у суки были последние мочеиспускание и дефекация? Полный мочевой пузырь и прямая кишка могут препятствовать родовой деятельности, вызывать дискомфорт и перекрывать тазовый канал. Некоторое поведение сук при родах может быть похоже на дефекацию, поэтому нужно наблюдать за мочеиспусканием и дефекацией суки. Очень часто владельцы находят щенков на прогулке с беременной сукой!

Ветеринарный врач должен узнать, не совершал ли владелец манипуляций с влагалищем и не вводил ли он препараты, потому что некоторые владельцы используют окситоцин. Следует узнать о характере и количестве выделений из влагалища. Прозрачная или белая слизь свидетельствует об открытии шейки матки. Густая черно-зеленая слизь перед рождением каждого щенка указывает на отделение плаценты, что потенциально опасно для новорожденного щенка. Персистирующее кровотечение может говорить о внутренних повреждениях у суки, оно нуждается в срочном осмотре. Также нужно знать, когда произошел разрыв хориоаллантоической оболочки (отошли воды), что показывает открытие шейки матки. Если после этого не появился щенок, значит, он находится в родовом канале.

Если по ситуации ясно, что сука нуждается во внимании врача, то вместе с ней нужно взять уже родившихся щенков. Для содержания щенков в тепле и безопасности (мать может задавить их при транспортировке) их кладут в отдельную коробку на полотенце, под которым укладывают бутылки с теплой (но не горячей) водой. В идеале второй человек должен сопровождать владельца с собаками к ветеринарному врачу.

Общий осмотр суки

Нужно быстро, но тщательно произвести общий осмотр собаки, а потом переходить к половым путям. Нужно заставить суку пройти по комнате, чтобы оценить ее походку и положение тела. Затем быстро осматривают область вульвы, есть ли там плодные оболочки или щенки. Если есть сомнения, то быстро проводят мануальное обследование, используя стерильные перчатки, и устанавливают время рождения живого щенка. Если скорых родов не

ожидается, то продолжают общий осмотр. После измерения температуры, пульса и частоты дыхания прослушивают сердце и легкие, оценивают качество пульса, цвет слизистых оболочек, скорость наполнения капилляров и гидратационный статус. Быстро осматривают склеры глаз и реакцию зрачка на свет. У сук с гипокальциемией замедленная реакция зрачка на свет. Если у суки тремор, то нужно дифференцировать тетанический тремор мышц от тремора в результате боли и беспокойства. Затем пальпируют брюшную полость и устанавливают, оберегает ли животное свой живот просто так или у него боли. Абдоминальные боли могут быть симптомом разрыва или заворота матки, особенно при шоковом состоянии. Далее пальпируют матку, чтобы установить, есть ли там еще щенки, их относительное расположение, а также есть ли движение плодов и сокращения матки. Если щенки находятся рядом со входом в таз, то нужно установить, соответствует ли их расположение нормальному течению родов. Далее определяют, есть ли сильные сокращения брюшных мышц, потому что активное брюшное давление является реакцией на прохождение плодов и плодных оболочек через шейку матки и влагалищный канал. Быстро оценивают степень развития и выделение молока из молочных желез. Молоко может появиться самое раннее за неделю до родов и самое позднее через несколько дней после родов. Отсутствие молока не означает, что сука не выносила щенков, это говорит о том, что нужна замена материнскому молоку. Определяют признаки мастита по уплотнениям молочных желез у сук с повышенной температурой. Обычно описанная оценка суки занимает менее 5 минут.

В каждом случае патологических родов показан осмотр влагалища, за исключением тех сук, у которых подошел срок родов, но нет никаких симптомов родовой деятельности. В этом случае вначале выясняют, доношенная ли беременность и начинаются ли роды, а затем оценивают состояние плодов перед продолжением осмотра. В случаях патологических родов обследуют вульву на предмет повреждений и разрывов или выделений. После выстригания волос и очищения вульвы суку располагают в стоячем положении или укладывают на бок, а хвост отводят в сторону. Для большинства сук не требуется строгая фиксация, но все равно нужна осторожность. При сильном возбуждении вводят седативные препараты (меперидин (демерол) 1 мг/фунт веса (453,6 г — Прим. ред.) подкожно), но они действуют и на плоды, поэтому их используют только в случае крайней необходимости. Для осмотра влагалища нужны стерильные перчатки. В зависимости от размера суки в вульварные губы вводят один или два пальца дорсально в преддверие влагалища, а затем горизонтально поверх входа в таз. Таким образом можно достичь изгиба преддверно-влагалищного соединения. За исключением очень маленьких сук мануально можно оценить только каудальную часть влагалища. Оценить же раскрытие шейки матки практически невозможно, потому что у собак очень длинное влагалище, а шейка матки расположена краниально ко входу в таз. Оценивают диаметр родовых путей. Для прохода головы плода нужно, чтобы их диаметр был не менее $3,75 \times 3,75$ см. Проверяют родовые пути на присутствие стриктур из мягких тканей, связок, перегородок, особенно в районе вульварных губ или преддверно-влагалищного соединения, а также на обст-

рукцию влагалища неправильным строением костей таза, новообразованиями влагалища или пролапсом. Определяют, присутствуют ли во влагалище плодные оболочки или щенков, а также не начались ли сильные сокращения брюшины в ответ на манипуляции. Сильные сокращения являются хорошим симптомом, который показывает, что медикаментозное вмешательство не потребуется. Если щенок находится во влагалище, очень важно определить его положение внутри родовых путей. Если его положение позволяет и он живой или не кажется мертвым, то делают попытку извлечь его при помощи мануальных манипуляций и усиления брюшных сокращений (см. далее «Медикаментозное лечение патологических родов»).

Лабораторные анализы

Во время общего осмотра нужно быстро взять образцы крови и сразу отправить их на анализ (если возможно). Для каждой суки следует определить гематокрит, общий белок, глюкозу крови и AZO Stick. У сук при патологических родах могут быть дегидратация, гипогликемия и кровотечение. Анемию вследствие кровотечения следует дифференцировать от нормальной анемии беременных. Эти анализы необходимы для назначения поддерживающего лечения, например, инфузионной терапии. Ранняя лабораторная оценка также нужна для принятия решения о кесаревом сечении.

Если возможно, следует определить сывороточную концентрацию кальция. Если было проведено общее лечение, эти анализы дадут основание для назначения специфического лечения. Несмотря на то, что гипокальциемия обычно наблюдается после родов, ее симптомы (мышечные спазмы, тетания или судороги) могут наблюдаться до и во время родов. Для подтверждения диагноза нужно, чтобы сывороточная концентрация неионизированного кальция была ниже 7 мг/дл. Крайне низкая сывороточная концентрация кальция может быть связана с неэффективными сокращениями миометрия и слабой родовой деятельностью без других симптомов. Сильная одышка может привести к респираторному алкалозу, который приводит к снижению концентрации биологически активного кальция (Kaufman, 1986). При сывороточной концентрации в пределах 7–9,8 мг/дл также может потребоваться назначение кальция.

В течение диэструса сывороточная концентрация прогестерона остается повышенной (больше 2 нг/мл). При нормальном течении беременности на 63–64-й день после пика ЛГ (примерно за 24–48 часов до родов) сывороточная концентрация прогестерона резко снижается ниже 2 нг/мл. Самым точным методом предсказания даты родов является день предовуляционного роста сывороточной концентрации прогестерона/пика ЛГ, после него роды наступают на 65 ± 1 день. При отсутствии этих данных резкое снижение ректальной температуры, явные симптомы родов, снижение сывороточной концентрации прогестерона ниже 2 нг/мл подтверждают, что беременность доношенная и скоро начнутся роды. Нежелательно хирургическое вмешательство для рождения доношенных щенков, поэтому так важно точное определение сывороточной концентрации прогестерона. Из нашего опыта можем сказать, что значения сывороточной концентрации прогестерона, полученные при анализе ELISA, не могут быть точными. Лучше для подтверждения диагноза ис-

пользовать радиоиммунный анализ (РИА), но при этом результаты могут быть получены только через 12–24 часа. В большинстве случаев при доношенной беременности, что установлено по дате вязки и цитологическом исследовании мазков из влагалища, нет большой срочности в проведении кесарева сечения. Как правило, в большинстве случаев есть время дождаться результатов РИА, если УЗИ показывает хорошее состояние плодов (см. ниже). В последнем случае лучше воспользоваться тестом ELISA, чем не иметь на руках никаких данных о сывороточной концентрации прогестерона. Заметьте, что у сук, которым после даты их родов вводили экзогенный прогестерон, не будет снижения его сывороточной концентрации и падения ректальной температуры. Гибель плодов наблюдается при введении прогестерона в течение 1–2 дней после даты родов. Следовательно, при лечении лютеальной недостаточности прогестероном очень важно установить точную дату родов по предовуляционному пику ЛГ/росту сывороточной концентрации прогестерона. Для начала родов необходимо своевременное прекращение введения прогестерона.

Мониторинг плодов

При принятии решения о срочном кесаревом сечении необходим мониторинг за состоянием плодов при помощи трансабдоминальной двухмерной ультрасонографии. С точки зрения выживания щенков эта процедура позволяет проделать следующее:

- 1) продолжить диагностику;
- 2) дать суке время на начало нормальных родов;
- 3) использовать медикаментозное лечение перед кесаревым сечением.

Наружное обследование движений и положений плодов и оценка выделений из влагалища помогает косвенно, но не точно оценить состояние плодов. УЗИ же помогает быстро и точно установить, живы плоды или нет, по идентификации их сердцебиения. Также при УЗИ можно оценить состояние плодов, нуждаются ли они в срочном кесаревом сечении или нет. Из нашего опыта можем сказать, что это лучше всего определять по частоте сердечных сокращений.

У плодов человека брадикардия при отсутствии увеличения частоты сердечных сокращений указывает на негативное состояние плодов, вызванное гипоксией/плацентарной недостаточностью. Мы с уверенностью можем сказать, что этот принцип можно применить и к собакам. Наши наблюдения за УЗИ беременных и рожавших сук показали, что у нормальных плодов частота сердечных сокращений должна быть больше 150 ударов в минуту (лучше 200). Частота сердечных сокращений ниже 150 ударов в минуту должна вызывать беспокойство, особенно если после движений плодов или через несколько минут при повторном обследовании скорость не увеличивается. Иногда мы наблюдали щенков с временным замедлением частоты сердечных сокращений, которая потом восстанавливалась до прежнего уровня. Частота сердечных сокращений 100 ударов в минуту и ниже указывает на неблагоприятное состояние плодов. Для выживания щенков нужны срочные меры. Наш опыт показывает, что у нескольких щенков с брадикардией, определенной при помощи УЗИ, при кесаревом сечении уже выделился меконий и их очень трудно было реанимировать.

Оценку плодов при помощи трансабдоминальной ультразвукографии проводят сразу после окончания общего осмотра, то есть через 10 минут после того, как суку привели к ветеринарному врачу. Большинство собак спокойно переносят эту процедуру, которую мы проводим, когда сука стоит или лежит на боку. Если нужно, шерстный покров на животе сбивают, а датчик обрабатывают спиртом. Грудные клетки доношенных щенков идентифицировать легко. Частоту сердечных сокращений определяют визуально (считают количество сердечных сокращений за 15 секунд и умножают на 4). Верхним пределом точности этого метода является частота 200 сердечных ударов в минуту. Щенков с пониженной частотой сердечных сокращений нужно наблюдать каждые 2–3 минуты или несколько раз за одно обследование, чтобы зафиксировать возможное увеличение частоты сердечных сокращений. Датчиком обследуют всю поверхность брюшной полости, чтобы определить положение всех щенков. Если во время первого обследования не замечено щенков с патологией, то обследование повторяют через час во время первой фазы родов. Наш опыт показывает, что этот интервал удобен для определения возможного ухудшения состояния плодов и нормально переносится сукой. После начала родов повторные УЗИ и обследования влагалища проводят только, если между рождением щенков проходит больше часа. Для этих обследований не нужны суперсовременные ультразвуковые аппараты. По нашему мнению, УЗИ показано в любом случае для направления хода работы и облегчения принятия решений. При отсутствии ультразвукового аппарата частоту сердечных сокращений определяют при помощи аускультации брюшной полости суки. Однако не все плоды можно точно обследовать этим методом, который дает мало информации о количестве уже умерших щенков.

Рентгенографическое обследование

Рентгеновские снимки брюшной полости суки показаны, если по результатам предварительного обследования есть время для проведения рентгенографии без ущерба для выживания плодов. Нужно сделать снимки в двух проекциях: латеральной и дорсовентральной (ДВ) или вентродорсальной (ВД) — в зависимости от того, как удобно суке. Большинство сук лежат спокойно при осторожном сдерживании, поэтому не нужно медикаментозного вмешательства. По рентгенограмме можно определить количество плодов, размер скелета относительно диаметра тазового канала суки, симптомы гибели плодов (коллапс скелетов) и положение плодов относительно входа в таз (например, два щенка находятся рядом в неправильном для родов положении). Но в интерпретации результатов есть ограничения, потому что у суки и плодов могут присутствовать мягкотканые дефекты, которые не заметны на рентгеновских снимках, но могут мешать нормальному рождению щенков. Однако во всех случаях можно получить информацию для принятия эффективных мер при патологических родах.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РОДАХ

Акушерские меры

Если щенок обнаружен в родовых путях во время обследования влагалища, то с точки зрения его выживания

лучше сразу попытаться его вытащить, если, конечно, нет противопоказаний. Например, лучше сразу провести прямое кесарево сечение, если есть обструкция влагалища, неправильное положение плода или крупный мертвый плод, застрявший в родовых путях. Если же щенок жив и способен родиться через родовые пути, то нужно осторожно помочь ему, используя большое количество стерильной смазки. Мы предпочитаем использовать только пальцы, а не щипцы, которыми легко повредить родовые пути суки и щенка, когда работаешь вслепую в тесном пространстве. Если щенок идет вперед тазовыми конечностями, что является нормальным положением для собак примерно в 40% случаев, то захватывают пальцами оба скакательных сустава или накладывают пальцы на его таз. Если щенок идет головой, то согнутым пальцем подцепляют нижнюю челюсть, если это все, что можно достать пальцами. Если есть место, то накладывают ладонь на грудь щенка, располагая пальцы вокруг головы и плеч. Затем плотно и осторожно удерживая щенка, начинают медленную тракцию во время потуг, но не выпускают щенка во время отдыха суки, потому что щенок может вернуться в исходное положение. Направление тракции должно совпадать с ходом родовых путей, а значит, следует горизонтально через влагалище, а потом под прямым углом к влагалищу через мочеполовое преддверие. Если щенка нащупывают только кончиками пальцев, то можно поглаживанием дорсальной стенки влагалища или растяжением его стенок стимулировать суку к проталкиванию щенка каудально. Также помогает короткая прогулка или можно поднять грудные конечности и грудь суки, чтобы сдвинуть щенка вниз. С другой стороны, если проблема заключается в неправильном положении щенка или два щенка подошли одновременно, то, наоборот, суку поднимают за тазовые конечности и смещают щенков обратно в матку, давая им возможность принять правильное положение. В любом случае нужно избегать грубых и резких манипуляций, которые могут повредить и суке, и щенкам. Нужно дать время для растяжения родовых путей, особенно при прохождении первого щенка. Этого достигают, осторожно растягивая влагалищные стенки перед щенком. Если вульварное отверстие слишком узкое и не растягивается для пропускания щенка, тогда выполняют эпизиотомию.

Все эти манипуляции направлены на рождение щенков нормальным путем. Но не следует терять слишком много времени, когда роды затянулись или рождение щенка по каким-то причинам невозможно. Если за 10 минут вы не добились прогресса в родовой деятельности, то все манипуляции прекращают и проверяют состояние плодов (их гибель и ухудшение состояния) по частоте сердечных сокращений. Тогда принимают решение либо вновь начать манипуляции во влагалище, либо при плохом состоянии плодов выполнять кесарево сечение.

Окситоцин

В патологических случаях оправдано использование экзогенного окситоцина для стимуляции маточных сокращений и облегчения родовой деятельности. Однако в каждом случае патологических родов перед его применением следует оценить состояние суки. Перед назначением окситоцина нужно убедиться в открытии шейки матки. Любые обструктивные нарушения (у плодов или ма-

тери) являются абсолютным противопоказанием для его применения. Следовательно, каждую суку нужно обследовать путем абдоминальной и влажной пальпации и по абдоминальным рентгеновским снимкам. Окситоцин вряд ли принесет пользу сукам с сильными абдоминальными/маточными сокращениями. Причину затруднений в родах у таких сук еще нужно выяснить. Замедленная частота сердечных сокращений у плодов говорит о том, что времени на применение окситоцина уже нет. В этом случае введение окситоцина может ухудшить состояние плодов или привести к их гибели путем ускорения отделения плаценты, поэтому здесь нужно срочно делать кесарево сечение. С другой стороны, если в матке находится только один щенок и нет обструкции для его прохождения по родовым путям, то введение окситоцина будет способствовать его рождению нормальным путем и быстрее, чем при кесаревом сечении. Если сука уже устала, но находится в нормальном для анестезии состоянии, а в матке еще много щенков, то единственным выходом является кесарево сечение.

Использование окситоцина и мануальные манипуляции показаны в случае, когда при открытой шейке матки, отсутствии любой влажной обструкции и при стабильном состоянии суки и щенков наблюдается замедление родовой деятельности из-за слабых сокращений. Мы используем примерно три инъекции окситоцина в дозе 5–20 МЕ внутримышечно через 20–30 минут. Начальная доза зависит от веса тела суки (например, для суки весом 10–20 кг мы начинаем с единичной дозы 5–10 МЕ окситоцина внутримышечно). Если требуется вторая и третья инъекции, то дозу увеличивают в зависимости от действия первой инъекции. Мы предпочитаем добиваться рождения щенков при низких дозах окситоцина. У сук, не реагирующих на вторую инъекцию, наблюдается инерция матки, на них вряд ли подействуют другие инъекции окситоцина. В ожидании реакции на третью и последнюю инъекции живот суки подготавливают к кесареву сечению (выбывают шерстный покров и дезинфицируют кожу).

После успешного рождения щенка следует выяснить причину слабой родовой деятельности. Повторное трехкратное введение окситоцина на каждого щенка используют, только если сука сама не может родить оставшихся щенков. Из нашего опыта можем сказать, что избыток окситоцина может привести к вторичной инерции матки. Можно приложить уже родившихся щенков к соскам во время отдыха матери между потугами, чтобы их сосание вызвало секрецию эндогенного окситоцина.

При патологических родах нельзя оставлять суку без ветеринарной помощи, пока не родятся все щенки, даже если причина слабой родовой деятельности уже скорректирована. По нашему опыту, сук, отпущенных домой во время родов, вскоре снова привозили к ветеринарному врачу. Транспортировка и новое обследование занимают слишком много драгоценного времени и, самое главное, создают дополнительную стрессовую ситуацию для суки, находящейся в тяжелом состоянии.

Кальций и инфузионная терапия

Для эффективных маточных сокращений необходим адекватный уровень кальция в крови, поэтому некоторым собакам необходимо вводить кальций. О необходи-

мости введения кальция говорит сывороточная концентрация кальция менее 9 мг/дл. В основном сукам весом 5–10 кг вводят 10%-ный раствор глюконата кальция (5–10 мл). Более высокие дозы при необходимости вводят сукам крупных пород. Кальций вводят медленно болюсно внутривенно или медленно капельно, разведя его в соответствующем растворе, или подкожно, также предварительно разведя его в растворе. Для каждого вида раствора кальция есть свой путь введения, который следует заранее определить, поскольку при неправильном введении того или иного препарата кальция возможны кожные (некротические) реакции. Внутривенно болюсно кальций назначают только сукам с симптомами гипокальциемии (мышечные спазмы, тетания, судороги) или с сывороточной концентрацией кальция ниже 7 мг/дл. После болюсного введения необходим мониторинг частоты сердечных сокращений и пульса путем аускультации, а лучше — электрокардиограммы (ЭКГ). При слишком быстром введении кальция возможны аритмия и внезапная гибель. Во всех других случаях препараты кальция вводят подкожно или внутривенно капельным путем, опять же в зависимости от вида препарата. Вначале лучше вводить кальций подкожно, если невозможно определить его сывороточную концентрацию, а его низкий уровень в крови предполагается по слабым сокращениям матки и плохой прогрессии родов. Однако рекомендуются анализы крови перед лечением для подтверждения диагноза.

Инфузионная терапия показана далеко не во всех случаях патологических родов, но рекомендуется при дегидратации и гиповолемии вне зависимости от их причин. Дегидратация сильно ослабляет суку, а также может быть связана с плохой перфузией матки, снижая плацентарный обмен кислорода и питательных веществ. Следовательно, дегидратацию корректируют полиионными растворами (0,9%-ный раствор хлорида натрия, лактатный раствор Рингера) или растворами декстрозы (D₅W, 0,45%-ный раствор NaCl + 2,5%-ный раствор декстрозы). До, после и во время кесарева сечения у сук возможно развитие гипотензии, поэтому для этих сук рекомендуют инфузионную терапию.

Другие поддерживающие меры

Беспокойство и страх суки могут сильно подавлять родовую деятельность. Поэтому так важно создать для нее удобную и спокойную атмосферу. Поэтому все обследование и анализы нужно проводить очень осторожно и ласково. Большинство сук нормально рожают вне дома, если чувствуют себя комфортно. Мы предпочитаем оставлять сук рожать в тихой и спокойной комнате на шерстяном одеяле в присутствии одного или двух наблюдателей. Некоторые суки чувствуют себя комфортнее в клетке, но здесь остается слишком мало места для сук больших и гигантских пород и их потомства. Мы предпочитаем использовать специальную родильную комнату, куда ветеринарный врач может входить и выходить, не тревожа суку. Все медицинское оборудование должно находиться в этой комнате во время патологических родов, также нужно учесть и все оборудование для ухода за новорожденными щенками, особенно источник тепла. В этой комнате следует предусмотреть и стерильный участок на случай кесарева сечения, а также место для вла-

дельца, который мог бы поддержать свою собаку в трудный момент. Но нервные и вспыльчивые владельцы будут только мешать, поэтому их лучше заменить спокойным и опытным наблюдателем.

После окончания первой фазы родов нужно вывести суку на короткую прогулку для мочеиспускания и дефекации. Во время второй фазы родов между рождениями щенков, если все идет нормально, суке можно предложить воды, кубики льда или немного жидкой пищи (сироп Каро). Суки особенно любят очень калорийный сироп. Но нельзя позволять суке есть и пить слишком много, особенно если потребуется общая анестезия. По этой причине мы кормим суку только после родов.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

В каждом случае патологических родов при большом количестве неродившихся щенков с пониженной частотой сердечных сокращений (менее 150 ударов в минуту) показано срочное кесарево сечение. Иногда суку в подобном состоянии привозят к ветеринарному врачу, в других же случаях УЗИ показывает нормальное состояние плодов (частота сердечных сокращений больше 150 ударов в минуту и обычно примерно равна 200 ударам в минуту). Затем через час при вторичном УЗИ выясняется, что состояние плодов ухудшилось. В основном самой распространенной схемой является замедление частоты сердечных сокращений у плодов с 200 ударов в минуту до 150 и менее в течение часа. Еще через час сердечная частота одного или двух щенков резко падает ниже 100 ударов в минуту, что показывает их тяжелое состояние.

Даже при нормальной частоте сердечных сокращений есть ряд других показаний для кесарева сечения. Это следующие ситуации.

1. Первичная или вторичная инерция матки, которая не отвечает на введение окситоцина или препаратов кальция.
2. Относительно большой размер плодов (один или два очень крупных щенка, анасарка, уродства и т.д.).
3. Обструкция родовых путей мягкими тканями или костями.
4. Неправильное положение плодов, которое делает невозможным их рождение через родовые пути.
5. Перекрут или разрыв матки.

Для минимизации дальнейшего ухудшения состояния плодов состояние суки нужно стабилизировать перед анестезией и начать срочное кесарево сечение.

Если необходимость в кесаревом сечении установлена еще заранее, во время проэструса или эструса, то к окончанию беременности все должно быть готово к elective хирургической операции. Это позволит сохранить время (персонал и оборудование будут готовы к приему суки) и здоровье суки и щенков, которым не придется переживать нежелательные патологические роды. Elective кесарево сечение назначают в следующих случаях: (1) инерция матки, патологические роды или кесарево сечение в анамнезе, (2) травма таза или врожденный дефект, сужающий тазовый канал, в анамнезе, (3) большой процент породных или наследственных патологических родов из-за крупных плодов или (4) на рентгеновских снимках, выполненных в течение недели до родов, обнаружены один или два плода очень большо-

го размера. В идеале дату elective кесарева сечения определяют по предовуляционному росту сывороточной концентрации прогестерона /пику ЛГ (день пика ЛГ + 65 дней +/- 1 день). Следовательно, всем сукам с вероятностью патологических родов в анамнезе рекомендуются вязки, определенные по времени овуляции. Если день пика ЛГ не известен, нужен мониторинг сывороточной концентрации прогестерона или ежедневное измерение температуры. Этот режим начинают за 3–5 дней до самой ранней даты возможных родов, которую устанавливают по времени вязки и цитологическому исследованию мазков из влагалища. По этой схеме ветеринарный врач сможет определить окончание беременности и назначить кесарево сечение.

Перед общей анестезией суке необходим кислород и инфузионные растворы, чтобы повысить уровень кислорода в крови плодов. Детальное описание анестезии и хирургические протоколы описаны во всех учебниках (*Grandy, 1989; Gilson, 1993*), но во всех случаях нужно разработать точный план анестезии, а хирург должен работать очень быстро. Хирургу понадобятся несколько ассистентов для мониторинга состояния суки во время наркоза и для реанимации щенков. Если щенки находятся в плохом состоянии, то для реанимации каждого щенка нужен отдельный человек, который будет энергично, но осторожно растирать и пощипывать его. Обычно мы используем ингаляционные анестезирующие препараты, которые быстро выводятся при дыхании. Если щенок дышит, то мы даем ему кислород через маску, это позволяет быстро улучшить его цвет слизистых оболочек, дыхание и активность. Также важно быстро высушить щенка и держать его в тепле после реанимации. Дыхательные пути нужно очистить от жидкостей взятием щенка за тазовые конечности и потряхиванием. Если это не помогает, жидкость нужно аспирировать. Для стимуляции деятельности легких и сердца щенкам можно применить 1–2 капли доксапрама гидрохлорида сублингвально и эпинефрин в дозе 0,02–0,2 мг/кг лингвально или интрахеально. Эти же методы неонатальной реанимации можно использовать при патологических родах нормальным путем.

ТЕРАПИЯ В СЛУЧАЕ ЗАДЕРЖАНИЯ В МАТКЕ И РОДОВЫХ ПУТЯХ МЕРТВЫХ ПЛОДОВ И ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

Есть случаи, когда невозможно провести хирургическое вмешательство, даже если оно показано. Ветеринарный врач должен убедиться, что клиент полностью понял, что отсрочка операции может закончиться потерей одного или двух щенков и угрожает здоровью его суки. Врачу могут привести суку с задержанием мертвых плодов в матке, когда все меры ограничиваются медикаментозным лечением или эвтаназией. Эта дилемма обостряется при слабом здоровье суки или ограничениях, накладываемых владельцем. В таких случаях мы рекомендуем антибиотики широкого спектра действия и подкожное введение растворов для спасения жизни суки. Если можно предотвратить развитие метрита и перитонита, разложившиеся остатки мертвых плодов сука может родить без серьезных последствий. Однако владелец должен понимать, что присутствие мертвых плодов может привести к тяжелым осложнениям, угрожающим жизни суки, таким как

метрит и перитонит. Если у суки отмечается повышение температуры, развиваются симптомы шока и боли в брюшной полости, то это свидетельствует о начале метрита или перитонита, поэтому тактику лечения необходимо менять. За сукой и уже родившимся пометом нужен хороший уход.

У одних сук нет клинических симптомов, связанных с задержанием плаценты, и им не нужно лечение, у других же развиваются серьезные осложнения. Лечение окситоцином сразу после родов может предотвратить развитие осложнений у некоторых сук, другим же оно не помогает. Если вы решили его использовать, то окситоцин нужно вводить в первые сутки после родов для индуцирования рождения оставшихся плодных оболочек. Вначале при помощи пальпации, УЗИ или рентгенографии определяют их присутствие. Затем назначают 1–2 инъекции (каждая по 5–20 МЕ окситоцина внутримышечно) с интервалом 4–6 часов. Доза препарата зависит от массы тела. Владельца следует предупредить, что сука может родить и съесть плаценту незаметно от него. Лохии будут обильнее, чем в норме, поэтому необходим мониторинг характера этих выделений (гнойные, неприятно пахнущие, геморрагические), измерение ректальной температуры и контроль за аппетитом суки, потому что послеродовой метрит является частым последствием. Не всегда нужно начинать лечение сразу после родов, если плацента не отделилась. Однако по настоянию владельца, из-за контаминации родовых путей, мануальных манипуляций ветеринарного врача при рождении щенков через родовые пути имеет смысл назначать антибиотики на 7–10 дней, одновременно следя за развитием симптомов метрита. По нашему мнению, лучшим антибиотиком в этих случаях является цефалоспорины (цефадроксил в дозе 22 мг/кг перорально 2 раза в день), поскольку он эффективен против широ-

кого спектра бактерий и не имеет неблагоприятных последствий для щенков.

Литература

- Concannon PW: Physiology and endocrinology of canine pregnancy. In: Morrow DA, ed: Current Therapy in Theriogenology 2. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 491. *A thorough review of the physiology and endocrinology of canine pregnancy.*
- Duncan JR, Prasse KW: Veterinary Laboratory Medicine, 2nd ed. Ames: Iowa State University Press, 1986, pp 182, 231. *A description of serum calcium concentrations and their interpretation.*
- Ellington J, Surman V: Whelping emergencies. AKC Gazette (August) 110(8):6a, 1993. *A review of whelping and dystocia management.*
- Gilson SD: Cesarean section. In: Slatter DS, ed: Textbook of Small Animal Surgery, 2nd ed, vol 2. Philadelphia: WB Saunders, 1993, pp 1322-1325. *A review of cesarean section of the dog.*
- Grandy JL: Anesthetic considerations for cesarean section. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 1321. *A review of anesthetic protocols of the dog.*
- Johnson CA: Review of small animal reproductive disorders. In: The North American Veterinary Conference Proceedings Jan 14-18, 1995. Gainesville: Eastern States Veterinary Association, 1995, p 370. *A review of the endocrinology and physiology of canine and feline reproduction, and the diagnosis and management of a variety of reproductive disorders.*
- Kaufman J: Eclampsia in the Bitch. In: Morrow DA, ed: Current Therapy in Theriogenology 2. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 511. *A description of the physiology and treatment of puerperal hypocalcemia in the bitch.*
- Schott II HC: Assessment of fetal well-being. In: McKinnon AO, Voss JL, eds: Equine Reproduction. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, p 964. *A presentation of fetal assessment techniques in the horse.*
- Schweizer CM, Meyers-Wallen V, Yeager A: Previously unpublished clinical observations and interpretations of canine fetal heart rates, 1992-1996, SAC NYSCVM Cornell University. Varney HP: Nurse-Midwifery. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1987, p 325. *A description of abnormal human fetal heart rate patterns and their interpretation.*

Влияние гипотиреоза на бесплодие у кобелей

ЧЕРИ А. ДЖОНСОН

Гипотиреоз считается одной из причин снижения плодовитости, слабого либидо, плохого качества спермы и/или ее недостаточного объема у кобелей, овец и мужчин (Johnson, 1999). Эти данные основаны на наблюдениях одной или нескольких этих аномалий у пациентов с дисфункцией репродуктивной системы и низким уровнем гормона щитовидной железы. При клинических обследованиях репродуктивную функцию чаще всего оценивают по репродуктивному анамнезу, в который входят половое поведение и количество и результативность вязок, а также анализ семенной жидкости. После идентификации репродуктивных нарушений и обнаружения низкого уровня гормона щитовидной железы в сыворотке часто ставят диагноз репродуктивной

недостаточности вследствие гипотиреоза, но этот диагноз нужно подтвердить.

Для нормальной плодовитости кобелю нужны физическая способность к вязкам, нормальное либидо и хорошее качество семенной жидкости. Физическая способность к вязке зависит от скелетно-мышечной и неврологической функции, необходимой для садки и интромиссии. Также должны быть в порядке механизмы эрекции и эякуляции. Способность собак к совокуплению оценивают при общем осмотре опорно-двигательной, нервной и половой систем, а также по анамнезу, где должны быть указаны вязки, достижение интромиссии и посткоитальный замок. Посткоитальный замок не является обязательным атрибутом плодовитости собак, но он свиде-

тельствует о совершении вязки, интромаиссии и эрекции. Отсутствие в анамнезе данных о посткоитальном замке усиливает сомнения в способности к вязкам и эякуляции, которая может произойти вне влагалища. Способность к эрекции и эякуляции затем оценивают при взятии семенной жидкости. Способность или желание к достижению эрекции может быть отражением как либидо, так и способности к совокуплению.

Нормальное либидо и производство адекватного количества спермы зависит от эндокринных взаимодействий гипоталамуса, гипофиза и гонад. Все эти органы поддерживают сперматогенез и производство гормонов гонадами, самым важным из которых является тестостерон. Тестостерон является прогормоном для дигидротестостерона, который вместе с тестостероном поддерживает все аспекты сперматогенеза, развитие гениталий, предстательной железы, вторичных половых признаков, либидо, и другие типы типичного «маскулинового» поведения, такие как метки территории мочой. На поведенческое проявление либидо могут влиять болезненные ощущения, психологические факторы, такие как и присутствие доминирующих кобелей или сук, и окружающая обстановка (скользящий пол, шум или другие раздражители). Присутствие течной суки и действия персонала, собирающего сперму, могут усиливать возбуждение.

Собранную семенную жидкость отправляют на анализ количества, подвижности и морфологии сперматозоидов и присутствие другого материала (мочи и кровяных клеток). Количество сперматозоидов в эякуляте отражает ежедневное производство спермы в яичках и количество сперматозоидов во внегонадальном резерве (эпидидимусе и семявыносящих протоках). Выработка спермы в яичках напрямую зависит от их размера: чем они крупнее, тем больше спермы могут произвести. Размер яичек и, следовательно, производство спермы прямо коррелируется с шириной мошонки у кобеля. Количество спермы, накопленной во внегонадальном резерве (эпидидимусе и семявыносящих протоках), определяется частотой эякуляций и интервалом между эякуляциями. После одной эякуляции для восстановления внегонадального резерва нужно 5–7 дней. После истощения этого резерва количество спермы в эякуляте будет равно ее производству яичками. Поскольку вклад резерва спермы в ее общее количество в эякуляте пусть различный, но существенный, то оценивать плодовитость кобеля по единичному взятию спермы нельзя. Рекомендуются серийные анализы спермы или точное определение ежедневного производства спермы яичками.

Результаты анализов подвижности сперматозоидов обычно не точны и не совпадают. Тем не менее, определение подвижности сперматозоидов остается составной частью анализа семенной жидкости, потому что демонстрирует функциональный аспект – движение. На подвижность сперматозоидов сильно влияют внешние факторы – окружающая температура, количество смазки, химикаты в контейнерах и пробирках при транспортировке. Бактериальный простатит, который является частой проблемой у старых кобелей, нарушает подвижность и морфологию сперматозоидов, что может быть не связано с гипотиреозом. Вторичные морфологические нарушения могут быть артефактами при взятии и подготовке спермы.

Хорошо известно, что сывороточная концентрация гормона щитовидной железы может быть снижена из-за болезней, не относящихся к самой щитовидной железе, и в результате действия определенных препаратов, а также с возрастом и при большом количестве вязок. Следовательно, рекомендуется, чтобы диагностика гипотиреоза у животных с соответствующими симптомами была основана на сывороточной концентрации тироксина, которая должна быть ниже относительного уровня, и подтверждена реакцией на экзогенный тиреостимулирующий гормон (ТСГ) и повышение концентрации эндогенного ТСГ. Поскольку на качество эякулята влияет множество факторов, таких как степень возбуждения, частота эякуляций, методы взятия и обработки образцов, то очень трудно установить причинно-следственные отношения гипотиреоза и дисфункции репродуктивной системы.

При сравнении репродуктивной функции кобелей с искусственно вызванным гипотиреозом (после назначения ^{131}I) и с эутиреозом за двухлетний период не было выявлено никаких различий. Ежедневную выработку спермы оценивали по суточному объему спермы (при истощенном внегонадальном резерве спермы) и по оценке ширины мошонки. Эндокринные функции гипофиза и гонад оценивали соответственно по сывороточным концентрациям лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона перед и после введения гонадотропин-высвобождающего гормона. Либидо оценивали по легкости взятия семенной жидкости. Не было найдено никаких различий в этих параметрах репродуктивной функции у кобелей с эутиреозом и гипотиреозом. Единственным не исследованным аспектом репродуктивной функции была физическая способность к садкам и интромаиссии. Поскольку у кобелей с гипотиреозом обычно наблюдается ожирение и сонливость, то, возможно, у них могли бы возникнуть трудности при совокуплении. Несмотря на явный гипотиреоз, у них часто наблюдались эякуляции, а качество спермы и сывороточные концентрации ЛГ и тестостерона были в норме. При оценке пониженной плодовитости пришлось искать другие причины, нежели гипотиреоз, потому что не было выявлено причинно-следственных связей между гипотиреозом и слабой репродуктивной функцией.

Литература

- Ferguson DC: Update on diagnosis of canine hypothyroidism. *Vet Clin North Am* 24:515, 1994. *A review of the diagnostic tests, and their interpretation, for the diagnosis of canine hypothyroidism.*
- Johnson CA, Olivier NB, Nachreiner RF, Mullaney TP: Effect of ^{131}I -induced hypothyroidism on indices of reproductive function in adult male dogs. *J Vet Intern Med* 13:104, 1999. *A comparison of semen quality, libido and endocrine function in hypothyroid and age- and breed-matched euthyroid male dogs over a 2-year time period.*
- Johnston SD: Performing a complete semen evaluation in a small animal hospital. *Vet Clin North Am* 21:545, 1991. *A practical review of indications and techniques for, and interpretation of results of, semen collection and evaluation in dogs.*
- Meyers-Wallen VN: Clinical approach to infertile male dogs with sperm in the ejaculate. *Vet Clin North Am* 21:609, 1991. *An in-depth, yet very practical, discussion of the diagnostic and therapeutic approaches to canine male infertility.*
- Olar TT, Amann RP, Pickett BW: Relationships among testicular size, daily sperm production and output of spermatozoa, and extragonadal spermatozoal reserves of the dog. *Biol Reprod* 29:1114, 1983. *The classic study of the dog's ability to produce and ejaculate spermatozoa.*

Заболевания семенников у кобелей

ДЖЕЙМС А. ФЛАНДЕРС

ДОНАЛЬД Г. ШЛАФЕР

ЭМИ И. ЯГЕР

Проявлениями заболеваний семенников у кобелей являются изменение размера и формы последних, а также возможное снижение плодовитости. Таким образом, двумя главными инструментами для распознавания заболеваний семенников являются пальпация и анализ семенной жидкости. Нормальный размер семенников соответствует размеру тела. Тщательная пальпация позволяет определить характер заболевания, одностороннее или двухстороннее, очаговое или диффузное, а также локализовать место семенников (в мошонке, подкожно или в брюшной полости). Аномальный размер семенников характерен для многих заболеваний (таблица 1). При оценке качества семенной жидкости определяют влияние заболевания на количество и подвижность сперматозоидов. Также можно получить информацию о причинах олигоспермии, таких как воспаление и инфекция.

Ультразвуковая диагностика все шире используется для установления заболеваний семенников. При этом неинвазивно можно обследовать семенники в мошонке и брюшной полости. УЗИ выявляет аномалии в плотности паренхимы, дифференцирует очаговые и диффузные поражения, а также заболевания семенников от заболеваний эпидидимуса.

Для точной диагностики заболеваний семенников необходимы гистопатологические анализы тестикулярной ткани. Обычно для исследований берут один из семенников, но с целью сохранения способности к воспроизведению можно взять только пробу тестикулярной ткани.

НОРМАЛЬНАЯ АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ СЕМЕННИКОВ

Семенники собак – это парные овальные органы, расположенные внутри мошонки в вентральной части промежности. Внутри мошонки семенники разделены медиальным швом из соединительной ткани. Размер семенников у половозрелых кобелей прямо пропорционален размеру тела (таблица 2). Размеры семенников бывают в пределах 1–5 см в длину и 1–3 см в ширину.

Тело каждого семенника окружено слоем плотной соединительной ткани, белочной оболочкой. Сперматогенные клетки и клетки Сертоли, которые поддерживают развитие сперматозоидов, сосредоточены на стенках семенных канальцев в тестикулярной паренхиме. Соединительная ткань разделяет тестикулярную паренхиму на клино-

образные отделы, в которых находятся интерстициальные клетки, секретирующие тестостерон (клетки Лейдига). После созревания под действием тестостерона и гипофизарных гонадотрофов сперматозоиды мигрируют из тестикулярной паренхимы и накапливаются в придатке семенника (эпидидимусе), который прикреплен к краниомедиальной поверхности каждого семенника. Самой широкой частью эпидидимуса является головка. По мере прохождения вокруг краниального полюса семенника эпидидимус постепенно сужается. Хвост эпидидимуса прикреплен к каудальному полюсу семенника, где он дает начало семяпроводу, который краниально выходит из мошонки через паховое кольцо. Семяпровод заканчивается в предстательной части уретры на уровне семенного холмика.

Тестикулярные артерии начинаются от брюшной аорты каудально к почечным артериям. Тестикулярные вены образуют лозовидное сплетение, сложную сеть мелких вен, которые окутывают тестикулярную артерию от краниального полюса семенника до пахового кольца. Это венозное сплетение вдоль мышцы, поднимающей семенник, и мышечной ткани внутри мошонки, поддерживает температуру крови в тестикулярной артерии ниже температуры тела для обеспечения оптимального сперматогенеза. Сосуды семенника иннервируются симпатическими нервными волокнами. Семенники обладают богатой лимфатической системой, ток лимфы которой следует в поясничные лимфатические узлы.

Семенники, эпидидимус, сосуды и нервы дистально к паховому кольцу окружены влажной оболочкой, которая продолжается в брюшину. Семенной канатик представляет собой внебрюшной нервно-сосудистый комплекс, который состоит из тестикулярных и лимфатических сосудов, нервов и семяпровода, окруженных влажной оболочкой.

Ультразвуковая картина семенников в норме

При ультразвуковом исследовании яичек визуализируется среднезернистая гомогенная паренхима, окруженная

Таблица 2. Соотношение между весом тела, размером яичек и количеством спермы у половозрелых кобелей

Вес тела (фунты)	10–34	35–39	60–84
Полная ширина яичка в мошонке (мм)	36 ± 2	50 ± 1	56 ± 1
Объем семенной жидкости в одной эякуляции (мл)	2,4 ± 0,3	3,9 ± 0,5	5,4 ± 1,3
После воздержания			
Концентрация сперматозоидов (10 ⁶ /мл)	209 ± 42	359 ± 72	228 ± 58
Общее количество сперматозоидов (10 ⁹)	0,4 ± 0,11	1,12 ± 0,13	1,43 ± 0,46

Исследователь опускал семенники в мошонку большим и указательным пальцем. Ширину семенников измеряли кронциркулем, накладывая его поперек обоих семенников в самом широком месте. Взято из *Amann R. A. Reproductive physiology and endocrinology of the dog. In: Morrow D.A. ed Current Therapy in Theriogenology.*

Таблица 1. Заболевания, вызывающие изменение размера семенников

Увеличение	Уменьшение
Неоплазия	Гипоплазия
Острая инфекция	Хроническая инфекция
Перекут семенников	Крипторхизм
Пахово-мошоночная грыжа	Дегенерация
Семенниковая гранулема	Интерсексуальность

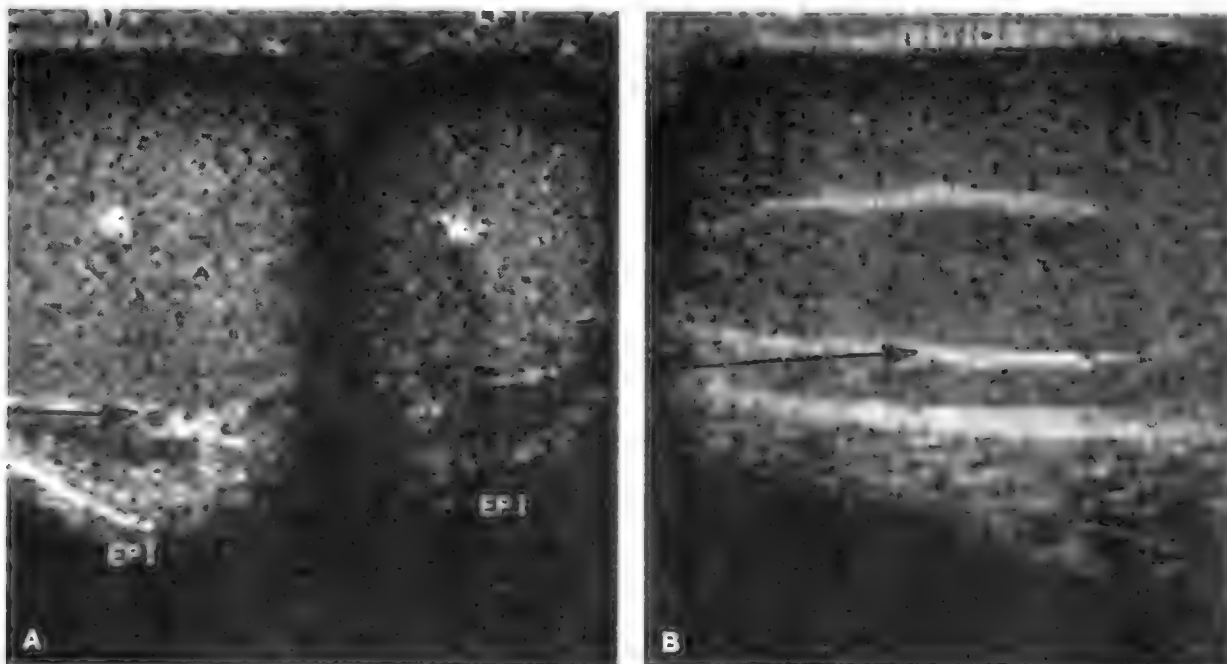


Рис. 1. Ультрасонограммы семенников здоровой собаки. **А.** На поперечном сечении показан поперечный разрез семенников. Яркие пятна в центре тестикулярной паренхимы — брыжейки семенников. Длинная черная стрелка показывает белочную оболочку между семенниками (выше) и тело эпидидимуса (ниже). **В.** Продольное сечение. Стрелка показывает белочную оболочку между тестикулярной паренхимой (выше) и тело эпидидимуса (ниже). Брыжейки семенников выглядят как длинные эхогенные линии в центре тестикулярной паренхимы

гиперэхогенной белочной оболочкой (рис. 1 А и В). Медиальный шов из соединительной ткани виден как эхогенная линия, если семенник сканировать по продольной оси, и как пятно на поперечном сечении. Хвост эпидидимуса выглядит как яркая масса, прикрепленная к каудальному полюсу семенника. Головка эпидидимуса меньше, но обладает той же эхогенностью.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ УВЕЛИЧЕНИЕ СЕМЕННИКОВ

Неоплазия семенников

Существует три основных типа тестикулярных опухолей у собак: опухоли из клеток Сертоли, семинома и опухоли из интерстициальных клеток. Заболеваемость ими примерно одинаковая. Однако в опустившихся семенниках опухоли из клеток Сертоли находят в полтора раза реже, чем другие виды опухолей. При исследовании макро- и микронарушений семенников в отделении патологии при Корнелльском университете за период с 1990 по 1996 годы было обследовано 446 семенников собак, из них 109 содержали опухоли из клеток Сертоли, 143 — семиномы и 143 — интерстициально-клеточные опухоли. Клиническими симптомами в основном является пальпируемое увеличение размера семенника в мошонке или брюшной полости. Мелкие тестикулярные опухоли не пальпируются, но могут нарушать прохождение спермы в эпидидимус.

Опухоли из клеток Сертоли обладают самым высоким потенциалом к злокачественному перерождению из всех тестикулярных опухолей собак. Примерно 10–20% из них метастазируют. Эти опухоли развиваются из клеток Сертоли в семенных канальцах. Это наиболее рас-

пространенные тестикулярные опухоли при крипторхизме. Предраковые изменения находят в митохондриях клеток Сертоли у молодых кобелей с крипторхизмом. Опухоли из клеток Сертоли в семенниках, находящихся в мошонке, могут достигать больших размеров (10–15 см). При пальпации они узловатые и плотные. Симптомы гиперэстрогенизма часто связаны с опухолями из клеток Сертоли. Паранеопластический синдром, связанный с гиперэстрогенизмом, включает в себя следующие проявления: апластическую анемию, билатеральную симметричную алопецию, гинекомастию и привлекательность для других кобелей.

Семиномы обычно являются доброкачественными тестикулярными опухолями, которые представляют собой массы мягких гкапей внутри семенников (метастазируют в 5–10%). Большинство семином маленькие (1–2 см в диаметре), но при нахождении семенников в брюшной полости могут разрастаться в большие образования. Эти опухоли развиваются из сперматогенной ткани внутри семенных канальцев. Семиномы могут быть функциональными и секретировать эстроген или чаще андрогены. Гиперандрогенизм может привести к увеличению предстательной железы или стимулировать развитие околоанальных аденом.

Интерстициально-клеточные опухоли развиваются из клеток Лейдига в семенниках. Почти всегда они доброкачественные и обычно представляют собой небольшие мягкотканые образования внутри тестикулярной паренхимы (рис. 2 и 3). Большинство этих опухолей находят случайно при некропсии. Интерстициально-клеточные опухоли редко развиваются при нахождении семенников в брюшной полости.



Рис. 2. Поперечный разрез семенников собаки с большой компрессионной интерстициально-клеточной опухолью в правом семеннике. Левый семенник небольшой величины.

При помощи УЗИ невозможно дифференцировать эти три вида опухолей. Каждый тип опухолей создает изменения в эхогенности тестикулярной паренхимы (рис. 3). Большие опухоли имеют тенденцию к развитию повышенного количества кровеносных сосудов, которые будут более извилистыми у злокачественных опухолей. Гистопатологическое исследование остается единственным способом точной диагностики.

Лучше всего лечить тестикулярные опухоли путем орхиэктомии. С клинической точки зрения стадию рака устанавливают по рентгенологическому исследованию грудной клетки и УЗИ брюшной полости. Если есть подозрения, что семенники в брюшной полости содержат новообразование, во время абдоминальной орхиэктомии проводят тщательное обследование брюшной полости. Чаще всего метастазы находят в поясничных лимфатических узлах, селезенке и печени. В более чем 50% случаев метастазы тестикулярных опухолей хорошо поддаются лечению сочетания препаратов – винбластин, циклофосфамид и меготрексат (*Madewell and Theilen, 1987*). Метастазы семиномы у собак поддаются лучевой терапии (*McDonald et al., 1988*). Однако в большинстве случаев на момент диагностики метастазов еще нет, и опухоли полностью вылечиваются орхиэктомией.

Тестикулярная инфекция

Семенники и/или эпидидимус могут быть инфицированы при проникающих ранениях или путем гематогенного или лимфогенного распространения инфекции из других областей. Также возможно распространение инфекции из мочевыводящих путей или предстательной железы через семяпровод. Острый орхипидидимит вызывает отек и боли в мошонке. Хроническая инфекция может привести к стерильности из-за разрушения сперматогенной ткани. При исследовании макро- и микрорушений семенников в отделении патологии при Корнелльском университете за период с 1990 по 1996 годы было обследовано 446 семенников собак, из которых в 28 случаях был орхит.

Орхипидидимит могут вызывать множество микроорганизмов, включая стафилококк, стрептококк, колибактерии, микоплазму, уреаплазму и *Brucella canis*. Осо-

бенно тщательно нужно диагностировать инфекцию *Brucella canis*, потому что она может передаваться другим собакам и человеку. Очаг инфекции *Brucella canis* находится в предстательной железе и эпидидимусе, она может распространяться с мочой и спермой. *Brucella canis* обычно не вызывает орхит, она локализована в хвосте эпидидимуса, где местное воспаление может вызывать просачивание спермы (рис. 4). Иммунная реакция на семенную гранулему выражается в опухании и воспалении эпидидимуса.

Орхипидидимит диагностируют на основе результатов общего осмотра – опухания мошонки, болей и лихорадки. УЗИ помогает уточнить, является ли инфекция односторонней или двусторонней, а также дифференцировать орхипидидимит от других причин увеличения яичек. Если при УЗИ выясняется, что воспаление сосредоточено в эпидидимусе, то следует подозревать бруцеллез (рис. 5).

При подозрении на бруцеллез выполняют тест на агглютинацию или другие подобные тесты, которые описаны в различных учебниках. Бактериальный посев эякулята помогает определить и другие микроорганизмы, которые могут вызвать орхипидидимит, если они присутствуют в достаточном количестве. Образец помещают в среду Амнес, которая позволяет выделить также микоплазм, уреаплазм и аэробные бактерии.

Для элиминации бактериальной инфекции и снятия воспаления рекомендуются антибиотики и противовоспалительные препараты. Для бесплодных кобелей рекомендуется кастрация. Кобели с орхипидидимитом, обусловленным *Brucella canis*, не имеют репродуктивного будущего, потому что они часто являются постоянными носителями инфекции, которую трудно диагностировать.



Рис. 3. Ультрасонограмма семенника собаки с интерстициально-клеточной опухолью в тестикулярной паренхиме. Опухоль (белая стрелка) выглядит как эхогенная сфера внутри семенника. Тело эпидидимуса показано черной стрелкой



Рис. 4. Микрофотография эпидидимуса кобеля с бруцеллезом. Отметьте сильный воспалительный инфильтрат внутри эпидидимальной паренхимы и внутри просвета эпидидимального канала

Для племенных кобелей вначале предпринимаются попытки медикаментозного лечения. Для снижения местного повышения температуры при воспалении на мошонку накладывают холодные компрессы, которые помогают сохранить сперматогенез. Если инфекция остановлена, то кастрации не требуется. Но, несмотря на остановку инфекции, воспаление все равно сильно нарушает сперматогенез. Методы оценки семенной жидкости и бионисия семенников рассмотрены в различных учебниках.

Перекут семенников и пахово-мошоночная грыжа

Перекут — это поворот семенника вокруг сосудистой ножки. Нарушается возврат венозной крови, и семенник переполняется кровью. Резкое увеличение семенника крайне болезненно для собак, поэтому их часто привозят в состоянии шока. Собак в тяжелом состоянии вначале выводят из шока, а затем проводят дальнейшую диагностику. Чаще происходит перекут семенников, находящихся в брюшной полости, нежели в мошонке, что обязательно должно входить в дифференциальный диагноз «острого живота» у крипторхов. Пальпация выявляет большую плотную массу в брюшной полости или в мошонке. При УЗИ вокруг яичек заметно большое экзогенное образование. Лечение заключается в противошоковой терапии и кастрации. Деротация перекута практически невозможна. Сильное повреждение семенника из-за сосудистых нарушений делает невозможным его сохранение.

У собак редко встречаются спонтанные пахово-мошоночные грыжи. Травма и редкие врожденные нарушения могут вызвать ослабление и расширение пахового канала у кобелей, что позволяет петлям кишечника и салнику проходить в специальную влагалищную оболочку, отделяющую яички от мошонки. Пораженные собаки обычно представлены с сильно увеличенной мошонкой. Реже содержимое брюшной полости может проходить через паховое кольцо рядом с влагалищной оболочкой. Это называется паховой грыжей и выглядит как припухлость рядом с препуцием.

Пахово-мошоночные грыжи обычно безболезненны, но если в кольцо выйдет петля кишечника и кровеносная сеть будет нарушена, то может наступить гиповолемиче-



Рис. 5. Ультрасонограмма семенника собаки с тяжелым эпидидимитом, обусловленным инфекцией *Brucella canis*. Тело эпидидимуса (длинная стрелка) равно по диаметру телу семенника (короткая стрелка). Сравните этот снимок с рис. 1В, где изображен семенник в норме

ский шок. Пальпация выявляет подвижную, мягкую вне-семенниковую массу внутри мошонки. На ультрасонограммах петли кишечника, прошедшие через паховое кольцо, выглядят как трубчатая масса рядом с семенниками. Вначале устраняют шок, а затем осуществляется хирургическое вправление грыжи. Увеличивают паховое кольцо в месте образования грыжи для безопасного вправления ее содержимого. Все содержимое грыжи (прежде всего петли кишечника) проверяют на нарушение кровоснабжения. Некротические участки удаляют. Паховый разрез закрывают нерассасывающимся шовным материалом, но нужно следить, чтобы уменьшение размера пахового кольца не нарушило наружные половые артерию и вену, а также семенной канатик внутри пахового канала.

Гранулема семенника

Обструкция эпидидимуса после травмы или воспаления может привести к аккумуляции спермы проксимально к месту обструкции. Вначале происходит расширение эпидидимуса (сперматоцеле) проксимально к обструкции. Последующий разрыв эпидидимуса индуцирует воспалительную реакцию, после чего образуется гранулема семенника. Гранулема может быть маленькая, а расширение эпидидимуса не пальпируется. Собак с гранулемой чаще всего приводят к ветеринарному врачу по причине бесплодия, а не увеличения размера семенников. При УЗИ можно обнаружить увеличение эпидидимуса на ранних стадиях гранулемы и позднее усиление экзогенности в области гранулемы. Хирургическая коррекция

гранулемы обычно невозможна. Рекомендуется орхиэктомия.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРА СЕМЕННИКОВ

Гипоплазия семенников

Идиопатическая гипоплазия семенников является редким заболеванием, которое бывает вызвано отсутствием или резким уменьшением сперматогенной ткани. Гипоплазию семенников диагностируют при одном или двух очень маленьких семенниках у молодых половозрелых кобелей. 50–70% семенников занимают семенные каналы и сперматогонии, отсутствие этих тканей приводит к пальпируемому уменьшению размера семенников. УЗИ обычно показывает уменьшение количества тестикулярной паренхимы при эпидидимусе нормального размера. Для подтверждения диагноза проводят биопсию. Гистологические исследования показывают явное уменьшение или отсутствие семенных канальцев и сперматогоний. Клетки Лейдига присутствуют в нормальном количестве, поэтому уровень тестостерона и либидо могут быть в норме. При поражении обоих семенников обычно наблюдается стерильность.

Причина гипоплазии семенников неизвестна. Возможно, это связано с нарушением миграции зародышевых клеток в эмбриональные семенники или ранним разрушением сперматогенных зародышевых клеток внутри плода. Лечение гонадотропином для стимуляции пролиферации зародышевых клеток оказалось безуспешным.

Хроническое воспаление

Острое воспаление семенников, продолжающееся более 2–4 недель, может перейти в хроническую форму. Хроническое воспаление характеризуется уменьшением количества воспалительных клеток и усилением фиброза. Повышенная температура и присутствие медиаторов воспаления внутри паренхимы семенника, связанное с острым воспалением, может вызвать разрушение сперматогенной ткани. В результате хронически воспаленные семенники становятся маленькими и фиброзными. УЗИ показывает уменьшенное количество диффузно экзогенной тестикулярной паренхимы.

Крипторхизм

Во время беременности и в первые 14 дней после родов у здоровых щенков яички мигрируют из периферического плодного расположения через брюшную полость, паховый канал и околонпрецициальную подкожную ткань в мошонку. Продолжительность этого процесса может быть различной. По крайней мере в двух исследованиях было зафиксировано, что при рождении семенники собак находятся в брюшной полости и полностью опускаются в мошонку в течение первых 10–14 дней после рождения. Большинство авторов согласны с утверждением, что у многих собак семенники находятся в мошонке, как правило, на 8-й неделе жизни (Nelson, 1996). У некоторых собак семенники опускаются в мошонку к 6-му месяцу жизни (Soh, 1986), поэтому сложно сделать точный вывод о нормальном течении этого процесса. Семенники при крипторхизме могут остаться в брюшной полости (рис. 6) или мигрировать через паховое кольцо и остаться под кожей около препуция.

Крипторхизм наблюдается у 1–15% половозрелых кобелей. Примерно у 75% кобелей наблюдается упильтеральный крипторхизм, причем правый семенник не опускается в 2 раза чаще, чем левый. Неопустившийся семенник по размеру меньше, чем находящийся в мошонке, у него нет процесса сперматогонии. Однако клетки Сертоли и Лейдига остаются и синтез андрогенов не нарушается.

Отмечено, что крипторхизм передается по наследству и является аутосомным рецессивным признаком, сцепленным с полом. В принципах ветеринарной этики, составленных Американской ветеринарной ассоциацией, отмечается: «Выполнение хирургических процедур с целью скрыть генетические дефекты у животных, предназначенных для выставок, разведения или продажи, является неэтичным. Если же коррекция генетических дефектов необходима для здоровья отдельных животных, нужно принять все меры, чтобы эти животные стали неспособны к размножению» (*Principles of Veterinary Medical Ethics, 1997, In: AVMA Directory and Resource Manual, AVMA, Schaumburg, IL*). Однако была описана медикаментозная терапия, способствующая опусканию семенников (Nelson, 1996). Автор отмечает, что результаты были различны и непредсказуемы, потому что может происходить спонтанное опускание семенников. В этом отчете сообщалось, что семенники опустились у 21 кобеля с крипторхизмом из 25 (возраст меньше 16 недель), которых лечили человеческим хорионическим гонадотропином (100–1 000 ME, 4 раза в течение 2 недель).

В семенниках при крипторхизме очень часто (в 6–13 раз чаще, чем в семенниках, расположенных в мошонке) развиваются опухоли из клеток Сертоли. Также повышен риск перекрута семенников. Поскольку вероятность возникновения патологии у кобелей с крипторхизмом очень высока и этот генетический дефект передается по наследству, то для таких собак рекомендуется кастрация.

Дегенерация семенников

Дегенерация семенников представляет собой разрушение семенных канальцев и потерю зародышевых и интерстициальных клеток и сперматогоний после воспалительно-

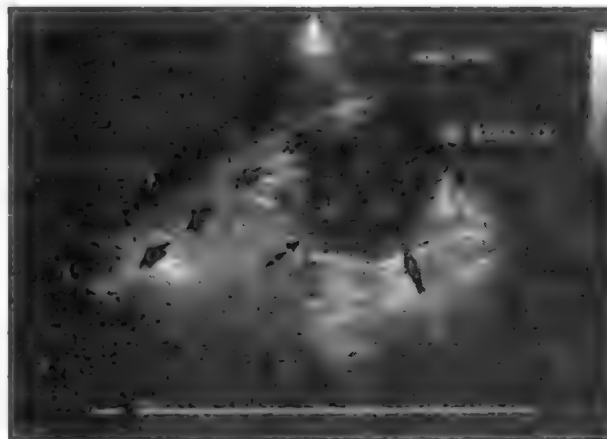


Рис. 6. Ультрасонограмма крипторхичного неопластического семенника внутри брюшной полости кобеля. Увеличенный (4 см в диаметре) семенник (длинная стрелка) имеет неоднородную экзогенность. Селезенка (широкая стрелка) находится рядом с семенником. В семеннике имеется интерстициально-клеточная опухоль

го или невоспалительного процесса в семенниках. Типичными заболеваниями, которые приводят к дегенерации, являются сосудистое повреждение вследствие тромбоза, травмы или пахово-мошоночной грыжи. Идиопатическая дегенерация семенников, не связанная с болезненным процессом, может наблюдаться у кобелей в среднем возрасте. При исследовании 446 кобелей в отделении патологии при Корнелльском университете в семенниках 136 кобелей были обнаружены дегенеративные изменения. На ранних стадиях дегенерация может не вызывать явных изменений в морфологии семенников. Но по мере ее прогрессирования семенники становятся маленькими и мягкими. У кобелей с дегенерацией семенников либидо часто остается в норме, поскольку дегенеративный процесс не затрагивает клетки Лейдига. Дегенерация семенников сама по себе неизлечима, за исключением тех случаев, когда первичное заболевание поддается лечению.

Биопсия семенников

Для точной диагностики заболеваний семенников необходимо выполнить гистологические исследования достаточно больших образцов тестикулярной ткани, которую фиксируют в фиксате Бутина, а не в формалине, что существенно для анализа сперматогенеза. При проведении орхиэктомии на гистологический анализ отправляют целое яичко. Если же желательно сохранение плодovitости кобеля, то берут биоптат. Для диагностики воспаления, инфекции и новообразований достаточно аспирируют с помощью иглы, если же нужно определить влияние заболевания на структуру семенника, то необходим больший образец ткани.

Через обычный мошоночный подход из семенника можно взять клиновидный образец ткани. Семенник вы-

таскивают из мошонки по направлению к срединной линии вентрально к пенису. Разрезают кожу и подкожную ткань поверх семенника, затем разрезают фасцию и берут клиновидный образец тестикулярной ткани вместе с белочной оболочкой. Дефект закрывают сопоставлением белочной оболочки тонким рассасывающимся шовным материалом. Подкожную ткань и кожу закрывают, как обычно.

Литература

- Cox VS: Cryptorchidism in the dog. In: Morrow DA, ed: Current Therapy in Theriogenology, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp 541-543. *A thorough review of canine cryptorchidism.*
- Johnson CA, Walker RD: Clinical signs and diagnosis of Brucella canis infection. Compend Contin Educ Pract Vet 14:763, 1992. *Well-written recent discussion of B. canis diagnosis and treatment.*
- Madewell BR, Theilen GH: Tumors of the urogenital tract. In: Theilen GH, Madewell BR, eds: Veterinary Cancer Medicine, 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1987, pp 583-600. *A good review of neoplasia of the urinary and genital tract in many species of animals.*
- McDonald RK, Walker M, Legendre AM, et al: Radiotherapy of metastatic seminoma in the dog. J Vet Intern Med 2:103, 1988. *One of the few published reports of radiotherapy for treatment of testicular neoplasia in dogs.*
- Myers-Wallen VN, Patterson DF: Disorders of sexual development in dogs and cats. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 1261-1265. *A detailed review of the pathogenesis of sexual development disorders in dogs and cats.*
- Nelson RW: Disorders of the testes and epididymides. In: Feldman EC, Nelson RW, eds: Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 697-710. *Well-written discussion of male genital tract disorders including current treatment modalities.*
- Pugh CR, Kinde LJ: Sonographic evaluation of canine testicular and scrotal abnormalities: A review of 26 case histories. Vet Radiol 32:243, 1991. *Good description of sonographic appearance of various testicular and scrotal disorders in dogs.*

Обзор методов прерывания беременности у сук

Джон Пол Л. ВЕРСТЕГЕН

Методы посткоитальной контрацепции и искусственные аборты у собак необходимы для предотвращения появления нежелательного помета. В основе решения об искусственных абортах и предотвращении имплантации оплодотворенных яйцеклеток лежит множество причин: нежелательная вязка, вязка в первую течку у очень молодой суки, проблемы со здоровьем или ожидаемые проблемы с рождением щенков из-за патологии строения таза суки или диспропорции в размерах суки и кобеля. Владельцы часто приходят к ветеринарному врачу с просьбами об искусственном аборте. Нежелательные вязки часто происходят в таких странах, как Франция и Великобритания, где каждый год проводят до 100 000 аборт.

При планировании подобных процедур следует учитывать следующее: (1) вызвать аборт можно только у бе-

ременных сук (нужна точная диагностика беременности), (2) использовать препараты, безопасные для здоровья суки и ее репродуктивной способности при длительном и коротком применении, (3) использовать доступные и удобные в назначении препараты под контролем ветеринарного специалиста. И, наконец, лечение не должно травмировать владельца. За последнее десятилетие было разработано несколько экспериментальных и клинических методов прерывания нежелательной беременности. В ветеринарной практике начал использоваться метод индуцирования лютеолиза при помощи агонистов простагландина и допамина, который медленно заменяет проблематичное лечение эстрогеном. Однако эти протоколы имеют множество побочных эффектов. Некоторые проблемы связаны с высокими дозами назначаемых препаратов, ко-

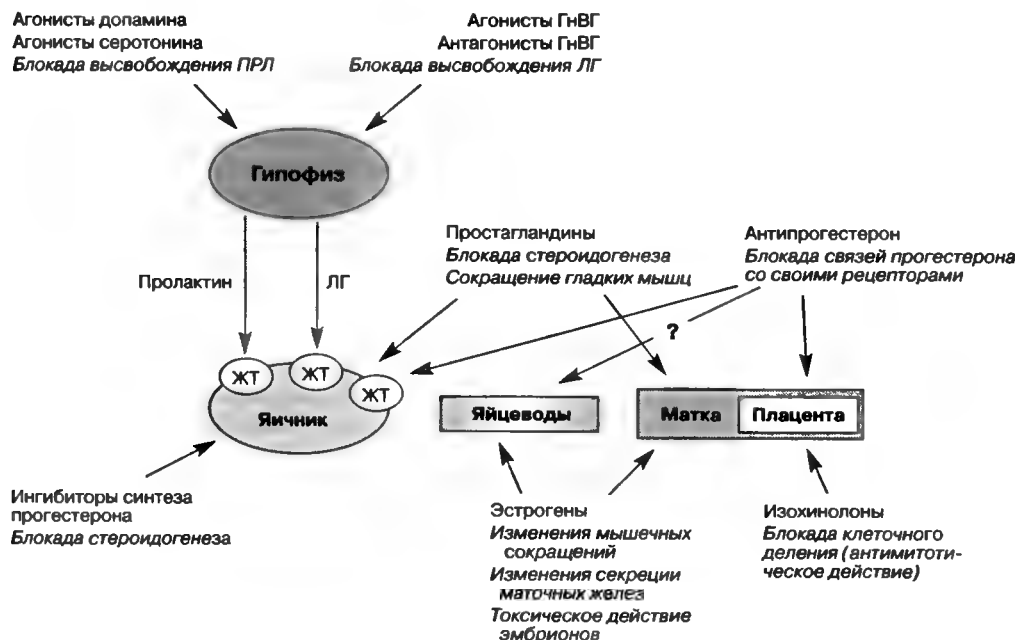


Рис. 1.
Механизм искусственного аборта

которые вызывают рвоту, диарею, угнетение и другие нежелательные симптомы. Новейшие протоколы и препараты направлены на преодоление этих побочных эффектов. Главным образом они основаны на (1) новых препаратах, таких как аглепристон, ингибитор действия прогестерона (антипрогестерон), (2) новых производных существующих препаратов, таких как клопростенол, синтетическое производное простагландина, которое обладает меньшими побочными эффектами и более сильным действием, чем натуральный простагландин, (3) переосценке старых методов лечения, таких как назначение глюкокортикоидов. И, наконец, разрабатываются комбинации препаратов, направленные на индуцирование, как мы называем, сбалансированного лютеолиза, по принципам гинекологической анальгезии и сбалансированной анальгезии. Отправными точками этой новой концепции в практике разведения домашних животных, описанной во множестве учебников, является сочетание препаратов различных фармакологических классов в низкой дозировке в целях минимизации побочных эффектов для получения супераддитивного и синергистического действия, которое невозможно при использовании единичного препарата. Эти методы рассмотрены в данной статье. Основной механизм действия этих протоколов направлен на устранение прогестерона, который необходим для поддержания беременности.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У СУК

Для эффективного и безопасного использования современных abortивных препаратов нужно хорошо знать эндокринные факторы, регулирующие процесс беременности и их влияние на беременную суку (Concannon et al., 1989). Для инициации и поддержания беременности необходимо, чтобы концентрация прогестерона в плазме крови составляла 2 нг/мл. Прогестерон индуцирует дифференциацию эндометрия и секрецию эндометриальных желез, поддерживает целостность эндометрия и прикрепление плаценты. Перед плазменным пиком лютеинизирующего гормона (ЛГ) сокращения матки стимули-

рует высокая плазменная концентрация эстрогена. Она присутствует не больше 5 дней после пика ЛГ, затем увеличение концентрации прогестерона подавляет сокращения матки. По этим причинам изменения в соотношении эстроген-прогестерон или в секреции прогестерона желтым телом (ЖТ) могут индуцировать изменения в матке, которые приведут к аномальной секреции, сократимости миометрия, нарушению имплантации и абортам.

Для данного вида животных не выявлено никаких плацентарных или эмбриональных стероидов или лютеотрофных веществ. Гипофизарный ЛГ и пролактин у собак оказались лютеотрофными, как и эндогенный простагландин в конце беременности.

- Прогестерон является важнейшим гипофизарным гормоном, поддерживающим стероидогенез в желтом теле. Ингибирование пролактина агонистами дофамина или другими веществами приводит к остановке лютеальной функции и лютеолиза, блокаде секреции прогестерона и аборту.
- Роль гипофизарного ЛГ остается спорной. При необходимости он может быть более лютеотропным, чем лютеотрофным. Последние исследования показали, что ЛГ не нужен для поддержания беременности, но его инъекции стимулируют секрецию прогестерона у беременных животных.

Простагландины являются естественными подавляющими веществами, вызывающими остановку лютеальной функции перед родами. Связь простагландина с его рецепторами снижает кровоснабжение желтого тела путем вазоконстрикции и напрямую подавляет стероидогенез.

Все протоколы прерывания беременности и искусственных абортов направлены на прекращение секреции прогестерона или на изменение, блокаду или противодействие влиянию прогестерона на половые пути (рис. 1). По этим причинам методы искусственных абортов включают следующее.

1. Изменение соотношения эстроген-прогестерон путем назначения эстрогена или его синтетических производных или глюкокортикоидов.
2. Индуцирование подавления лютеальной функции или лютеолиза веществами, которые прямо (простагландины) или косвенно действуют на желтое тело, ингибируя лютеотрофную и лютеотропную поддержку. Например, агонисты дофамина подавляют секрецию пролактина (ПРЛ), а антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнВГ) уменьшают секрецию ЛГ.
3. Блокада секреции прогестерона путем ингибирования сероидогенеза (эпостан).
4. Блокада действия прогестерона на уровне рецепторов (антипрогестерон – мефипрестон или аглепристон).

ПЕРИОДИЧНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ

Беременность сук можно разделить на три периода. Первый начинается с момента оплодотворения и заканчивается имплантацией на 20–22-й день после пика ЛГ. Второй начинается с имплантации и заканчивается временем оксификации плодов (40–42-й день). Он совпадает с периодом эмбриогенеза и началом развития плодов. Последний период начинается с оксификации плодов и заканчивается родами. Для всех трех периодов разработаны методы искусственных абортов, но только второй период представляет практический клинический интерес.

Первый триместр беременности

В этот период трудно поставить точный диагноз беременности, а искусственный аборт может стать лечением небеременной суки. Более того, в этот период очень трудно добиться аборта из-за резистентности ЖТ к экзогенному лечению. Эта резистентность может объясняться относительной автономностью ЖТ или сложным взаимодействием регулирующих механизмов, которое поддерживает беременность даже при отсутствии одного или двух составляющих элементов. Во время первой трети беременности используют три класса веществ.

1. Эстрогены, которые ингибируют перемещение ооцитов в рога матки или оказывают прямое эмбриотоксическое действие, но не влияют на ЖТ.
2. Простагландины, которые нужно использовать в высоких дозах для подавления лютеальной функции, что влечет нежелательные побочные эффекты.
3. Ингибиторы секреции прогестерона (эпостан) или действия прогестерона (антипрогестерон – мефипрестон или аглепристон). Однако эти препараты еще не так широко распространены в некоторых странах.

Второй триместр беременности

Во время второго периода легко поставить диагноз беременности и вызвать искусственный аборт. Вызывание аборта в это время в основном связано с резорбцией эмбрионов/плодов, что, по опыту автора, лучше, безопаснее и практичнее. Аборт можно вызвать простагландинами (натуральными или синтетическими), антипролактиновыми препаратами, такими как агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин), или антисеротонинергическими агентами (метерголин), комбинацией простаглан-

динов и агонистов дофамина и ингибиторами секреции прогестерона (эпостан) или действия прогестерона (антипрогестерон – мефипрестон или аглепристон). Также используют антагонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (ГнВГ), но их сложно приобрести и их эффективность еще не подтверждена, потому что лютеотропная роль ЛГ во время беременности остается спорной. И, наконец, последние исследования показали, что в некоторых случаях можно применять лечение глюкокортикоидами.

Последний триместр беременности

Во время последнего триместра беременности плоды уже хорошо развиты и оксифицированы, а их вес резко возрастает. Искусственный аборт всегда приводит к экспульсии плодов. Автор не рекомендует проводить искусственный аборт в этот период, потому что это травмирующе действует на животное и владельца. Из-за сильной вариабельности в продолжительности беременности (если считать от даты вязки) искусственный аборт на 50–55-й день после последней вязки может привести к рождению живых, но недоношенных щенков. По этим причинам искусственные аборты в последний триместр беременности не рекомендуются.

ПРОТОКОЛЫ ИСКУССТВЕННЫХ АБОРТОВ

В этой статье представлены только доступные методы искусственных абортов у сук. Уже прошло экспериментальное опробование лечения будущего — использование антагонистов ГнВГ и ингибиторов синтеза прогестерона, но эти препараты еще не настолько широко распространены во многих странах. Краткий обзор этих методов приведен в конце статьи.

Лечение сук, не используемых в разведении

Для большинства сук наиболее приемлемым методом профилактики нежелательной беременности является стерилизация путем овариогистерэктомии перед имплантацией или после диагностики беременности при помощи УЗИ или пальпации на 3–4-й неделе беременности.

Лечение сук, используемых для разведения

Искусственный аборт перед имплантацией

В большинстве стран применяют два типа лечения. Первый тип основан на использовании эстрогена и предотвращении имплантации путем изменения подвижности и секреции матки и яйцеводов, что приводит к гибели эмбрионов. Второй тип основан на предотвращении и нейтрализации секреции прогестерона при использовании простагландинов. Однако ЖТ относительно независимо от всех гормонов, по крайней мере до 20–22-го дня после пика ЛГ. Более того, подавления лютеальной функции до этих сроков можно добиться только высокими дозами простагландинов, которые дают нежелательные побочные эффекты.

Эстрогены

Большие дозы эстрогена используют уже много лет для предотвращения имплантации после нежелательной вязки у собак и кошек. Однако в последнее время стали избегать применения эстрогенов из-за их токсичного действия.

Оплодотворение и развитие эмбрионов у собак в первые 10 дней происходит в яйцеводах. За 5–10 дней до имплантации эмбрионы мигрируют в матку. В этот период между эмбрионами, с одной стороны, и маткой и яйцеводами — с другой, образуются тесные взаимосвязи. Любые изменения в этих связях приводят к гибели эмбрионов или предотвращению имплантации. Эстрогены действуют двумя путями.

1. При назначении перед миграцией эмбрионов из яйцеводов в матку соединение матки и яйцеводов остается закрытым, миграция невозможна и эмбрион разрушается.
2. При назначении после миграции эмбрионов в матку происходит изменение в развитии маточных желез, и потребности эмбрионов в питательных веществах остаются неудовлетворенными. Это нарушает развитие эмбрионов и повышает подвижность матки, которая предотвращает имплантацию. Благодаря эстрогенам гибель эмбрионов наступает после нарушения транспортировки питательных веществ и/или прямого токсичного действия.

Протокол искусственного аборта эстрогенами

Существует множество таких протоколов, что четко отражает отсутствие точных представлений о минимальных эффективных дозах эстрогенов, необходимых для искусственного аборта. Более того, биологические побочные эффекты сильно варьируют в зависимости от применяемых препаратов, дозировки и способа назначения. Вне зависимости от препарата и дозы, если данное лекарство обладает серьезными побочными эффектами, его дальнейшее использование не имеет смысла. При назначении надлежит соблюдать следующие правила.

1. Не рекомендуется использовать эстрогены для сук, предназначенных для разведения. Эстрогены часто индуцируют заболевания матки или гипоталамо-гипофизарную блокаду, которая приводит к необратимой стерильности.
2. Нельзя использовать эстрогены при высоком уровне прогестерона. Соединение высокой концентрации эстрогенов с прогестеронами приводит к патологии матки (кистозной гиперплазии эндометрия и пиометре).
3. Несколько низких доз эстрогена менее токсичны, чем однократная кумулятивная доза.
4. Всегда нужно предупредить владельца о серьезном риске этого лечения и попытаться убедить его использовать альтернативный путь.
5. Следует помнить, что вероятность беременности после одной вязки составляет 40% (Feldman et al., 1993). Лечить суку эстрогенами до получения точного диагноза беременности — значит подвергать ее серьезному риску, потому что она может и не быть беременной.

Двумя основными препаратами эстрогенов, которые используют для искусственных абортов, являются в Европе эстрадиол бензоат (Intervet, the Netherlands) и в США — эстрадиол ципионат (ECP). ECP сильнее и имеет более продолжительное действие, но он токсичнее, чем эстрадиол бензоат. Инъекции DES (диэтилstilбэстрол) больше не применяются в Европе и США, а перорально DES оказался неэффективным для искусственных абортов (Bowen

et al., 1985). Помня о приведенных правилах использования, можно использовать следующие протоколы.

- Эстрадиол бензоат: дозу рассчитывают, исходя из 5–10 мкг/кг, причем максимальная доза не должна превышать 1 мг на собаку. Дозу делят на 2–3 подкожных инъекции, которые вводят с интервалом 48 часов, начиная со 2–4-го дня после вязки.
- Эстрадиол ципионат (ECP, Upjohn): различные авторы указывают разные дозы (от 5 до 44 мкг/кг). Самую большую дозу вводят внутримышечно в период между 4-м днем эструса и 2-м днем диэструса, которые определяют по цитологическому исследованию влагалищных мазков.
- Часто трудно определить начало лечения. Некоторые суки могут забеременеть самое раннее на 4–5-й день до пика ЛГ или самое позднее на 5–6-й день после пика ЛГ. Эстрогены следует назначать во время эструса, но не в проэструс или диэструс (определяют по цитологическому исследованию влагалищных мазков). У описанных протоколов достаточно высокая эффективность, но отмечены и побочные эффекты.

Побочные эффекты и токсичность эстрогенов

С использованием эстрогенов связано множество побочных эффектов, особенно при назначении высоких доз. Наиболее значительные побочные эффекты относятся к токсическому действию эстрогенов на костный мозг, что включает и медуллярную аплазию, приводящую к тромбоцитопении, лейкопении, тяжелой анемии и гибели. Токсичность напрямую зависит от дозы. Первые гематологические симптомы могут наблюдаться на 5–10-й день после лечения ECP в дозе ниже 100 мкг/кг. При дозе 500 мкг/кг наступает гибель. Эта чувствительность костного мозга к эстрогенам еще до конца не выяснена, но она тесно связана с лечением эстрогенами (Verstegen et al., 1981; Bowen et al., 1985).

Вторым по частоте и тяжести осложнением является развитие пиометры и метрита, что связано с аномальным соотношением эстроген : прогестерон, кистозной гиперплазией маточных желез, нарушением эпителиальной секреции, расслаблением шейки матки и ростом патогенной микрофлоры. В некоторых исследованиях отмечалось, что 25–50% сук с метритом в предыдущие 6 месяцев назначали эстрогены для искусственных абортов.

Менее тяжелые осложнения наблюдаются в течение нескольких дней после инъекций. Это развитие эстрально-подобного поведения, что выражалось в припухании вульвы, метрорагии, кератинизации влагалища, привлекательности для кобелей и иногда даже в вязках. Этот поведенческий эструс никогда не сопровождается овуляцией, а связан с введением экзогенного эстрогена во время диэструса. Также описаны необратимое гипофизарное и гипоталамусное бесплодие.

Простагландины

Несколько инъекций простагландинов могут прервать беременность у сук путем подавления синтеза и высвобождения прогестерона в ЖТ. Лечение будет эффективным, если начнется в конце эструса на 5-й день диэструса, что примерно соответствует 13–15-му дню после выброса ЛГ. Нет доказательств, что простагландины эффективны до этого момента. Эффективность зависит от

дозы, частоты инъекций и стадии беременности. В основном, чем раньше начато лечение, тем большее время оно должно продолжаться.

Использование натуральных и синтетических аналогов простагландинов

С помощью простагландинов аборт можно вызвать тремя путями: (1) путем индуцирования вазоконстрикции, при этом снижается кровоток через ЖТ, что вызывает разрушение клеток, (2) путем нарушения стероидогенеза благодаря связыванию специфических рецепторов и снижению производства прогестерона и (3) путем прямого действия на миометрий, что вызывает сокращение гладкой мускулатуры. Это влияние на матку в дополнение к лютеолизу играет особенно важную роль в искусственных абортах на поздних стадиях беременности и при экспульсии плодов.

Аналоги простагландинов эффективнее натуральных простагландинов и обладают меньшим количеством побочных эффектов. Побочные эффекты относятся к стимулирующему действию натуральных простагландинов на мускулатуру. Целью разработки синтетических аналогов было снижение побочных эффектов, связанных с сокращением мышц, и увеличение продолжительности действия этих препаратов, чтобы достичь лютеолиза при низких дозах препаратов.

При искусственных абортах на ранних и средних стадиях беременности лечение направлено на подавление функций ЖТ и, следовательно, ликвидацию поддержки прогестероном, которая необходима для сохранения беременности. Стимуляция простагландинами сокращений миометрия является прямым побочным эффектом, который не нужен для лечения. Поскольку наиболее желательно прерывание беременности путем резорбции плодов, то нет необходимости в сокращении миометрия. Следовательно, наибольший интерес представляют аналоги простагландинов без этого побочного эффекта. И, наконец, большая продолжительность действия уменьшает частоту введений, что позволяет разработать более практичный протокол для клинического использования. Клопростенол (Эструмат, *Mallickrodt Veterinary*) действует минимум 12–24 часа по сравнению с 4–8 часами действия динопроста (простагландин F2a THAM – *Lutalyse, Upjohn, United States или Dinolytic, Upjohn, Europe*). В Европе некоторые исследователи использовали синтетические аналоги простагландинов в клинических условиях для искусственных абортов и описали точные минимальные дозы, которыми можно вызвать аборт без побочных эффектов (см. далее).

Побочные эффекты простагландинов

Побочные эффекты натуральных простагландинов связаны, главным образом, со стимуляцией гладкой мускулатуры. Эти нежелательные эффекты появляются в течение нескольких минут после инъекции и четко зависят от дозы и препарата. После повторного лечения, по-видимому, наступает адаптация, потому что побочные эффекты уменьшаются после нескольких инъекций. Максимальные побочные эффекты наблюдаются через 40–60 минут после введения, затем они медленно уменьшаются, и состояние животного восстанавливается через 2–3 часа. Восстановление состояния зависит от дозы и препа-

рата, а также от организма животного. Клинические реакции включают гиперсаливацию, рвоту, диарею, дефекацию, гиперпноэ, атаксию, мочеиспускание, беспокойство и резкое расширение, а потом сужение зрачков. Было отмечено, что внутримышечное введение парасимпатолитических препаратов, таких как атропин (0,025 мг/кг), прифиния бромид (0,75 мг/кг) и бутилскополамин (4–8 мг/собаку), снижают эти побочные эффекты, особенно слюнотечение, тошноту, диарею и нарушения со стороны дыхательной системы. Однако при экспериментальных и клинических исследованиях мы наблюдали, что натуральные простагландины в дозе 10 мкг/кг и меньше и клопростенол в дозе 1 мкг/кг и меньше не вызывали побочных эффектов, но действовали на желтое тело. Мы выяснили, что 1 мкг/кг клопростенола 1 раз в день в течение 5 дней вызывал подавление лютеальной функции. Это характеризовалось уменьшением сыровоточной концентрации прогестерона ниже 2 нг/мл в течение 24 часов, что считается минимальной необходимой концентрацией для поддержания беременности. Подобные результаты можно получить при назначении динопроста (10 мкг/кг). Но из-за короткого периода полувыведения этот препарат следует вводить 5 раз в день, что непрактично при клиническом использовании. В Таблице 1 суммированы все используемые протоколы.

Лечение антипрогестеронами

Лечение антагонистами прогестерона в эффективных дозах нарушает закрепление беременности или прерывает беременность у некоторых видов животных, если назначается до имплантации. Лучшее всего исследовано действие мифепрестона (*RU 486, Roussel Uclaff*, не зарегистрирован для ветеринарного использования), который связывает рецепторы прогестерона с высокой аффинностью и предотвращает индуцированные прогестероном изменения в транскрипции ДНК. Недавно в некоторых европейских странах путем исследований на собаках был опробован аглепристон (Ализин, *Hoechst Roussel Vet, Франция*). Аглепристон назначали в дозе 10 мг/кг 2 раза с интервалом 24 часа, исследование проводилось на 367 суках со сроками беременности от 0 до 45 дня. Лечение оказалось эффективным для 94,8% животных с подтвержденной беременностью на первый день лечения и для 100% животных, для которых положительный диагноз был поставлен позже (*Fieni, 1995*). Никаких генерализованных или местных побочных эффектов отмечено не было, за исключением увеличения молочных желез и лактации. Будет ли этот класс препаратов поставляться во все страны, остается под вопросом, главным образом по причине использования подобных препаратов (*RU 486*) в гуманной медицине для контрацепции. Однако из-за своей эффективности, безопасности и отсутствия побочных эффектов эти препараты могут с успехом применяться в ветеринарной медицине домашних животных.

Искусственный аборт после имплантации

Простагландины

Поскольку аборт легче всего вызвать после имплантации, то можно назначать простагландины для искусственного аборта в этот короткий период. Основным преимуществом является точное подтверждение беременно-

Таблица 1. Эффективные методы прерывания нежелательной беременности у сук

Лекарство*	Дни цикла (после выброса ЛГ)	Доза препарата	Продолжительность лечения (дни)	Эффективность (%)
Натуральные Pg F _{2a}	С 13-го по 49-й	10–250 мкг/кг (с 2 раз в день до 1 раза в день, в/м или п/к, по принципу – чем ниже доза, тем больше инъекций в день)	3–11 (чем меньше доза и раньше начато лечение, тем больше его продолжительность)	80–100
Синтетические Pg F _{2a} (клопростенол)	Между 30-м и 40-м	2,5 мкг/кг п/к один раз через день	4–5	100
Агонисты допамина Бромокриптин	С 35-го по 45-й	50–100 мкг/кг 2 раза в день в/м или п/о	4–7	50–100
Каберголин	Начинать в дни: 30-й / 40-й / 50-й 25-й / 30-й / 40-й	5 мкг/кг п/о 1 раз в день 1,65 мкг/кг п/к 1 раз в день	5 5	25/100/100 25/66/100
Комбинация каберголина и клопростенола	Начинать на 25 день	5 мкг/кг п/о 1 раз в день и 1 мкг/кг п/к каждые 48 часов	7 для каберголина/ 3 для клопростенола	100

*Большинство приведенных препаратов не зарегистрировано для применения в ветеринарной медицине во всех странах.

сти до лечения. Второе преимущество заключается в необходимости низких доз и соответственно незначительных побочных эффектах. В таблице 1 приведено несколько простагландинов (натуральных и синтетических аналогов), которые можно использовать для искусственного аборта после имплантации. Автор предпочитает клопростенол в дозе 1–2 мкг/кг п/к 1 раз в день в течение 5–7 дней, начиная с 30-го дня после вязки. Рекомендации по мониторингу искусственного аборта приведены далее.

Агонисты допамина

Поскольку пролактин является основным лютеотрофным гормоном у собак, ингибирование его синтеза и высвобождения вызывает подавление лютеальной функции и снижение секреции прогестерона. При достаточно долгом лечении в течение второго периода беременности начинается лютеолиз. Секреция пролактина является сложным процессом, строго контролируется прямым ингибированием гипофизарного уровня допамина и косвенной стимуляцией гипоталамусного уровня серотонина, который ингибирует секрецию допамина. При беременности уровень пролактина существенно повышается на 25–30-й день после выброса ЛГ. В этот период для искусственного аборта можно назначать агонисты допамина перорально или системно. Бромокриптин и каберголин относятся к агонистам допамина, они ингибируют секрецию пролактина путем прямого действия на гипофизарные рецепторы D-2. Метерголин принадлежит к классу антагонистов серотонина, он повышает допамин-ингибирующий тонус на гипоталамическом уровне.

Бромокриптин (Пародел, *Sandoz*, Швейцария, не применяется в ветеринарной медицине, кроме Италии) был первым ингибитором, для которого были установлены эффективные дозы. Однако он не получил широкого распространения из-за развития тошноты у сук, которым давали по 50–100 мкг/кг 1–2 раза в день. Меньшая доза оказалась неэффективной для искусственного аборта у некоторых собак. Дозы по верхнему пределу нужно давать в течение 5 дней, в идеале до эффекта, который может наступить и через 7 дней. Действительно, при пероральном

назначении бромокриптин оказался неэффективным для собак в период до 40-го дня беременности. Это связано с его относительно короткой продолжительностью действия (± 8 часов). При использовании препарата в этих дозах вероятно возникновение тошноты и анорексии. Противорвотные препараты периферического действия можно давать за 30 минут до введения бромокриптина. Однако как описывалось ранее, аборт после 40-го дня беременности нежелателен, потому что приводят к экспульсии плодов, а не к их резорбции.

Каберголин (Галастоп, *Vetem Centralvet*, Италия) является специфическим агонистом допамина, который широко применяется в Европе, но не в США. Его разрабатывали как антипролактиновый препарат для собак и кошек, в гуманной медицине он применяется при патологической гиперпролактинемии. Этот безопасный и эффективный препарат легко давать пациентам, поскольку его выпускают в виде сиропа. Он обладает продолжительным действием, потому что связывает гипофизарные рецепторы допамина в течение 48 часов. Тошнота как побочный эффект наблюдается редко и бывает умеренной и непродолжительной. Было показано, что перорально назначенный каберголин вызывал аборт у 100% сук, если его назначали на 40-й день после выброса ЛГ, но только у 30% сук, если его давали до 30-го дня (*Verstegen et al.*, 1993). Как было описано выше, нежелательно вызывать аборт после 40-го дня беременности. Более эффективны инъекции по 1,65 мкг/кг п/к через день в течение 5 дней, при этом вероятность искусственных аборт у сук составляет 100%, 66% и 25%, если их вводить соответственно на 40-й, 30-й и 25-й день после выброса ЛГ (*Onclin et al.*, 1995). Однако инъекционные формы препарата не продаются. В связи с относительной неэффективностью агонистов допамина при пероральном назначении и использовании их на ранних и средних сроках беременности возникает необходимость в инъекционных формах продолжительного действия. Когда подобные формы станут распространены повсеместно, это можно будет использовать в качестве одного препарата для искусственных аборт. В таблице 1 суммированы несколько протоколов искусственных аборт.

Сочетание низких доз простагландинов и агонистов допамина

Относительно недавно было установлено, что одновременное назначение низких доз простагландинов и агонистов допамина вызывает аборт. Целью такого лечения является снижение функции желтого тела и высвобождение прогестерона благодаря двойному механизму: (1) прямое местное действие простагландинов на стероидогенез в желтом теле и (2) косвенное действие, связанное с прекращением выработки пролактина гипофизом. Так был получен дополнительный, если не синергетический эффект, что позволило использовать низкие дозы и, следовательно, уменьшить побочные эффекты, которые связаны с применением высоких доз одних простагландинов. При использовании этого протокола (комбинация каберголина в дозе 1 мкг/кг, три подкожных инъекции через день, и клопростенола в дозе 5 мкг/кг веса в день перорально) на 25-й день после выброса ЛГ (на 20–28-й день после первой вязки) аборт был вызван у 100% собак. Прерывание беременности заключалось в резорбции плодов и наступало на 5–8-й день после начала лечения. Никаких серьезных побочных эффектов отмечено не было. Как и во всех случаях искусственных абортов, наблюдались кровянистые выделения из вульвы. Это было отмечено на 5–10-й день после начала лечения и совпадало с ультразвуковым подтверждением резорбции плодов (*Onclin and Verstegen, 1996*). И, наконец, последние результаты подтвердили безопасность этого протокола при краткосрочном и продолжительном использовании, а также отсутствие влияния на плодовитость. Очень важен день начала лечения. Действительно, лечение на 40-й день будет эффективным, но в этот период скорее будет экспульсия плодов, чем резорбция. На 25-й день желтое тело устойчиво к лютеализу, а поставить точный диагноз беременности очень трудно. Однако на практике чаще известен день вязки, чем день выброса ЛГ. Поэтому рекомендуют начинать лечение, как только беременность будет подтверждена пальпацией или УЗИ, поскольку это соответствует 25-му дню после выброса ЛГ (*Yeager et al., 1992*).

Вместо клопростенола мы использовали альфапротол (Габбростим, *Vetem, Италия*) в комбинации с каберголином (*Onclin et al., 1995*). Это лечение было эффективным, но вызывало местную реакцию (гранулемы, абсцессы, боли), поэтому было прекращено. Последние данные показали эффективность не только клопростенола вместе с каберголином, но и динопроста вместе с бромокриптином для искусственных абортов у сук. Бромокриптин давали 2 раза в день в течение 7–8 дней в дозе 25 мкг/кг вместо каберголина.

Подобным образом можно вызвать искусственный аборт, используя только две введения простагландинов на 1-й и 5-й день (1 мкг/кг) и каберголин (в дозе 5 мкг/кг в день в течение 7–8 дней).

Сходных результатов можно ожидать при использовании правильных доз и точных протоколов агонистов допамина в различных комбинациях с простагландинами, если они основаны на принципе «сбалансированного полифармацевтического лечения». Таким образом, лечение после точного диагноза беременности (пальпация и УЗИ) можно начинать самое раннее на 25-й день после выброса ЛГ. Это лечение не вызывает побочных эффектов и сохраняет плодовитость. И, наконец, этот вид лече-

ния не требует стационарного наблюдения и многократных визитов к ветеринарному врачу. На консультацию к ветеринарному врачу рекомендуется прийти во время введения инъекций через день. В таблице 1 суммированы несколько протоколов искусственных абортов.

Лечение антипрогестероном

Антипрогестероновые препараты, описанные здесь, можно использовать после точного установления беременности. Однако результаты неутешительные, установленным побочным эффектом после использования аглестона была ложная беременность.

Лечение кортикостероидами

Было описаны искусственные аборты у коров и овец после назначения дексаметазона. У собак прерывали беременность несколькими внутримышечными инъекциями препарата в дозе 5 мг/кг каждые 12 часов в течение 10 дней, начиная с 30-го или 45-го дня беременности. Было также описано прерывание беременности при помощи дексаметазона на 35-й день. Дексаметазон назначали перорально (0,2 мг/кг) 2–3 раза в день в течение 5 дней, в последующие 3–5 дней дозу быстро снижали до полной отмены препарата. У всех животных наблюдались аборты через несколько дней после окончания лечения. Точный способ действия препарата пока невыяснен, но концентрация прогестерона к концу лечения неизбежно снижалась ниже 2 нг/мл. Следовательно, аборт был обусловлен прямым и косвенным лютеолитическим действием дексаметазона. Этот вид лечения имеет определенные преимущества перед назначением эстрогенов во время эструса, которые заключаются в краткосрочности и средней выраженности побочных эффектов. Эффективность этого лечения оказалась удивительной. Однако наблюдались обычные кортикоид-индуцированные побочные эффекты (анорексия, полидипсия и полиурия), к тому же необходима дополнительная информация: (1) о точном способе действия, (2) о влиянии на репродуктивную систему, (3) можно ли рекомендовать лечение дексаметазоном как альтернативный метод прерывания беременности в случае, когда другие методы или ветеринарный уход затруднены, а стационарный контроль и хирургическая операция невозможны. Следовательно, пока нет достаточно информации об эффективности и побочных эффектах, невозможно рекомендовать кортикостероиды для прерывания беременности (*Zone et al., 1995*).

Препараты ближайшего будущего

Эпостан является стероидным препаратом, который ингибирует синтез стероидов на уровне гидроксистероидной ферментной системы дигидрогеназа-изомеразы. При пероральном назначении в течение 7 дней, начиная с первого дня диэструса, эпостан прерывал беременность в дозе 50 мг на кг веса в день. Его более позднее назначение также прерывало беременность. Никаких побочных эффектов описано не было. Этот препарат, к сожалению, пока не выпускается для ветеринарного применения.

Антагонисты ГнВГ связывают рецепторы ГнВГ и быстро подавляют гипофизарную секрецию ЛГ и фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ). Поскольку ЛГ является лютеотропной поддержкой функции ЖТ, его отсутствие нарушает стероидогенез и снижает сек-

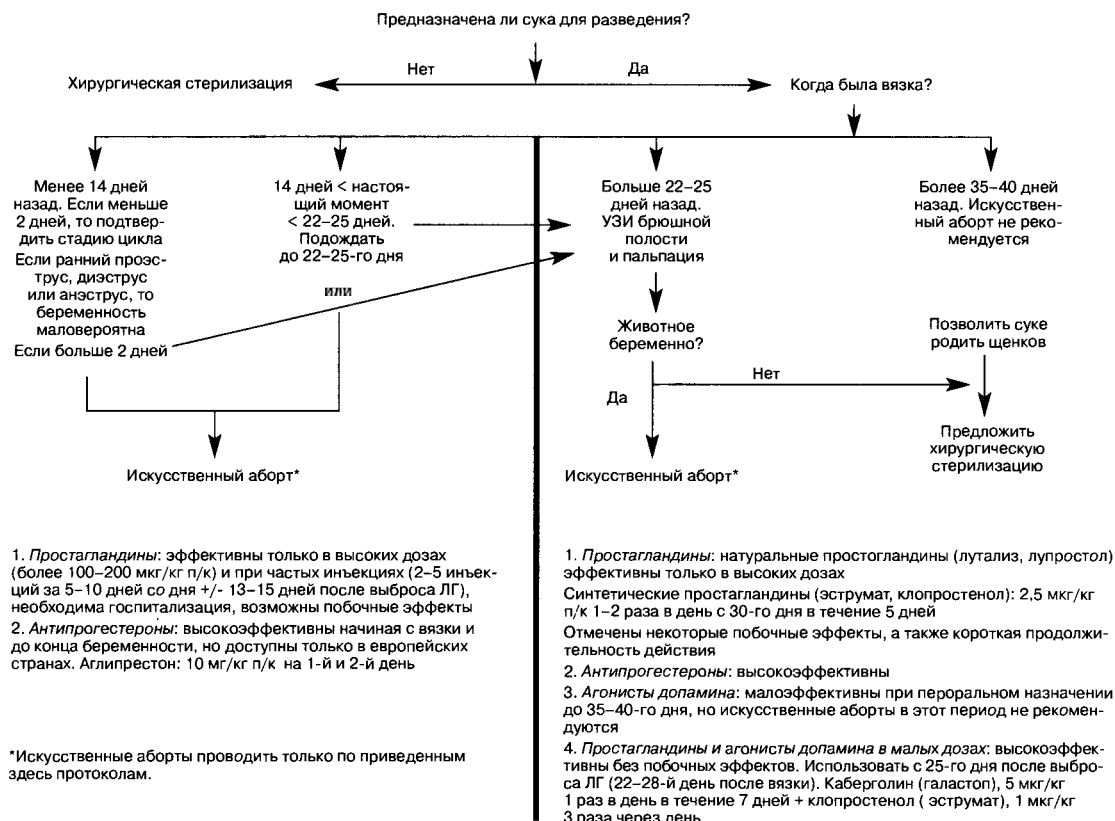


Рис. 2. Индуцирование аборта у сук

рецию прогестерона. Однократная инъекция сильного антагониста ГнВГ в высокой дозе в середине беременности подавляет лютеальную функцию и прерывает беременность. Были получены предварительные результаты, которые остаются спорными и неподтвержденными. И, наконец, этого препарата пока нет на рынке ветеринарных препаратов.

МОНИТОРИНГ АБОРТА И СОПУТСТВУЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

За процессом искусственного аборта нужен внимательный мониторинг, чтобы добиться успеха и предотвратить осложнения. Если нужно вызвать аборт, то, следуя схеме на рис. 2, нужно определить соответствующее лечение. Успех лечения подтверждают при помощи УЗИ на 20–25-й день при искусственном аборте в раннюю лютеальную фазу. Хотя установить беременность невозможно до начала беременности, целостность матки оценивают с помощью УЗИ, поскольку частым осложнением после лечения эстрогенами является пиометра.

Если прерывание беременности начинают после имплантации, то после лечения его эффективность и отсутствие побочных эффектов в матке подтверждают при помощи УЗИ. Для подтверждения эффективности лечения УЗИ рекомендуется проводить на 5–7-й день после начала лечения. Если аборта не наблюдается, что определяется по анатомии, состоянию и резорбции плодов (компактные плодные массы в плодных мешках) и плацентарному прикреплению, то лечение продолжают еще

2–5 дней. Следует помнить, что прерывание беременности наступает сразу без предшествующих симптомов, видимых при УЗИ, например, изменения частоты сердечных сокращений у плодов. Во всех случаях, наблюдаемых авторами, состояние плодов было в норме, отмечалась адекватная частота сердечных сокращений, а затем через 24 часа уже не наблюдалось никакой сердечной деятельности. Мониторинг с помощью УЗИ настоятельно рекомендуется при искусственных абортах, обусловленных ингибированием синтеза прогестерона (простагландины, антипролактин, глюкокортикоиды и т.д.). Однако практикующие ветеринарные врачи, работающие без ультразвуковой аппаратуры, могут наблюдать за ходом прерывания беременности по снижению концентрации прогестерона в плазме крови. Базальная плазменная концентрация прогестерона ниже 1 нг в течение более чем 2 дней указывает на прерывание беременности.

Литература

- Bowen RA, Olson PN, Behrendt MD, et al: Efficacy and toxicity of estrogens commonly used to terminate canine pregnancy. *J Am Vet Med Assoc* 186:783, 1985. A dosetitation study of the effects of estrogens in pregnancy termination in bitches.
- Concannon PW, McCann JP, Temple M: Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J Reprod Fert Suppl* 39:3, 1989. A review of endocrine regulation of pregnancy in the bitch.
- Feldman EC, Davidson AP, Nelson RW, et al: Prostaglandin induction of abortion in pregnant bitches after misalliance. *JAVMA* 202:1855, 1993.

- Fieni F: An original molecule to induce abortion in bitches: Aglepristone. A clinical study defining efficacy and absence of side effects. Proc 1995 CNVSA meeting, Paris, November 1995, p 279. *A clinical study in French describing the efficacy of a progesterone antagonist commercialized in some European countries to induce abortion in bitches. More than 95% efficacy without major side effects is described.*
- Fieni F, Fuhrer M, Tainturier D, et al: Use of cloprostenol for pregnancy termination in dogs J Reprod Fertil Suppl 39:323, 1989.
- Onclin K, Verstegen J: Practical use of a combination of a dopamine agonist and synthetic prostaglandin analogue to terminate unwanted pregnancy in dogs. J Small Anim Pract 37:211, 1966.
- Onclin K, Verstegen J: Comparisons of different combinations of PGF2 alpha analogues and dopamine agonists to induce termination of unwanted pregnancy in dogs. Vet Rec 1999 (accepted for publication).
- Onclin K, Silva LDM, Verstegen J: Termination of unwanted pregnancy in dogs with the dopamine agonist cabergoline in combination with a synthetic analog of PgF2 alpha either cloprostenol or alphaprostol. Theriogenology 43:813, 1995. *Description of the clinical efficacy of two dopamine agonists-prostaglandins to induce abortion in bitches. A practical description of a efficacious abortion induction treatment devoid of side effects to be used in bitches after implantation.*
- Verstegen J, Decoster R, Brasseur M: Influence of estrogens on blood parameters in bitches. Ann Med Vet 125:397, 1981. *A dose-titration characterization of the toxic effects of ECP on hematologic parameters in bitches.*
- Verstegen J, Onclin K, Silva LDM, et al: Abortion induction in queens and bitches using cabergoline, a specific dopamine agonist. Ann Med Vet 137:251, 1993. *Reports on pregnancy termination in dogs and cats using oral or injectable dopamine agonist administration from day 25 to 50 after LH surge.*
- Yeager AE, Mohammed HO, Meyers-Wallen, et al: Ultrasonic appearance of the uterus, placenta, fetus and fetal membranes throughout accurately timed pregnancy in beagles. Am J Vet Res 53:342, 1992. *A review of pregnancy diagnostic and follow-up using ultrasonography.*
- Zone M, Wanke M, Rebuelto, et al: Termination of pregnancy in dogs by oral administration of dexamethasone. Theriogenology 43:487, 1995. *A clinical study describing the efficacy of dexamethasone treatment to induce abortion in bitches.*

Неврологические и скелетно–мышечные нарушения

СТИВЕН К. ШРЕДЕР

КАЙЛ Г. БРАУНД

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Диагностика и лечение вегетативной дистонии у собак	1046
Лечение судорог у собак	1048
Судорожный синдром у кошек	1052
Заболевания вестибулярного аппарата у собак и кошек	1055
Глухота у собак и кошек	1061
Неврологические проявления гипотиреоза у собак	1063
Болезнь Борна у кошек	1065
Менингит-артериит у собак, реагирующий на лечение стероидами	1068
Хроническая воспалительная димиелинизирующая полиневропатия у собак	1071
Гипокалиемическая миопатия у кошек	1075
Врожденная миотония у кошек	1077
Миопатия стройной и полусухожильной мышц	1079
Диагностика и лечение синдромов нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника	1081
Неполная оссификация мышелка плечевой кости	1090
Дисплазия локтевого сустава у собак	1094
Тендосиновиит сухожилия двуглавой мышцы у собак	1105
Использование хондромодулирующих препаратов для профилактики и лечения остеоартрита у собак	1109
Переломы крестцовой кости и повреждения крестцовых и хвостовых позвонков у собак и кошек	1113
Диагностика и лечение переломов тазовых костей и вывихов крестцово-подвздошного сустава	1117
Рваные и скальпированные раны конечностей у собак и кошек	1123

Диагностика и лечение вегетативной дистонии у собак

ДЕННИС П. О'БРАЙЕН
РЕНДЕЛЛ К. ЛОНГШОР

Вегетативная дистония характеризуется дегенерацией нейронов автономных ганглий с нарушением симпатической и парасимпатической функции. Причины ее возникновения неизвестны. Впервые вегетативная дистония была описана у лошадей в начале XX века в Англии (пастбищная болезнь). В начале 80-х годов в Англии была описана вегетативная дистония у кошек, когда она достигла стадии эпидемии (Edney et al., 1987). Во время вспышки вегетативной дистонии кошек в Англии и Европе у собак было отмечено несколько случаев вегетативной дистонии (Wise and Lappin, 1990). Не так давно на западе США было зарегистрировано все возрастающее количество случаев вегетативной дистонии у собак (Longshore et al., 1996). В данной статье описаны диагностические и терапевтические подходы, которые применялись в этих случаях в учебном ветеринарном госпитале при Университете штата Миссури.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Вегетативную дистонию диагностируют главным образом у молодых половозрелых собак (средний возраст — 14 месяцев, в пределах от 8 недель до 10 лет). Несмотря на то, что количество больных лабрадоров ретриверов слегка превышало количество других собак, пораженным оказался широкий диапазон пород. Наиболее распространенными симптомами у больных собак были дизурия, регургитация, гнойные выделения из носовой полости, фотофобия, анорексия и потеря веса (таблица 1). На момент визита у ветеринарного врача клинические симптомы продолжались уже примерно 2 недели.

При общем осмотре была обнаружена первичная потеря парасимпатических функций, хотя присутствовала и симпатическая дисфункция. При нормальном зрении отсутствовал зрачковый рефлекс на свет, а расширение зрачка варьировалось от максимального до среднего (рис. 1). Секретция глазной и оральной слизистой оболочки была в норме. Собаки часто становились в позу для мочеиспускания, но выделяли малое количество мочи. При пальпации брюшной полости был обнаружен растянутый мочевой пузырь и отмечена болезненность.

Симпатическая дисфункция часто была менее очевидной. Потеря симпатической и парасимпатической иннервации радужки глаза отражалась в среднем размере зрачка у некоторых собак. Часто присутствовали и другие симптомы синдрома Горнера — пролапс третьего века, птоз и энтофтальм. Отмечалось перенаполнение мочевого пузыря, что предполагало нарушение тонуса сфинктера. Частота сердечных сокращений и кровяное давление были в основном на нижнем пределе нормы, но не повышались во время стресса или возбуждения.

Единственным симптомом вовлечения соматических двигательных нейронов был пониженный тонус анального сфинктера, который присутствовал у большинства собак. Рефлексы растяжения мышцы и отдергивания, сен-

сорная перцепция и постуральные реакции были нормальными. Вскоре развивались вторичные эффекты автономной дисфункции — аспирационная пневмония и сонливость. Часто отмечали ринит как следствие сухости слизистых оболочек и/или регургитации. Потеря веса была очень резкой, большинство собак было с кахексией. Никаких изменений в гематокрите, анализе мочи, биохимическом исследовании крови или анализе спинномозговой жидкости отмечено не было.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Подтверждение диагноза вегетативной дистонии зависит от зафиксированной диффузной дисфункции симпатической и парасимпатической систем без значительного вовлечения соматической нервной системы или потери чувствительности. Для исключения соматического вовлечения необходима полная неврологическая оценка. Например, у собаки с повреждением крестцового отдела позвоночника в результате чумы собак может наблюдаться удержание мочи и потеря тонуса анальных мышц, но у нее также должны присутствовать и другие симптомы, такие как потеря чувствительности в области промежности и нарушение движений хвоста. В случае ограничения первоначальных симптомов (только дизурия или фотофобия) следует сразу исключить более распространенные причины (соответственно цистит или изъязвления роговицы). Поскольку при вегетативной дистонии доминируют парасимпатические симптомы, следует исключать блокаду токсинами или лекарственными веществами (например, атропином). При некропсии под-

Таблица 1. Результаты анамнеза и общего осмотра 11 собак с вегетативной дистонией, подтвержденной при некропии

Анамнез и/или результаты общего осмотра	Количество больных собак/количество собак, оценка которых была зафиксирована
Дизурия	11/11
Растяжение мочевого пузыря	10/10
Мидриаз	11/11
Отсутствие реакции зрачка на свет	11/11
Сухость слизистых оболочек	10/11
Потеря веса	8/10
Сниженный показатель теста Ширмера (<15 мм/мин)	8/10
Сонливость	7/11
Снижение аппетита	7/10
Снижение анального рефлекса	7/9
Рвота/регургитация	6/9
Пролапс третьего века	5/11
Констипация	3/9
Дисфагия	3/9
Диарея	3/9
Слабость	2/9
Боли в животе	1/10

Данные из Longshore RC, O'Brien DP, Johnson GC et al. Dysautonomia in dogs: A retrospective study. J Vet Intern Med 10, 1996.



Рис. 1. Типичный вид собаки с вегетативной дистонией – мидриаз, пролапс третьего века, птоз и гнойные выделения из носовой полости. Взято из Longshore RC, O'Brien DP, Johnson GC et al. *Dysautonomia in dogs: A retrospective study. J Vet Intern Med* 10, 1996, с разрешения

тверждается дегенерация вегетативных ганглиев без воспаления, но для постановки прижизненного диагноза нужно провести множество различных тестов.

Возможно, единственным подтверждением диагноза будет фармакологическое тестирование состояния зрачка. Офтальмологический раствор пилокарпин (Изопто Карпин 1%, Alcon) разводят до концентрации 0,05% солевым раствором и по 1–2 капли закапывают в каждый глаз. Затем через 15 минут проверяют размер зрачка. У собак с вегетативной дистонией в основном наблюдается быстрое сужение зрачка. Даже при концентрации 0,05% у некоторых здоровых собак может наблюдаться небольшое сужение зрачка, но это занимает 45–60 минут. Если через 90 минут после закапывания 0,05%-ного раствора не наблюдается никаких изменений, тест повторяют с раствором пилокарпина с концентрацией 1–2%. Поскольку препараты, такие как атропин, дают такую же реакцию, блокируя холинергические рецепторы, то собаки с парасимпатическими симптомами при введении этих препаратов не реагируют на раствор пилокарпина даже при концентрации 1–2%. Для подтверждения диагноза мегаэзофагуса и вторичной аспирационной пневмонии используют рентгенологическое обследование грудной клетки. При рентгенологическом обследовании брюшной полости виден переполненный мочевой пузырь и иногда илеус. С другой стороны, для диагностики переполненного мочевого пузыря, илеуса и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта можно использовать УЗИ. Попытки элиминации мочи не оказывают влияния на объем мочевого пузыря. Собаку можно протестировать низкими дозами бетанскола (Урехолин, Merck Sharp & Dohm) (0,04 мг/кг п/к), после чего определить объем мочевого пузыря при УЗИ. Некоторые больные собаки не реагировали на бетанскол в основном из-за вторичной атонии мышцы-сжимателя.

Подтверждение вовлечения симпатической системы более проблематично. Можно зафиксировать орто-

статическую гипертензию путем измерения кровяного давления на грудных и тазовых конечностях вначале в латеральном положении, а потом при поднятии тела на 30–45 градусов. У здоровых собак при перемене положения кровяное давление не изменяется. У собак с вегетативной дистонией давление падает в поднятых конечностях и повышается в опущенных. Частота сердечных сокращений в основном находится в нормальных пределах, но не повышается, как ожидается, при падении кровяного давления. Не рекомендуется провоцировать изменения в частоте сердечных сокращений и кровяном давлении при помощи препаратов, потому что можно нанести вред здоровью собаки. Реакция сосудов (вздутие и расширение) на гистамин зависит от нормальной симпатической иннервации кровеносных сосудов. Таким образом, собаки с вегетативной дистонией не способны нормально реагировать на внутрикожное введение гистамина, но это не было оценено системно.

ЛЕЧЕНИЕ

Поскольку причина вегетативной дистонии пока не известна, мы ограничиваемся только симптоматическим лечением. Холинергические препараты помогают снизить некоторые симптомы парасимпатической дисфункции. Бетанекол (в дозе 1,25–5 мг каждые 12 часов перорально) даст некоторое улучшение в образовании мочи и ее отделении, но лучшие результаты наблюдаются при подкожном введении (начинать с 0,04 мг/кг каждые 12 часов, затем дозу медленно увеличивают). Необходимо частое опорожнение мочевого пузыря, потому что он не может опорожняться адекватно даже с бетанеколом. Глазные капли с пилокарпином стимулируют выработку слезной жидкости и подавляют светобоязнь. Также полезно использование искусственных слез. Улучшить моторику желудочно-кишечного тракта можно при помощи прокинетики препаратов, таких как метаклопрамид (Sidmack Laboratories). Увлажнение воздуха позволяет несколько снизить сухость слизистых оболочек ротовой и носовой полости. Для предотвращения развития кахексии может потребоваться парентеральное питание.

У вегетативной дистонии очень неблагоприятный прогноз. При эпидемии кошек смертность составила 70% (Edney et al., 1987), а по нашему опыту можем сказать, что и среди собак наблюдаются те же цифры. У выживших животных наблюдается постоянная дисфункция, поэтому им требуется интенсивный уход. Одна собака прожила 3 месяца с единственными симптомами расширения зрачков и регургитацией. Она умерла через 2,5 года от других причин. Вегетативную дистонию подтверждают при некропсии. К счастью, это заболевание достаточно редкое, но растущее число заболеваний на Среднем Западе позволяет предположить, что здесь наблюдается эпидемия, как и среди кошек в Англии.

Литература

- Bannister R: Autonomic Failure. New York: Oxford Medical Publications, 1988. *Textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system in humans*.
Edney ATB, Gaskell CJ, Sharp NJH, eds: Feline dysautonomia – an emerging disease. *J Small Anim Pract* 28:333, 1987. *Symposium reviewing the emergence of the feline disease as well as background on the equine and human disease*.

Longshore RC, O'Brien DP, Johnson GC, et al: Dysautonomia in dogs — a retrospective study. *J Vet Intern Med* 10:103, 1996.
Report of the first 11 necropsy-confirmed cases in the midwest United States.
 O'Brien DP, ed: The autonomic nervous system: Functions and dysfunctions. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5:1, 1990. *Reviews*

of the anatomy, physiology and diseases of the autonomic nervous system. Note that the recommendations for evaluation of the pupils have changed, as outlined in this article.

Wise LA, Lappin MR: Canine dysautonomia. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 5:72, 1990. *Review of the early cases of canine dysautonomia.*

Лечение судорог у собак

Майкл Поделл

Эпилепсия является самой распространенной неврологической проблемой у собак. У любой собаки могут возникнуть судороги, и трудно предсказать, когда, почему или как это может случиться. Диагностику осложняет то, что многие собаки после судорог на приеме у ветеринарного врача выглядят совершенно нормально. Следовательно, клиницисту приходится диагностировать и разрабатывать план лечения, основываясь на нормальных результатах общего осмотра и непредсказуемости появления новых судорожных симптомов. В этой статье представлено 15 руководящих принципов лечения судорог у собак, которые дают ветеринарному врачу разработать основу лечения эпилепсии у собак. Несмотря на то, что специфическая терапия судорожных нарушений может со временем измениться, фундаментальные знания об этих заболеваниях позволяют специалисту адаптировать будущие научные разработки к своей клинической практике.

ГОЛОВНОЙ МОЗГ ПОДОБЕН ДРУГИМ ОРГАНАМ ТЕЛА

Головной мозг может ослабнуть и восстановить свои функции, так же как и другие системы организма. Головной мозг очень устойчивый орган с большим запасом прочности, что позволяет ему преодолевать сильные патофизиологические инсульты. Особенно следует отметить то, что огромное количество нейронов в коре головного мозга обладает большей пластичностью по сравнению с другими частями центральной нервной системы. Частичное совпадение функций коры головного мозга также способствует полному восстановлению после значительных потерь. С другой стороны, значительные патологические изменения в коре головного мозга собак могут и не сопровождаться неврологическим дефицитом.

Эпилептические судороги являются симптомом нарушения функции головного мозга. Результаты заболевания могут варьироваться от доброкачественного состояния (никакого лечения не требуется) до излечимой ситуации (с применением одного препарата), неизлечимой ситуации (применение нескольких препаратов) и гибели. Каждое из этих состояний может не сопровождаться структурной патологией головного мозга. Следовательно, каждый случай эпилептических судорог у собак требует серьезной оценки.

УВЕРЕННОСТЬ, ЧТО ЭТО ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СУДОРОГИ

При постановке диагноза очень важна определенность, что вы наблюдаете эпилептические судороги. Судороги определяются как неспецифическое, «внезапное и часто катастрофическое событие». Эпилептические судороги являются клиническим проявлением избыточной и/или гиперсинхронной патологической активности нейронов коры головного мозга. Таким образом, эпилептические судороги имеют специфическую эпилептическую природу, что соответствует далеко не всем видам судорог. Множество ситуаций может быть похоже на эпилептические судороги. Необходима дифференциация неэпилептических судорог, потому что неправильный диагноз может привести к упущению других серьезных причин судорог, неправильному назначению препаратов, эмоциональным и финансовым проблемам владельцев. Наиболее распространенными причинами не неврологических и неэпилептических судорог являются синкопе сердечно-сосудистой природы, метаболические нарушения (временная гипогликемия, эндокринные заболевания) и интоксикация. Основными неврологическими причинами неэпилептических судорог являются острый вестибулярный приступ (часто периферический по природе), нарколепсия и кризис при генерализованной миастении. Во всех случаях у собак с неэпилептическими судорогами не наблюдается послеприпадочных состояний. Возможным исключением будут собаки с феноменом автономного высвобождения (мочеиспусканием) после эпизода синкопе и собаки с поражением вестибулярного аппарата, которое продолжается дезориентацией вследствие головокружения.

УСТАНОВЛЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ СУДОРОГ

Наиболее важным аспектом лечения является знание основной причины судорог. Этиология эпилептических судорог (ЭС) в основном подпадает под три основные категории: первичные (ПЭС, идиопатические), вторичные (ВЭС, структурная патология головного мозга) и реактивные (РЭС, нормальная реакция головного мозга на патологические метаболические нарушения). Диагноз эпилепсии ставят у собак с рецидивами ПЭС и ВЭС. В дифференциальном диагнозе основное внимание обращают на того, в каком возрасте у животного начались су-

дороги. В основном у собак в возрасте меньше года и больше 5 лет интервал между судорогами составляет меньше 4 недель, либо в этот период у них наблюдаются частичные судороги, и у этих собак можно выявить этиологию судорог после проведения ряда диагностических тестов (Podell, 1995).

ВСЕГДА НУЖНО ЛЕЧИТЬ ОСНОВНУЮ ПРИЧИНУ СУДОРОВ

Вторичные или реактивные эпилептические судороги (РЭС) всегда являются симптомом основного заболевания. Этот симптом можно снять или значительно снизить путем прямого лечения основного заболевания. При РЭС противосудорожные препараты (ПЭП) вообще не требуются, либо применяют те из них, которые обладают короткой продолжительностью действия. Примером является гепатоэнцефалопатия как следствие врожденных портосистемных шунтов. Неопластические, воспалительные и сосудистые поражения головного мозга можно успешно лечить для уменьшения и ликвидации судорожных эпизодов.

НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ КАК МОЖНО РАНЬШЕ

Чем раньше начнется терапия ПЭП, тем лучше будет контроль судорог. Решение о начале лечения ПЭП должно быть основано на этиологии основного заболевания, типе и частоте судорог и результатах диагностики. Показания для начала лечения фенobarбиталом перечислены в таблице 1. Владелец обязан фиксировать все случаи судорог и проблемы со здоровьем у своей собаки, чтобы ветеринарный врач смог правильно принять решение о назначении препаратов или определить пользу этого лечения.

НАЧИНАТЬ СЛЕДУЕТ С ПРАВИЛЬНОГО ВЫБОРА ПЭП

Преимуществом и целью лечения является ограниченная общая доза ПЭП. При применении любого ПЭП нужен баланс между контролем судорог и качеством жизни животного. Поэтому для снижения побочных эффектов рекомендуют монотерапию, что также удобнее и не так дорого для владельца. К сожалению, собаку невозможно безопасно и эффективно лечить ни одним из ныне доступных неседативных ПЭП из-за их потенциальной гепатотоксичности и быстрых метаболических процессов. Поэтому вначале так широко используются фенobarбитал и бромид. К сожалению, оба препарата обладают побочным седативным эффектом и/или меньшим действием на собак.

Фенobarбитал относительно недорогой препарат и нормально переносится животными, его можно назначать 2–3 раза в день с хорошим результатом по контролю судорог у животных. Дозы для перорального и внутривенного введения приведены в таблице 1. Монотерапия бромидом эффективна как первое назначение ПЭП. Но есть одна возможная проблема — для достижения нужной концентрации бромида в головном мозге необходимо 4 месяца. В этот период у собак могут возникать нарушения в связи с высокой сывороточной концентрацией бромида.

МОНИТОРИНГ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТОВ

Целью мониторинга сывороточной концентрации препаратов являются следующие мероприятия:

1. Определение, будут ли достигнуты терапевтические значения в момент самой низкой сывороточной концентрации, потому что в это время собака наиболее чувствительна к судорогам.
2. Фиксация изменений сывороточной концентрации во время установленного терапевтического уровня постоянно назначаемого препарата.
3. Профилактика токсического действия препарата.
4. Индивидуальная терапия.

Концентрацию фенobarбитала в сыворотке крови нужно измерять на 14, 45, 90, 180-й и 360-й дни после начала лечения, затем через полгода, если в этот период у собаки было минимум два судорожных приступа или же они произошли через 2 недели после изменения дозы препарата. Пробы крови лучше всего брать рано утром натощак до введения препарата. Это дает более достоверные результаты, поскольку уменьшаются дневные колебания концентрации из-за абсорбции. Чтобы избежать заниженных результатов, пробы крови не следует помещать в пробирки с отделением сыворотки (Booth, 1996).

НЕОБХОДИМО ЗНАТЬ, КАК И КОГДА ИЗМЕНЯТЬ ДОЗУ: ДЛЯ СЕДАЦИИ ИЛИ ЧРЕЗМЕРНОЙ СЕДАЦИИ

Изменение дозы ПЭП направлено на усиление действия и снижение побочных эффектов. Наиболее эффективный минимальный терапевтический уровень фенobarбитала для собак составляет 20–40 мкг/мл. Оптимальным начальным уровнем является 20–25 мкг/мл. При продолжении судорожных приступов с равными промежутками времени или ухудшении состояния через 30 дней после начала лечения следует увеличить концентрацию на 5 мкг/мл. Некоторым собакам требуется от 30 до 60 дней для стабилизации метаболической адаптации, связанной с аутоиндукцией печеночной системы р450. Изменения в минимальной концентрации фенobarбитала можно рассчитать по формуле:

$$\frac{\text{Концентрация препарата}}{\text{Измененная концентрация}} \times \text{мг ФБ} = \text{общее количество ФБ}$$

Это новое значение делят на 2–3 приема. Единственным преимуществом трехразового введения является меньшее колебание между максимальной и минимальной сывороточными концентрациями, что происходит при большом интервале между введениями. Обратите внимание, что изменение дозы не зависит от веса тела. Максимальная концентрация достигается через 4–6 часов после введения препарата. Помните, что единственным руководящим показателем является сывороточная концентрация препарата, поэтому в каждом случае собаку нужно лечить индивидуально.

ВЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ УВЕРЕНЫ, ЧТО ХОЗЯИН ОСОЗНАЛ ВСЮ ВАЖНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И МОНИТОРИНГА

Владельца отправляют домой со специальным календарем для фиксирования времени судорожных приступов,

Таблица 1. Лечение собак противосудорожными препаратами

Препарат	Показания	Назначение	Мониторинг	Потенциальные побочные эффекты
Фенобарбитал	Идентификация структурного нарушения Эпилептический статус 2 и более судорожных эпизода за 8-недельный период 2 и более серийных судорожных приступа за 12-недельный период Первый судорожный эпизод через неделю после травмы головы Продолжительные, тяжелые и необычные межсудорожные периоды	Начальная пероральная доза: 2,5 мг/кг 2 раза в день фенобарбитала Ударная доза внутривенно: общее количество мг = вес тела (кг) x (0,8 л/кг) x 25 мкг/мл) Доза: 20–30 мг на кг веса в день перорально с кормом как начальная доза	Измерять сывороточную концентрацию Терапевтические пределы 20–40 мкг/мл Оценить биохимию сыворотки через 45 дней и 6 месяцев	Временно: сонливость, поведенческие изменения Персистирующие: полиурия, полидипсия, полифагия, потеря веса, избыточная седация Тяжелые: гепатотоксичность
Бромид калия	Персистирующая судорожная активность при постоянной сывороточной концентрации фенобарбитала более 30 мкг/мл в течение 1 месяца Гепатотоксичность после назначения фенобарбитала или при первичном заболевании печени (портосистемные шунты) Сильные серийные судорожные эпизоды	Бромид калия растворяют в дважды дистиллированной воде для приготовления раствора с концентрацией 200 мг/мл Доза: 20–30 мг на кг веса в день перорально с кормом как начальная доза	Измеряют сывороточную концентрацию в течение 30 дней, 120 дней и каждые 6 месяцев после начала лечения Терапевтический уровень – 100–200 мкг/дл (1–2 мг/мл) с параллельным назначением фенобарбитала (20–30 мкг/мл)	Сонливость, полидипсия, полиурия, панкреатит, атаксия, ступор
Фелбамат	Сложные парциальные приступы Реакция на лечение фенобарбиталом и бромидом калия	Начальная доза: 20 мг/кг п/о 3 раза в день Максимальная доза: 1200 мг п/о 3 раза в день	Терапевтический уровень 20–100 мг/л (дорого) Мониторинг гематокрита каждые 6–12 недель для оценки супрессии костного мозга Мониторинг уровня печеночных ферментов каждые 6–12 недель для проверки гепатотоксичности	Гепатотоксичность (у людей) Апластическая анемия (у людей)
Габапентин	Сложные парциальные приступы Реакция на лечение фенобарбиталом и бромидом калия	Начальная доза: 300 мг п/о 2 раза в день Увеличение дозы: до 1200 мг п/о 3 раза в день в течение 4 недель	Нет пользы от мониторинга	Седация Не отмечено интоксикации органов
Диазепам ректально	Генерализованные серийные эпилептические судороги Эпилептический статус	После фенобарбитала: 2 мг/кг парентерального раствора диазепам (5 мг/мл) вводят ректально В начале судорог давать 3 раза в течение суток	Проинструктировать владельца, чтобы он оставался с животным в течение часа после введения препарата	Седация

побочных эффектов и изменений в дозе препаратов. Падение сывороточной концентрации препарата на 20% и ниже является показателем нерадивости хозяина. Убедитесь, что владелец дает препарат через нужные интервалы и следит, чтобы собака не выплюнула таблетку (например, за диван или в какое-либо другое место). Планирование последующей оценки состояния животного в зависимости от данных в этом календаре уже описан.

ВЫ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ, КОГДА И КАК ЗАМЕНИТЬ ПРЕЖНИЙ ПРЕПАРАТ ИЛИ ДОБАВИТЬ НОВЫЙ

Лечение противосудорожными препаратами изменяют, когда не наблюдается никаких улучшений в контроле судорожных приступов, несмотря на максимальную сывороточную концентрацию и/или при развитии побочных токсических эффектов. Потенциалом для гепатотоксичности является подъем минимальной сывороточной кон-

центрации фенобарбитала выше 35 мкг/мл (*Dayrell-Hart, 1991*). Более того, собакам мало пользы от повышения сывороточной концентрации выше этого уровня. В этот момент собака с эпилепсией может сильно реагировать на фенобарбитал.

Рекомендуемым дополнительным препаратом является бромид (*Podell and Fenner, 1993*). Его назначают в виде неорганической соли, бромида калия. Раствор с концентрацией 200 мг/мл разводят дважды дистиллированной водой. Начальную дозу в 20–30 мг/кг в день делят на приемы каждые 12 часов с кормом. Такая схема позволяет животному постепенно адаптироваться к седативному эффекту бромида и фенобарбитала. Затем дозу изменяют на основе сывороточной концентрации (см. таблицу 1). Когда сывороточная концентрация бромида установится на терапевтическом уровне, ветеринарный врач может попробовать снизить общую суточную дозу фенобарби-

тала. Автор всегда ставил своей целью снижение постоянной минимальной сывороточной концентрации фенобарбитала и бромида соответственно до 25 мкг/мл и 150–200 мкг/дл. Дальнейшее снижение возможно, только если бессудорожный период продолжался более 6 месяцев. Некоторым собакам успешно прекращали давать фенобарбитал, когда устанавливалась постоянная концентрация бромида. При монотерапии бромидом нужны высокие концентрации препарата (200–300 мкг/дл).

Не так давно было выпущено несколько новых ПЭП. Их эффективность для собак еще не зафиксирована. Считается, что фелбамат (Фелбатол) повышает судорожный порог и предотвращает распространение судорог путем снижения возбуждающей нейротрансмиссии в головном мозге. Несколько собак со сложными частичными и генерализованными судорогами успешно лечили фелбаматом в учебном ветеринарном госпитале при Университете штата Огайо. У собак с частичными судорогами была получена непосредственная и долгосрочная ремиссия. Опытные дозы приведены в таблице 1. У людей, которых лечили фелбаматом, была обнаружена высокая по сравнению с общими цифрами заболеваемость апластической анемией и частые случаи развития гепатотоксичности. В этих случаях не рекомендуется параллельная терапия фенобарбиталом. Вообще, фелбамат может стать хорошим ПЭП для собак после проведения контрольных клинических проб.

Габапентин (Нейронтин) является интересным новым ПЭП, но механизм его действия еще до конца не понят. Вначале его разрабатывали для замены ГАМК (главного ингибиторного нейротрансммиттера) в головном мозге, но у габапентина не обнаружилось таких же фармакологических свойств, как у ГАМК, и он не связывал рецепторы ГАМК. Основным преимуществом этого препарата является то, что он не метаболизируется в печени, следовательно, его можно назначать вместе с препаратами, которые элиминируются через печень, такими как фенобарбитал, в дозах, приведенных в таблице 1. Потенциальными побочными эффектами являются повышенный седативный эффект и желудочно-кишечные нарушения.

ВЫ ДОЛЖНЫ РАСПОЗНАВАТЬ КРИТИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ

Считается, что собакам требуется срочная помощь в следующих ситуациях.

1. Единичный судорожный приступ персистирует больше 5 минут.
2. При эпилептическом статусе. Он определяется как состояние постоянной судорожной активности, продолжающееся больше 30 минут, или повторяющиеся судороги с нарушением сознания, если частота судорог позволяет животному вернуться в сознание.
3. У собаки минимально один судорожный приступ в час в течение 3 последовательных часов, вне зависимости от продолжительности самого приступа.
4. У собаки более трех приступов в день, вне зависимости от их продолжительности.

Лечение критических случаев заключается в двух составляющих: восстановлении гомеостаза и специфическом противосудорожном лечении. Противосудорожное лечение можно разделить на две последовательные фазы.

Начальная фаза заключается в назначении ПСП короткого действия для скорейшего прекращения судорожной активности и ПСП продолжительного действия для предотвращения последующих судорог. Единственным препаратом для лечения продолжительных судорог, включая и эпилептический статус, и серийные (кластерные) судорожные приступы, является диазепам в дозе 0,5 мг/кг внутривенно (более 3 раз за 24 часа). Затем назначают ударную дозу фенобарбитала, а потом — поддерживающие дозы фенобарбитала (см. выше). Дальнейшее лечение включает постоянное внутривенное введение диазепама капельным путем (0,1–0,3 мг/кг/час), парентеральное введение фенобарбитала или ингаляция анестезирующего газа (изофлюрана) для прекращения судорог. Для обеспечения этого протокола у ветеринарного врача должны быть ПСП в инъекционной форме и возможность суточного мониторинга за животным (*Podell, 1996*).

НАЗНАЧЕНИЕ ДИАЗЕПАМА В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ ДЛЯ СОБАК С СЕРИЙНЫМИ СУДОРОЖНЫМИ ПРИСТУПАМИ

Домашнее лечение собак с серийными судорожными приступами возможно ради уменьшения затрат владельца, снижения заболеваемости животных, и вообще оно сказывается положительно при терапии любыми ПЭП. Исследования в Университете штата Огайо показали, что домашняя терапия собак с идиопатической эпилепсией и генерализованными судорогами диазепамом (ректально) в дозе 0,5 мг/кг значительно снижает количество судорожных приступов за сутки и общее количество приступов по сравнению с животными, оставленными без лечения; также она значительно снизила затраты на срочную помощь по сравнению с периодом до начала лечения диазепамом при ректальном введении (*Podell, 1996*).

Последние исследования действия ректально вводимого диазепама показали, что постоянное назначение фенобарбитала значительно снижает уровень бензодиазепаина в плазме крови собак (*Wagner et al., 1998*). В результате для остановки серийных судорожных приступов собакам, получающим фенобарбитал, можно назначать более 2 мг/кг диазепама ректально более 3 раз за сутки (но интервалы между введениями должны быть больше 15 минут) без значительных побочных эффектов. Парентеральный раствор диазепама (5 мг/мл) вводят с помощью пластмассового катетера с водорастворимой смазкой. Диазепам следует хранить в стеклянных флаконах, поскольку пластмасса абсорбирует препарат.

ВЫ ДОЛЖНЫ ЗНАТЬ, КОГДА ПРЕКРАЩАТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Прекращение применения ПЭП всегда рискованное предприятие. Вопрос о прекращении лечения фенобарбиталом возникает в том случае, если у собаки нет судорожных приступов в течение 1 года и более. Собакам определенных пород с подозрением на наследственную эпилепсию (немецкие овчарки, сибирский хаски и кеесхунды) вообще нельзя прекращать лечение фенобарбиталом из-за высокой вероятности рецидивов судорог. Прекращение применения фенобарбитала проводят постепенно, потому что может наблюдаться синдром отмены, выраженный в судорожных приступах. Для профилактики синдрома отмены снижение дозировки на 25%

проводят каждые 2 недели, пока минимальная сывороточная концентрация не достигнет 15 мкг/мл. В этот момент отменяют фенобарбитал. Если в течение следующего года наблюдаются три и более судорожных приступов, то рекомендуется возобновить лечение.

ПОЗВОНТЕ КЛИЕНТУ ДО ТОГО, КАК ОН ПОЗВОНИТ ВАМ

Профилактика судорог лучше, чем их лечение. Очень важно поддерживать постоянные контакты с владельцем. Поскольку судороги обычно начинаются неожиданно, владелец может не зафиксировать межсудорожный интервал или не распознать изменения в типе и тяжести судорожных приступов. С владельцем следует общаться минимально каждые 3–6 месяцев. Самым ответственным периодом является 1 год после начала лечения. Достижения хорошего контроля судорог у собаки с идиопатической эпилепсией за этот период может создать доверительные отношения ветеринарного врача с владельцем.

ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ, ЕСЛИ ВАШ ПЛАН ЛЕЧЕНИЯ ОКАЗАЛСЯ БЕЗУСПЕШНЫМ

Не всех собак с эпилепсией можно успешно лечить по приведенным выше правилам. Может понадобиться индивидуальный подход, выходящий за рамки приведенно-

го в этой краткой статье. Более того, рекомендуется ознакомиться с новейшими терапевтическими протоколами. Ветеринарный специалист зачастую может обладать особой интуицией, которая поможет улучшить качество жизни животного.

Литература

- Booth DM, Simpson G, Foster T: Effects of serum separation tubes on serum benzodiazepine and phenobarbital concentrations in clinically normal and epileptic dogs. *Am J Vet Res* 57:1299, 1996.
- Dayrell-Hart B, Steinberg SA, Van Winkle TJ, et al: Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc* 199:1060, 1991.
- Podell M: The use of diazepam per rectum at home for the acute management of cluster seizures in dogs. *J Vet Intern Med* 8:68, 1995.
- Podell M: Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26:779, 1996.
- Podell M, Fenner WR: Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 7:318, 1993.
- Podell M, Fenner WR, Powers JD: Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc* 206:1721, 1995.
- Theodore WH, Porter RJ: *Epilepsy: 100 Elementary Principles*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
- Wagner SO, Sams R, Podell M: Chronic phenobarbital therapy reduces plasma benzodiazepine concentrations after intravenous and rectal administration of diazepam in the dog. *J Vet Pharmacol Therap* 21:335, 1998.

Судорожный синдром у кошек

Линда Г. Шелл

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Виды судорог

Судорогами называются эпизоды патологической волновой активности головного мозга, которые часто вызывают потерю или изменения сознания. Симптомы заключаются в сжатии челюстей, непроизвольных движениях конечностей и мышц, слюнотечении, мочеиспускании, дефекации и расширении зрачков. Эти явления продолжаются от секунд до 1–2 минут. Эти судороги классифицируются как большие эпилептические припадки (*grand mal*). Парциальные двигательные судороги проявляются в непроизвольных движениях только одной стороны тела, они обычно связаны со структурными нарушениями на противоположной стороне головного мозга (травма, инфекция, новообразования). Парциальные судороги могут стать большими (генерализованными), когда движения начинаются с левых конечностей и распространяются на все конечности.

Послесудорожные симптомы

После судорог кошка может выглядеть нормально, но у нее могут появиться и атаксия, неадекватность в поведении, агрессия и другие поведенческие изменения. После-

припадные изменения продолжаются от нескольких минут до нескольких часов, но после нескольких серий тяжелых больших судорожных припадков могут присутствовать и значительно большее время.

Эпилепсия

Судороги являются одним эпизодом патологической волновой активности головного мозга, а эпилепсия представляет собой судорожную активность, которая повторяется спустя недели и месяцы после приступов, а иногда и через несколько дней. Во многих случаях эпилепсии у животного между приступами сохраняется нормальное сознание и походка. Эпилепсия разделяется на два типа: первичная и вторичная.

Первичная эпилепсия

Первичной эпилепсией называются рецидивирующие судорожные приступы, которые не связаны с каким-либо заболеванием. Предполагается, что они развиваются на физиологической и биохимической генетической основе. Смысловое ударение следует сделать на слове «предполагается», потому что диагноз первичной эпилепсии невозможно подтвердить без анализа генеалогического

древа и исключения вторичной эпилепсии у членов этого древа, у которых наблюдаются рецидивирующие судороги. Таким образом, поставить диагноз первичной эпилепсии очень трудно, обычно мы следуем путем исключения всех возможных причин рецидивирующих судорог. У собак первичная эпилепсия обычно развивается в возрасте 1–4 лет. Тот же возрастной интервал можно отнести и к кошкам. Но было обследовано слишком мало кошек с первичной эпилепсией, чтобы быть полностью уверенными в этом заключении.

В основном первичная эпилепсия должна вызывать генерализованную судорожную активность, между приступами результаты неврологической оценки могут быть нормальными. У всех дополнительных тестов в основном нормальные результаты с незначительными отклонениями, включая обычные лабораторные анализы, анализ спинномозговой жидкости и специализированную визуализацию (компьютерная томография – КТ и магнитный резонанс – МР). По своему опыту автор может заключить, что первичная эпилепсия редко встречается среди кошек в США, чаще она наблюдается в Европе (Schwartz-Porsche and Kaiser, 1989).

Вторичная эпилепсия

Вторичной эпилепсией называются судорожные приступы, которые вызваны структурными нарушениями головного мозга, такими как травмы, новообразования, гипоксия, инфекция или ишемия. Парциальные судороги или парциальные судороги со вторичной генерализацией чаще встречаются при вторичной эпилепсии. По своему опыту автор свидетельствует, что среди кошек больше распространена вторичная эпилепсия, чем первичная.

Для лечения обоих типов рецидивирующих судорожных приступов или эпилепсии используют противосудорожные препараты. Однако при вторичной эпилепсии, если возможно, следует лечить и основную причину. Примером является врожденная гидроцефалия, при которой контроль судорог повышают путем снижения образования спинномозговой жидкости при помощи кортикостероидов.

ПРИЧИНЫ СУДОРОГ

Различные причины судорог автор объединяет следующей аббревиатурой: ДПМНПВИТТСП, в которую включены следующие заболевания: дегенеративные, патологические, метаболические, неопластические, пищевые, воспалительные, идиопатические, травматические, токсические, сосудистые и паразитарные. В таблице 1 приведены основные причины судорог у кошек (Shell, 1991).

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Минимальная база данных

Если предполагается или зафиксирован судорожный приступ, то необходимо собрать минимальную базу данных, состоящую из общего и биохимического анализа сыворотки крови, анализа мочи и тестирования на вирусы иммунодефицита и лейкоза кошек. Кошек среднего (более 5 лет) и старого возраста следует проверить на гипертиреоз. Для проведения этих тестов есть две причины. Во-первых, большинство судорог у кошек происходят из-за приобретенных заболеваний, есть небольшой шанс,

Таблица 1. Возможные причины судорог у кошек

Патологические	Врожденная гидроцефалия, лиссэнцефалия, лизосомальная болезнь накопления
Метаболические	Гепатозэнцефалопатия, уремия, гипогликемия, гипокальциемия, полицитемия
Неопластические	Первичные опухоли головного мозга, метастатические опухоли головного мозга
Пищевые	Дефицит тиамина
Воспалительные	Вирус инфекционного перитонита кошек, вирус иммунодефицита кошек, системные грибковые инфекции, токсоплазмоз, бактериальные инфекции, вирус псевдобешенства, вирус бешенства, полиэнцефаломиелит
Идиопатические	Синдром гиперестезии кошек, первичная эпилепсия
Травматические	Травма головы
Токсические	Отравления свинцом, фосфоорганическими соединениями, этиленгликолем и другими веществами
Сосудистые	Ишемическая энцефалопатия
Паразитарные	Аберрантная миграция личинок <i>Cuterebra</i> или взрослых особей <i>Dirofilaria immitis</i>

Приведено из Shell LG: Seizures in cats, Proc Sheba Feline Med Symposium 1991.

что заболевание отразится на изменениях в результатах обычного анализа крови, который является мало инвазивным и недорогостоящим, чем спинальная пункция или КТ и МР. Примером могут быть кошки с судорогами вследствие полицитемии или эритроцитоза. Во-вторых, нужно быть уверенными, что у кошки нет никаких сопутствующих заболеваний, которые могут ограничить неврологическую диагностику. Примером может служить старая кошка без каких-либо клинических симптомов почечной недостаточности, но по результатам анализов у нее можно поставить диагноз явной хронической почечной недостаточности. Если владелец не желает проводить неврологическую оценку животного, можно предположить, что причиной судорог является почечная недостаточность. Другим примером может стать кошка, у которой результаты вирусологического исследования на лейкоз кошек оказались положительными. Пока не будет определено, временная это инфекция или персистирующая, не имеет смысла назначать противосудорожные препараты, если, конечно же, приступы не стали слишком частыми.

Неврологическая база данных

Следует провести неврологическую оценку. Если кошка между приступами чувствует себя нормально и результаты анализов у нее в норме, следует предполагать внутричерепное заболевание. Требуется проведение других тестов – анализа спинномозговой жидкости, КТ и МР.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Прекращение судорожного приступа

При судорогах назначают диазепам в дозе 0,5–1 мг/кг внутривенно, если в анамнезе нет данных о лечении инсулином (в последнем случае предпочтительнее введение глюкозы) или отравление хлорпирифосом. Диазепам может еще больше усилить токсическое действие фосфоорганических соединений при отравлении хлорпирифосом (Jaggy and Oliver, 1990).

В идеале следует изучить гемограмму и биохимический анализ сыворотки крови на те нарушения, которые

могут вызвать судороги, особенно при первом судорожном приступе. Если в критической ситуации невозможно провести полное лабораторное обследование, следует оценить уровень глюкозы в крови, потому что иногда гипогликемия может индуцировать судороги, которые нужно лечить сразу. Продолжительная судорожная активность также истощает запасы глюкозы в организме, что приводит к гипогликемии. При зафиксированной или предполагаемой гипогликемии следует назначать 1–2 мл/кг 50%-ного раствора декстрозы внутривенно. Поскольку этот раствор является сильно гипертоническим и может раздражать эндотелиальные клетки периферических сосудов, его разводят стерильной водой и вводят в центральную вену. Можно также местно на слизистую оболочку нанести сироп Каро или мед.

Прекращение множественных судорожных приступов

Поскольку у кошек диазепам выводится медленнее, чем у собак, то достаточно его однократного введения. При необходимости, его назначают 3 раза в час, однако может наблюдаться угнетение дыхательной деятельности. При назначении более 4 раз за 8 часов автор рекомендует начинать поддержку фенobarбиталом для профилактики дальнейшей судорожной активности. Фенobarбитал (2 мг/кг) рекомендуется назначать внутривенно и внутримышечно каждые 6–8 часов, если кошка не может проглотить таблетку или сироп.

ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Ведение записей

В большинстве случаев один судорожный приступ не предполагает лечения противосудорожными препаратами. Однако владелец должен записывать даты, описание и продолжительность всех судорожных приступов. О последующих приступах следует сообщать ветеринарному врачу, а владелец должен знать, что может потребоваться повторная физическая и неврологическая оценка, а также лабораторные исследования.

Когда начинать поддерживающее лечение противосудорожными препаратами

Как правило, противосудорожные препараты рекомендуют, если у кошки было три или четыре судорожных приступа за год. Если у кошки в любой момент можно ждать судорожный приступ без видимых причин, то следует рассмотреть возможность назначения противосудорожных препаратов. Перед долгосрочным назначением противосудорожных препаратов следует сделать гемограмму и биохимический анализ сыворотки крови. Также нужно исключить внечерепные нарушения, такие как портосистемные шунты, аритмия и метаболические нарушения (гипогликемия, дисбаланс электролитов, полицитемия), потому что вряд ли противосудорожные препараты будут снимать клинические симптомы, вызванные этими заболеваниями.

Фенобарбитал

У фенобарбитала, предпочитаемого автором препарата, период полувыведения в организме кошек составляет 34–43 часа. Рекомендуемая доза составляет 1–2 мг/кг перорально каждые 12 часов. Хотя обычно у кошек не

определяют минимальную терапевтическую концентрацию фенобарбитала в сыворотке, желательная концентрация должна составлять 10–30 мкг/мл (*Dyer and Shell, 1993*). Некоторые ветеринарные врачи рекомендуют проверять сывороточный уровень фенобарбитала каждые 2 недели после начала лечения, чтобы быть уверенными, что она находится на терапевтическом уровне. Автор оценивает сывороточный уровень фенобарбитала ежегодно или при неадекватном контроле судорог. У фенобарбитала распространенными побочными эффектами являются атаксия, сонливость, усиление жажды и аппетита и мочеотделение. Гипоплазия костного мозга и иммуно-обусловленные реакции встречаются редко.

Диазепам

Для кошек диазепам является эффективным противосудорожным препаратом, поскольку в отличие от собак у них не развивается привыкание к противосудорожному действию диазепама. В неопубликованных исследованиях было предположено, что период полувыведения у диазепама составляет 15–20 часов (*Dyer and Shell, 1993*). Рекомендуемая доза составляет 0,25–0,5 мг/кг перорально каждые 8–12 часов. Однако было отмечено гепатотоксическое действие, его клинические симптомы появились на 5–11-й день после начала перорального приема диазепама в рекомендуемой дозировке (*Center et al., 1996*). Следовательно, перед назначением диазепама рекомендуется провести полный биохимический скрининг. При рвоте, сонливости, снижении аппетита и атаксии применение диазепама прекращают и оценивают биохимический профиль сыворотки.

Другие противосудорожные препараты

Автор редко использует для кошек примидон, поскольку фенобарбитал или диазепам обычно работают хорошо. В одном исследовании здоровым кошкам 3 месяца давали примидон в дозе 40 мг/кг, которую делили на три дневных приема. У них не было отмечено никаких гематологических, биохимических и электроэнцефалографических изменений (*Sawchuck et al., 1985*). Его период полувыведения составил 7 часов. Для определенности нужны более подробные клинические исследования. Примидон рекомендуют в качестве возможной терапии при синдроме гиперестезии кошек.

Автор использовал бромид (30 мг/кг п/о) для лечения нескольких кошек, которым фенобарбитал не помогал или у них развивалась интоксикация. В последнем исследовании было отмечено, что у здоровых кошек постоянного уровня бромида можно достичь через 7–8 недель, а средний период его полувыведения составил 1,5 недели (*Boothe et al., 1996*). Вероятно, доза для собак (20–40 мг/кг в день п/о) подходит и кошкам, но нужны более обширные исследования, потому что мы заключили, что у кошек не развивается побочных эффектов при назначении бромида.

Фенитоин не используется для кошек в качестве противосудорожного препарата, поскольку из-за продолжительного периода полувыведения (41,5 часа) этого препарата очень вероятно развитие интоксикации, симптомами которой у кошек являются седация, атаксия и снижение аппетита.

АДЕКВАТНЫЙ И НЕАДЕКВАТНЫЙ КОНТРОЛЬ

Адекватный контроль

Если владелец ведет записи или дневник судорожных приступов, то сможет очень легко определить, работают противосудорожные препараты или нет. Если приступы становятся реже и/или легче, это значит, что противосудорожные препараты работают. В идеале количество судорожных приступов в год не должно превышать 3–4 случаев, но в тяжелых случаях приемлемым считается 1 судорожный приступ в месяц.

Неадекватный контроль

Если судороги не удается контролировать в течение 1 месяца применения фенобарбитала или диазепама, необходимо определить уровень препарата в крови. В случае его соответствия нижнему пределу терапевтических значений в течение 1 месяца дозу следует увеличить на четверть или наполовину. Если и при этом не удастся добиться контролирования судорог, то делают другие тесты (которые не выполнялись ранее), чтобы исключить активные или прогрессирующие болезненные процессы. Если этого сделать невозможно, то дозу вновь повышают и через 2 недели вновь определяют уровень препарата в сыворотке. В случае его соответствия максимальному пределу или его превышения рассматривают возможность замены противосудорожного препарата (например, на бромид) и/или ищут прогрессирующее заболевание головного мозга. Когда активные заболевания головного мозга и метаболические нарушения уже устранены или владелец не желает проводить дополнительные тесты, альтернативой будет только повышение дозы противосудорожного препарата, переход к другому препарату или начало нетрадиционного лечения (например, акупунктуры, натуральной диеты или добавки таурина).

ОТМЕНА ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Если у кошки не было судорожных приступов год и больше, можно попробовать *медленно* отменить проти-

восудорожные препараты. Основным правилом является снижение дозы на 1/8 каждые 2 недели, что затруднительно при использовании таблетированных форм. Поэтому лучше использовать эликсир или капсулы с препаратом в необходимой дозе, выполненные на заказ в аптеке. Если отменять противосудорожные препараты слишком быстро, то может развиваться синдром отмены (судороги), который может являться результатом не эпилепсии, а привыкания к этим препаратам. Если у кошки начались приступы в период отмены препаратов или после него, то ей опять назначают поддерживающее лечение. Не для всех собак и кошек можно отменять противосудорожные препараты.

Литература

- Boothe D, Nguyen J, Legrange S: Disposition of bromide in cats following oral administration of the potassium salt. *Proceedings of the 14th ACVIM Forum*, 1996. p 757. *An abstract concerning the pharmacokinetics of bromide in cats.*
- Center SA, Elston TH, Rowland PH, et al: Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* 209:618, 1996. *Case reports describing the clinical signs, hematologic changes, and liver histopathologic changes associated with diazepam-induced liver failure.*
- Dyer KR, Shell LG: Anticonvulsant therapy: A practical guide to medical management of epilepsy in pets. *Vet Med* 88:647, 1993. *A review of the anticonvulsants used in cats and dogs, with emphasis on phenobarbital and bromide.*
- Jaggy A, Oliver JE: Chlorpyrifos toxicosis in two cats. *J Vet Intern Med* 4:135, 1990. *Case report describing the clinical signs and treatment of chlorpyrifos toxicosis.*
- Sawchuk SA, Parker AJ, Neff-Davis C, et al: Primidone in the cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:647, 1985. *A study of the hematologic, biochemical, and histopathologic changes in normal cats administered primidone for 3 months.*
- Schwartz-Porsche D, Kaiser E: Feline epilepsy. *Prob Vet Med* 1:628, 1989. *A review of seizures, epilepsy, and treatment in cats.*
- Shell LG: Seizures in cats. *Proc Sheba Feline Med Symposium* 1991, P25. *A review of the causes of seizures in cats.*
- Shell LG: Understanding the fundamentals of seizures. *Vet Med* 88:622, 1993. *A review of how seizures are generated, seizure types, and types of epilepsy.*

Заболевания вестибулярного аппарата у собак и кошек

Родни С. Багли

Заболевания вестибулярного аппарата приводят к некоторым наиболее драматичным проявлениям из наблюдаемых в клинической неврологии. Вестибулярный аппарат отвечает за ориентацию животного в зависимости от силы тяжести. Следовательно, вестибулярная дисфункция отражается в неправильном положении тела, включая голову, конечности и глаза. Результатом являются падения, дискоординация, наклон головы, нистагм и

атаксия. В этой статье дан обзор наиболее распространенных заболеваний, поражающих вестибулярный аппарат у собак и кошек.

АНАТОМИЯ

Анатомическое строение вестибулярного аппарата описано в различных учебниках (*deLahunta, 1983*). Упрощенно, вестибулярный аппарат состоит из рецепторных ор-

ганов внутри уха, которые регистрируют статическое положение и движение головы относительно поверхности земли (гравитацию). Для определения статического положения вестибулярные рецепторы регистрируют движение мелких кристаллов (статоconi) во внутреннем ухе под действием силы тяжести. Статоконии находятся внутри студенистой отолитовой мембраны. В эту студенистую мембрану выступают реснички вестибулярных рецепторных клеток. Сила, действующая на эти статоконии, приводит к сгибанию ресничек, что обеспечивает центральную часть вестибулярного аппарата информацией о положении тела.

При движениях головы движение жидкости (эндолимфы) в мелких трубчатых структурах (полукружных каналах) приводит к движению ресничек на дополнительных рецепторных клетках внутри равновесных гребешков. Это движение ресничек возбуждает рецепторные клетки, которые передают эту информацию через преддверный нерв в центральные части вестибулярного аппарата. Таким образом, вестибулярные рецепторы собирают информацию о движениях головы в пространстве.

Нервные волокна, выходящие из этих периферических рецепторов, образуют относительно короткий преддверный нерв. Нервные волокна заканчиваются в преддверном ядре или внутри части мозжечка (шатрового ядра мозжечка), связанного с вестибулярными функциями, благодаря чему следует искать анатомические причины у заболеваний мозжечка, связанных с симптомами нарушения равновесия.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕСТИБУЛЯРНОГО АППАРАТА

Клинические симптомы вестибулярной дисфункции отражаются в нарушении ориентации головы, конечностей и глаз. Распространены наклон головы, нистагм и атаксия независимо от того, затрагивает ли заболевание периферические рецепторы (заболевание периферической части вестибулярного аппарата) или центральные ядра, мозжечок или центральные проводящие пути (заболевание центральной части вестибулярного аппарата). Голова обычно наклонена в сторону нарушения. Однако при нарушении в нижней ножке мозжечка голова будет наклонена в обратную сторону. Локализации нарушения часто способствует ипсилатеральный полупарез, который будет соответствовать стороне нарушения.

Нистагм (характерные быстрые и медленные движения глаз) часто связан с вестибулярной дисфункцией. Нистагм может быть нормальным (зрительно-вестибулярная реакция) при повороте головы из стороны в сторону. Быстрая фаза движения глаза будет показывать направление движения головы. Эти медленное скольжение и быстрый возврат глаза при движении головы из стороны в сторону считаются нормальными. У животных с двусторонним поражением вестибулярного аппарата зрительно-вестибулярная реакция будет отсутствовать. При дисфункции вестибулярного аппарата глаза имеют тенденцию спонтанно скользить в направлении нарушения (медленная фаза), и благодаря механизму возврата в стволе головного мозга глаза быстро возвращаются в первоначальное положение (быстрая фаза).

Патологический нистагм может появляться спонтанно (в положении покоя) или при изменении положения

головы (нистагм положения). В последнем случае нистагм появляется только когда ветеринарный врач силой поворачивает голову в необычное положение. Легче всего получить нистагм положения, если уложить животное на спину. Направление нистагма определяют относительно горизонтальной оси, проходящей через разрез глаз. При горизонтальном нистагме движения глаз происходят по этой оси, при вертикальном – по перпендикулярной оси. При вращательном нистагме глаза движутся вокруг оси по или против часовой стрелки.

Направление нистагма определяют по направлению движения глаза в быстрой фазе. Это может мешать определению нарушения, потому что оно может находиться в направлении движения глаза в медленной фазе. При периферическом вестибулярном синдроме быстрая фаза направлена в противоположную сторону от нарушения. При центральных нарушениях направление медленной фазы относительно стороны нарушения может варьироваться.

Вестибулярный аппарат участвует в движении конечностей, что легко определить при вытягивании ипсилатеральных конечностей. При отсутствии вестибулярной реакции возможна атаксия или падение. Животное предпочитает лежать на том боку, где находится нарушение. Ипсилатеральная конечность обычно обладает сниженным тонусом мышц-разгибателей, а противоположная конечность, наоборот, повышенным тонусом разгибателей. Животное может ходить по кругу, обычно в сторону нарушения. Центральные проводящие пути вестибулярного аппарата обычно включают восходящие и нисходящие двигательные и сенсорные проводящие пути к конечностям. Следовательно, часто встречается парез. Поскольку влияние вестибулярного аппарата на конечности будет ипсилатеральным, нарушения в стволе головного мозга будут поражать конечности той же стороны, где возникло нарушение.

Нормальный вестибулярный контроль также важен для поддержания глаз в нормальном положении внутри глазницы. Из вестибулярного аппарата через медиальный продольный пучок информация проходит в III, IV и VI черепные нервы. Если вестибулярный ввод нарушен, то при повороте головы в аберрантное положение может наблюдаться патологическое положение глаз (страбизм). Легче всего это наблюдать при вытягивании головы животного в дорсальном положении. При взгляде сверху вентральный и вентролатеральный страбизм можно увидеть на глазе с пораженной стороны. Дорсальная часть склеры этого глаза более нарушена, чем на здоровом глазе.

Рвота и тошнота часто встречается у людей с заболеванием вестибулярного аппарата и, как правило, связана с периферическими нарушениями вестибулярного аппарата. У животных с вестибулярной дисфункцией также бывает рвота, особенно при остром заболевании вестибулярного аппарата. Тошноту трудно выявить у животных, но она может выражаться в анорексии, которую часто наблюдают при острых заболеваниях вестибулярной системы.

НЕЙРОАНАТОМИЧЕСКАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Для выбора диагностических тестов нужна дифференциация вестибулярных синдромов на центральный — внут-

Таблица 1. Дифференциация периферического и центрального вестибулярного синдрома

Клинический симптом	Центральный	Периферический
Нистагм		
Спонтанный	Горизонтальный Вращательный Вертикальный	Горизонтальный Вращательный
Положения	Изменяющийся	Постоянный
Наклон головы	Присутствует	Присутствует
Поражение черепных нервов	В любых, кроме VII	VII
Синдром Горнера	+ / –	+ / –
Проприоцептивные нарушения сознания	Присутствуют	Отсутствуют

ри ствола головного мозга и периферический – VIII черепной нерв и его рецепторы (таблица 1). С центральным вестибулярным синдромом связаны определенные клинические симптомы. Их отсутствие, однако, не позволяет исключить этот синдром. Наклон головы, горизонтальный и вращательный нистагм и атаксия могут наблюдаться как при центральном, так и при периферическом вестибулярном синдроме. Позиционный вертикальный нистагм и парез конечностей чаще всего свидетельствуют о центральном вестибулярном синдроме. При одностороннем центральном вестибулярном синдроме полупарез наблюдается ипсилатерально к нарушению. Иногда полупарез присутствует на стороне, противоположной направлению наклона головы (парадоксальный вестибулярный синдром). В этой ситуации нарушение будет на ипсилатеральной стороне полупареза.

У собак с билатеральным периферическими вестибулярными синдромами при движении головы невозможно вызвать никаких зрительно-вестибулярных реакций. У этих животных обычно широкий постав конечностей. Голову они держат низко к земле и могут заметно двигать ею из стороны в сторону.

После локализации нарушения следует сформулировать правильный дифференциальный диагноз. К сожалению, все внутричерепные нарушения приводят к симптомам, не отличимым от периферического вестибулярного синдрома. И, наоборот, животные с острой и тяжелой вестибулярной дисфункцией могут быть настолько слабы, что невозможно провести никакую неврологическую оценку. Из-за этих нюансов, если ветеринарный врач не уверен в локализации нарушений, обследование на предмет периферического и центрального вестибулярного синдрома должно вестись параллельно.

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ

У собак и кошек наблюдается идиопатический периферический вестибулярный синдром (*Schunk, 1990*). Чаще всего болеют старые собаки (гериатрический вестибулярный синдром) и кошки молодого и среднего возраста. В северо-восточных областях кошки часто болеют в конце лета. Никаких причин выявлено не было. Причиной заболевания кошек в юго-восточных областях считается то, что кошки поедают хвосты у синехвостых ящериц.

Клиническими симптомами острого периферического вестибулярного синдрома являются нистагм (горизонтальный и вращательный), наклон головы (в сторону нарушения), качающаяся походка и падения. Никаких других неврологических симптомов не наблюдается. Вначале клинические симптомы очень тяжелые. При синдроме Горнера и парезе лицевых нервов следует рассмотреть и другие пункты дифференциального диагноза. Дифференциальный диагноз периферического вестибулярного синдрома включает отит внутреннего уха (собаки и кошки), полипы среднего уха (кошки), неоплазия (плоскоклеточная карцинома у кошек в среднем возрасте). Нужно провести отоскопию, рентгенографию барабанного пузыря и другие современные исследования – компьютерную томографию (КТ) и магнитный резонанс (МР).

Клинические симптомы идиопатического вестибулярного синдрома быстро проходят в течение 1–2 недель. Нистагм исчезает первым (в течение первых дней). Улучшения в положении тела и походке наблюдаются за 5–7 дней, но легкий наклон головы может персистировать. Несмотря на то, что у большинства животных наступает полная компенсация, у некоторых может наблюдаться временная атаксия, особенно после прыжков вверх. Никакого лечения нет, и возможны рецидивы.

Средний/внутренний отит является распространенной причиной вестибулярной дисфункции. Чаще всего он развивается в результате бактериальной инфекции, которая распространяется как из наружного слухового прохода, так и из глотки через слуховую трубу. Реже инфекция распространяется гематогенным путем. Инородные тела, такие как ости травы, могут predispose к тяжелой инфекции.

Клинические симптомы могут отражать первичную вестибулярную или слуховую дисфункцию и поражение наружного уха. Часто присутствуют болезненность в области наружной ушной раковины и боль при открывании пасти. Предполагается, что у более половины животных со средним/внутренним отитом одновременно будет присутствовать и поражение лицевых нервов. Для обследования барабанной перепонки используют отоскопию. Это трудная процедура для животных с тяжелым наружным отитом. При заболевании среднего уха барабанная перепонка меняет цвет, становится гиперемизированной, непрозрачной и выпячивается наружу. За перепонкой видна прозрачная или желтая жидкость. Для подтверждения диагноза также используют рентгеновские снимки барабанного пузыря и другие современные методы визуализации (рис. 1). Точный диагноз ставят по результатам бактериального посева, взятого через мiringотомия или при хирургическом обследовании.

Опухоли уха чаще всего встречаются у старых животных. Наиболее распространены плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. У кошек встречается воспалительный полип. При отоскопии можно увидеть опухоли, распространяющиеся за барабанную перепонку (рис. 2). Для визуализации среднего и внутреннего уха требуются рентгеновские снимки черепа и другие методы. Однако аномалии, наблюдаемые на этих снимках, не всегда соответствуют неоплазии, поэтому для уточнения диагноза нужны исследования тканей, взятых при хирургическом обследовании. Разрушение (лизис) кости барабанного пузыря чаще всего связано с неоплазией, а не с воспале-

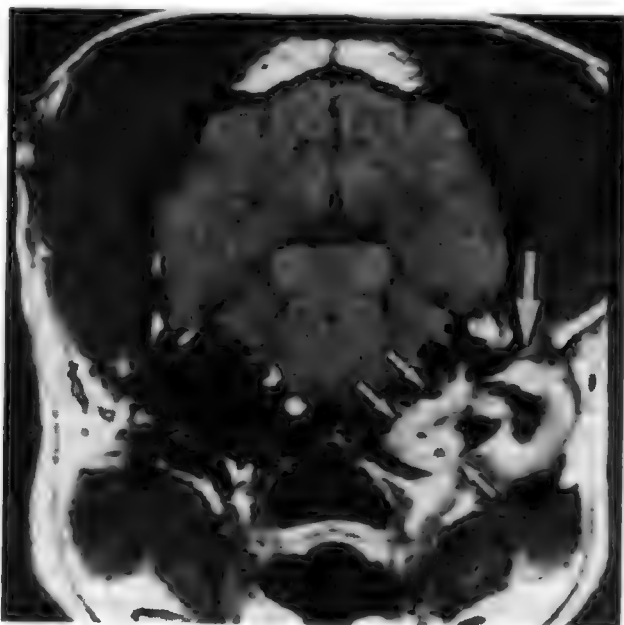


Рис. 1. Контрастный Т-магнитно-резонансный скан черепа собаки с наружным отитом в поперечном разрезе. Отмечено контрастно усиленное нарушение в правом барабанном пузыре (маленькие стрелки). Также выделен и наружный слуховой проход (большая стрелка). Гистологический диагноз – хроническая инфекция из-за миграции инородного тела (ость травы)

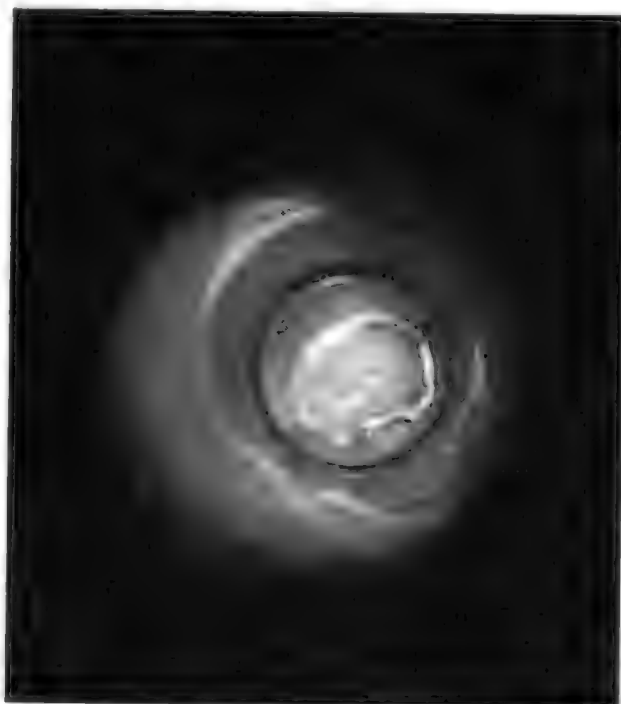


Рис. 2. Отоскопическое исследование наружного слухового прохода собаки с наклоном головы. Можно видеть прозрачную жидкость, покрывающую образование. Гистологический диагноз – воспалительный полип

нием. Лечение является хирургическая резекция/уменьшение тела опухоли, лучевая и химиотерапия.

Врожденный периферический вестибулярный синдром встречается у немецких овчарок, доберманов, английских кокер спаниелей, сиамских и бурмезских кошек. Если периферический вестибулярный синдром чаще всего бывает идиопатическим состоянием, то врожденный периферический вестибулярный синдром у молодых доберманов связан с лимфоцитарным лабиринтитом (Forbes and Cook, 1991). Билатеральный врожденный периферический вестибулярный синдром встречается у биглей и акит. Клиническими симптомами являются атаксия, наклон головы и иногда глухота. Симптомы могут персистировать всю жизнь или пройти спонтанно. Лечение не разработано.

Отравление метронидазолом может привести к появлению симптомов центрального вестибулярного синдрома у собак и кошек (Dow et al., 1989; Saxon and Magne, 1993). Обычно это происходит при назначении высоких доз этого препарата. Поскольку метронидазол выводится через печень, то при определенной дисфункции печени в сыворотке животных может присутствовать токсический уровень этого препарата. Первым клиническим симптомом будет атаксия, прогрессирующая до нистагма и более тяжелой вестибулярного нарушения. Клинические симптомы чаще всего отражают центральную вестибулярную дисфункцию, а нарушения находят в стволе головного мозга у собак. Если измерить сывороточную концентрацию метронидазола сразу после появления клинических симптомов, то она будет на токсическом уровне. Если допустить промедление в определении сывороточной концентрации метронидазола, то вскоре она восстановится до нормы, но клинические симптомы останутся.

Для отравлений метронидазолом нет специфического лечения. Основной мерой является прекращение применения препарата. При тяжелых начальных клинических симптомах некоторые собаки могут погибнуть. Другие выздоравливают полностью за 1–2 недели.

Аминогликозиды, назначаемые системно или местно, могут вызвать вестибулярные симптомы и глухоту. Стрептомицин и гентамицин не оказывают выраженного действия на вестибулярные рецепторы, однако неомидин, канамицин и амикацин повреждают главным образом слуховые рецепторы. Раствор хлоргексидина, который используют для очищения наружного слухового прохода, также может привести к вестибулярным нарушениям.

Кроме того, вестибулярный нерв могут поражать и другие идиопатические и воспалительные невропатии. Эти заболевания недостаточно изучены, поэтому очень трудно составить дифференциальный диагноз. Подобная ситуация существует и в случае некоторых метаболических нарушений, таких как гипотиреоз и вестибулярная невропатия. Установить причину и следствие этих заболеваний не всегда возможно.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЕСТИБУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ

Опухоли во инфратенториальном пространстве, такие как менигиома, и опухоли сосудистого сплетения могут вызывать вестибулярные симптомы из-за инфильтрации или компрессии вестибулярного нерва (рис. 3). Менингиомы могут образовывать образования плоской формы. Опухоли сосудистого сплетения разрастаются вокруг четвертого желудочка, часто на уровне латеральных апертур. Диагностику внутричерепных новообразований проводят при помощи современных методов

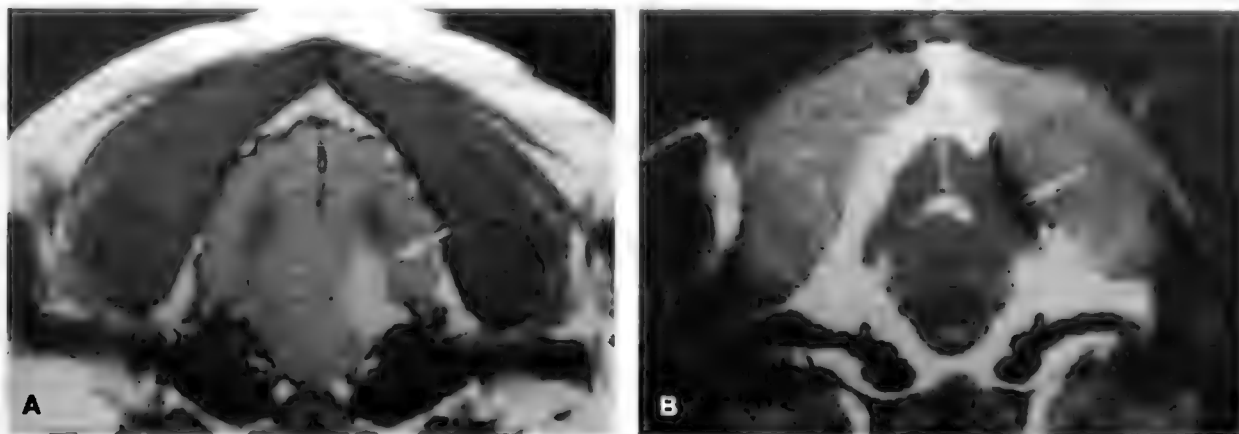


Рис. 3. Предоперационный контрастный Т-магнитно-резонансный скан (А) собаки с наклоном головы вправо. Видно образование, усиленное контрастным веществом, находящееся в правом углу между мозжечком и мостом мозга (стрелка). В. Послеоперационный контрастный КТ-скан (ЗВ) примерно на том же уровне показывает резекцию образования (стрелка). Гистологический диагноз – менингиома

визуализации. Нарушения и связанные с ними структуры головного мозга лучше всего видны при методе МР, чем при КТ, поскольку в последнем случае лучевые артефакты часто заслоняют структурные детали в этом поле. Хирургическое уменьшение или резекция опухоли является идеальным лечением, но этому часто препятствует неоперабельность опухолей и близость жизненно важных структур головного мозга. Для замедления роста опухоли можно использовать облучение, но опухоли сосудистого сплетения относительно устойчивы к облучению.

Самым распространенным дефицитом питательных веществ, который поражает центральную нервную систему, является дефицит тиамина. Он чаще наблюдается у кошек и приводит к поражению ядер зрительного и вестибулярного нервов, каудального бугра и латерального коленчатого ганглия. Первыми клиническими симптомами являются вестибулярная атаксия, прогрессирующая до судорог с вентральным изгибом шеи и расширением зрачка при полном отсутствии реакции на свет. Лечение такого дефицита является назначением тиамина, парентерально и внутривенно.

Воспалительные заболевания также могут поражать ствол головного мозга и другие отделы нервной системы. Они могут иметь инфекционную и неинфекционную этиологию. Заболеваемость инфекциями, связанными с менингитом, варьируется в зависимости от географического положения. В случае большинства (60%) синдромов менингита у домашних животных невозможно точно выявить инфекционную причину. Инфекционными агентами, вызывающими заболевания головного мозга, могут быть вирусы (чумы, парвовируса, парагриппа, герпеса, инфекционного перитонита кошек, псевдобешенства, бешенства), бактерии и риккетсии (пятнистая лихорадка Скалистых гор и *Ehrlichia*), спирохеты (болезнь Лайма, лептоспироз), грибы (бластомикоз, гистоплазмоз, криптококкоз, кокцидиомикоз, аспергиллез), простейшие (токсоплазмоз, неоспороз) и неклассифицированные организмы (протозоозы).

Специфические риккетсии, вызывающие пятнистую лихорадку Скалистых гор, поражают ствол головного мозга, и особенно вестибулярный аппарат (Greene et al., 1985).

Обычно в анамнезе присутствует системное заболевание (сопровождающееся тромбоцитопенией), возникшее за 5–10 дней до развития неврологических симптомов. При снижении лихорадки появляются неврологические симптомы. При сканировании не обнаруживают внутричерепных образований. Иногда у больных собак отмечают контрастное усиление в области сосудистого сплетения. Его следует дифференцировать от нормального контрастного усиления в этой структуре. В спинномозговой жидкости обычно содержится несколько повышенное количество ядерных клеток (меньше 50 ядерных клеток/мкл, в норме – меньше 5 ядерных клеток/мкл) и несколько повышенная концентрация белка (менее 50 мг/дл, в норме – меньше 25 мг/дл). Диагноз подтверждает повышение титра антител к микроорганизму, но эти результаты часто получают уже после прогрессирования заболевания. Прогноз зависит от тяжести клинических симптомов перед началом лечения. Собаки с выраженным угнетением вряд ли смогут выздороветь. Следовательно, собак с вестибулярным синдромом после системного заболевания, сопровождающегося лихорадкой и тромбоцитопенией, нужно лечить тетрациклином и доксициклином, а уже затем ставить точный диагноз по титрам антител.

Травмы головного мозга животные часто получают попадая под автомобиль. Функцию ствола головного мозга оценивают по функциям черепных нервов, особенно по зрительно-вестибулярным рефлексам. Иногда у собак с черепными и шейными нарушениями появляются симптомы нарушения ствола головного мозга, следовательно, все манипуляции по выявлению рефлексов нужно проводить только после оценки стабильности шейных переломов и вывихов. Отоскопия может выявить кровотечение в слуховом проходе.

Диагноз подтверждает очевидная травма. На рентгеновских снимках видны переломы черепа. Для оценки внутричерепного кровотечения и отека используют современные методы визуализации. В первые 12 часов после сильной травмы лучше использовать КТ для выявления кровотечения. Лечение основано на выявленном патофизиологическом последствии черепных травм – отеке головного мозга. Для стабилизации внутричерепного давления часто требуется хирургическая санация кровотечения.

Сосудистые заболевания, вызывающие центральный вестибулярный синдром и связанные с мозжечком, встречаются редко. Использование современных методов визуализации позволяет поставить прижизненный диагноз.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Если предполагается, что нарушение включает центральные вестибулярные структуры (передний мозг, ствол головного мозга или мозжечок), то для оценки структурной целостности мозга используют современные методы визуализации (КТ и МР). Это обследование неинвазивно, но для него требуется анестезия для всех животных, кроме коматозных. Обычные рентгеновские снимки используют при переломах черепа и заболеваниях среднего уха (барабанного пузыря), однако они не позволяют оценить паренхиму нервной системы. Если предполагается периферический вестибулярный синдром, то основным методом оценки является отоскопия животного под наркозом.

Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) необходим, главным образом, для диагностики воспалительных заболеваний. Наиболее точен для диагностики сбор СМЖ каудально к месту нарушения. Жидкость анализируют на клеточный состав, содержание белка и морфологию клеток. Несмотря на то, что анализ СМЖ часто способствует диагностике заболеваний нервной системы, он сам по себе не приводит к установлению точной этиологии. В СМЖ измеряют титры антител к специфическим инфекционным агентам, чтобы оценить внутриболоочное образование антител. Однако при нарушении гематоэнцефалического барьера антитела могут проходить в СМЖ из центральной кровеносной системы. В такой ситуации необходима корреляция титров в СМЖ и в сыворотке. Повышенное количество титров антител в СМЖ по сравнению с сывороткой крови предполагает местное образование антител в центральной нервной системе, а значит, и явную инфекцию ЦНС. Белковый электрофорез СМЖ может дать дополнительную информацию о целостности гематоэнцефалического барьера и местного образования иммуноглобулинов.

Запись слухового потенциала ствола головного мозга (СПСГМ) необходима для определения целостности слуховых проводящих путей, также она может дать информацию и о центральных проводящих путях (стволе головного мозга), связанных со слухом (Steiss et al., 1994; Fisher and Obermaier, 1994).

Для прижизненной диагностики внутричерепного заболевания часто требуется хирургическая биопсия. Ее очень трудно выполнить в инфратенториальном пространстве, потому что хирургическое выделение будет неполным, особенно что касается вентрально расположенных нарушений. Хирургическое выделение нарушений, расположенных в районе угла между мозжечком и мозгом, может усилить окклюзию вышележащих поперечных синусов. Ограниченный доступ к этим областям часто мешает полной резекции нарушения.

При поражениях слухового прохода и барабанного пузыря для биопсии, резекции нарушения и дренирования инфицированной ткани используют соответственно латеральную резекцию слухового прохода и остеотомию барабанного пузыря. Если эту процедуру выполняют для

обследования животных без вестибулярных симптомов, то в результате повреждения вестибулярных структур могут появиться наклон головы, атаксия и нистагм.

ЛЕЧЕНИЕ

Специфическое лечение можно рекомендовать только после постановки точного диагноза. Если диагностированы внутричерепные опухоли, то применяют специфическое лечение – уменьшение/резекцию опухоли и лучевую терапию. При первичных воспалительных заболеваниях, если возможно, нужно выявить этиологический микроорганизм, тогда применяют специфическое лечение, направленное на уничтожение возбудителя. При пятнистой лихорадке Скалистых гор вестибулярные симптомы устраняют при помощи тетрациклина и доксициклина. При токсоплазмозе комбинация клиндамицина и триметоприм/сульфадиазина улучшает состояние и даже устраняет клинические симптомы. Неинфекционные воспалительные заболевания ЦНС вначале хорошо поддаются лечению кортикостероидами. Для лечения гранулематозного менингоэнцефалит используют лучевую терапию.

Неспецифическими методами лечения являются защита глаз от повреждений, особенно при дефиците лицевых нервов или когда животное катается по земле или лежит на боку. Для снижения тревожности и анорексии, а иногда и для уменьшения наклона головы и нистагма используют антигистаминные препараты, такие как дифенгидрамин (1–2 мг/кг п/о или в/в каждые 12–24 часа).

Литература

- deLahunta A: In: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1983. *A review of the pertinent anatomy of the vestibular system in animals.*
- Dow SW, LeCouteur RA, Poss ML, et al: Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: Five cases (1984-1987). J Am Vet Med Assoc 3:365 1989. *Description of metronidazole toxicity in dogs.*
- Fischer A, Obermaier G: Brainstem auditory-evoked potentials and neuropathologic correlates in 26 dogs with brain tumor. J Vet Int Med 8:363, 1994. *Brain stem auditory evoked potential abnormalities in dogs with brain tumor.*
- Forbes S, Cook JR Jr: Congenital peripheral vestibular disease attributed to lymphocytic labyrinthitis in two related litters of Doberman Pinscher pups. J Am Vet Med Assoc 198:447, 1991. *A description of cause for congenital vestibular disease.*
- Greene CE, Burgdorfer W, Cavagnolo R, et al: Rocky Mountain spotted fever in dogs and its differentiation from canine ehrlichiosis. J Am Vet Med Assoc 186:465, 1985. *A description of the central nervous system effects associated with Rocky Mountain spotted fever.*
- Mansfield PD: Ototoxicity in dogs and cats. Comp Contin Ed 12:331, 1990. *A review of neurotoxic products that affect the ear.*
- Remedios AM, Fowler JD, Pharr JW: A comparison of radiographic versus surgical diagnosis of otitis media. J Am Anim Hosp Assoc 27:183, 1991. *A description of diagnostic tests for middle/inner ear disease.*
- Saxon B, Magne ML: Reversible central nervous system toxicosis associated with metronidazole therapy in three cats. Prog Vet Neuro 4:25, 1993. *Description of metronidazole toxicity in cats.*
- Schunk KL: Disease of the vestibular system. Prog Vet Neurol 1:247-254, 1990. *A general review of vestibular diseases of dogs and cats.*
- Steiss JE, Cox NR, Hathcock JT: Brain stem auditory-evoked response abnormalities in 14 dogs with confirmed central nervous system lesions. J Vet Int Med 8:293, 1994. *Brain stem auditory evoked potential abnormalities in dogs with CNS lesions.*

Глухота у собак и кошек

Ким Ноулес

Оценка собак и кошек с потерей слуха интересовала мало исследователей. Однако за последние десять лет увеличилось количество базовых и клинических исследований глухоты у животных. Частично этот интерес вылился в повышенное внимание к врожденной глухоте, что всегда заботило заводчиков и владельцев глухих животных. В последней работе были обследованы 1 031 собака породы далматин, из которых у 29,7% была диагностирована врожденная глухота по слуховому вызванному потенциалу ствола головного мозга (СВПСГМ) (*Strain et al., 1992*). Заболеваемость врожденной глухотой у собак других пород также оказалась высокой. Другой интересной областью исследований оказалась потеря слуха в старости. Многие владельцы старых животных часто спрашивают, когда потеря слуха достигнет такого предела, что животное окажется отрезанным от внешнего мира. Поэтому знание различных типов потери слуха, их причин, методов лечения и профилактики так важны для ветеринарного врача.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ СЛУХОВОГО АППАРАТА

Слуховой аппарат подразделяется на наружное, среднее и внутреннее ухо и центральные проводящие пути. Звук собирается через наружное ухо и механически передается через барабанную перепонку и цепи косточек в жидкостную систему улитки. В улитке находятся слуховые рецепторы, или кортиев орган. Он состоит из рядов внутренних чувствительных клеток, которые находятся на основной мембране. Продолжением каждой клетки является стереоцилия, которая лежит в покровной мембране — студенистой структуре, покрывающей кортиев орган. Акустические вибрации вызывают вибрацию основной мембраны; смещение основной мембраны вверх изгибает стереоцилии на кортиев орган. Это смещение приводит к механической деформации чувствительных клеток, что изменяет их электрическую проводимость и дает адекватный стимул для их активации. Активация сенсорных клеток генерирует нейронную активность в улитковом нерве. Клетки улиткового нерва лежат в спиральном ганглии. Центральные волокна из центрального ганглия входят в черепную полость через внутренний слуховой проход (сопровождавая лицевой и вестибулярный нервы). При входе в ствол мозга улитковый нерв заканчивается в улитковом ядре, которое проходит к слуховому корковому центру в височной доле.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛУХОТЫ

Нарушение слуха может произойти в любом месте слуховых путей и классифицируется по анатомическому месту нарушения. Глухоту (потерю слуха) можно разделить на два типа: кондуктивная и нейросенсорная. Кондуктивная глухота является следствием патологических изменений в наружном и среднем ухе, это приводит к дефекту в механической передаче звука в улитку. Заболевания, вызывающие окклюзию наружного слухового про-

хода, уплотнение или разрыв барабанной перепонки, повреждение цепи косточек или выпоты в среднее ухо, могут привести к кондуктивной потере слуха. Нейросенсорная глухота (ее также называют нервной глухотой) является результатом дисфункции улитки или улиткового нерва, которую вызывает дегенерация кортиева органа или улиткового нерва. Редко можно распознать нарушения слуха, являющиеся следствием нарушений улиткового ядра или восходящих слуховых путей, поскольку для разрыва центральных путей требуется обширное поражение, которое обязательно выразится в сильном неврологическом нарушении.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИЧИНЫ ПОТЕРИ СЛУХА

Кондуктивная потеря слуха

Наружное ухо

Обструкцию наружного слухового прохода может вызвать спрессованная ушная сера, наружный отит со стенозом наружного слухового прохода и неоплазия. У собак с атопией часто наблюдается персистирующий наружный отит и перфорация барабанной перепонки, что в хронических случаях может привести к распространению инфекции в полость среднего уха. Инородные тела в слуховом проходе или травма после удара головы или проникающего ранения могут вызвать экссудацию в слуховом проходе и последующую кондуктивную потерю слуха.

Среднее ухо

Средний отит с экссудацией является распространенной причиной потери слуха. Инфекция и воспаление могут достичь полости среднего уха тремя различными путями: при прямом распространении через нарушенную барабанную перепонку, через евстахиеву трубу или при гематогенной диссеминации. Экссудацию в полости среднего уха могут вызывать бактериальные, вирусные и грибковые микроорганизмы. Обструкция евстахиевой трубы после хронического воспаления или в результате опухоли может привести к экссудации в полости среднего уха. Воспалительный полип у кошек часто берет начало в среднем ухе или евстахиевой трубе, он дает серозную или гнойную воспалительную реакцию. Облучение головы и шеи может вызвать остеорадионекроз барабанного пузыря или нарушить лимфатический дренаж носоглотки, что также приведет к экссудативным процессам в полости среднего уха.

Нейросенсорная потеря слуха

Внутреннее ухо

Большинство состояний, вызывающих нейросенсорную потерю слуха, приводят к дегенерации сенсорных клеток в кортиева органа или самого улиткового нерва. Несмотря на то, что для этого существует множество причин, но генетические и врожденные нарушения, а также старческие изменения являются основными причинами потери слуха такого типа.

Врожденная/наследственная глухота дает полную потерю слуха в пораженном ухе, она может быть уни- или билатеральной. Общая заболеваемость врожденной/приобретенной глухотой не известна, но ясно, что она является распространенной, если не главной, причиной потери слуха у молодых животных. По крайней мере у 48 пород собак наблюдается врожденная/наследственная глухота (таблица 1). Самая высокая заболеваемость среди далматинов, бультерьеров и английских сеттеров. Врожденная/приобретенная глухота обычно связана с нарушением пигментации. У пораженных пород всегда есть гены черной или белой пигментации, а заболеваемость резко возрастает при преобладании белой пигментации. Наследственная глухота передается как аутосомный доминантный признак у некоторых белых кошек с голубыми глазами. Почти у всех собак и кошек с врожденной/наследственной глухотой гистопатологическим диагнозом будет кохлеосаккулярная дегенерация. Она характеризуется потерей кровоснабжения улитки (*stria vascularis*) после дегенерации чувствительных клеток кортиева органа. У далматинов и белых кошек с голубыми глазами патология наблюдается уже в трехнедельном возрасте, последующая потеря спиральных клеток ганглия происходит к первому году жизни, а у старых животных была отмечена дегенерация нейронов центральных слуховых путей. У далматинов было отмечено отсутствие или уменьшение меланоцитов *stria vascularis*, что может относиться к начальной полосчатой дегенерации.

Врожденный периферический вестибулярный синдром, связанный с глухотой как следствием дегенерации кортиева органа, был отмечен у молодых доберманов. Данный синдром был описан у собак пород английский кокер спаниель, бигль, немецкая овчарка, акита, и у симских и бурмезских кошек. Хотя при этом синдроме иногда встречается и глухота, но в большинстве случаев тесты по определению слуха не проводятся, поэтому истинная заболеваемость глухотой недостаточно изучена.

Приобретенная нейросенсорная потеря слуха как следствие дисфункции мембранозных структур внутри улитки наблюдается при гипотиреозе, инфекционном ла-

бирингите, травмах и неоплазии височной кости. Ототоксичность системных и местных аминогликозидов может привести к сильной дегенерации улитки и чувствительных клеток. Другими ототоксичными препаратами для собак и кошек являются петлевые диуретики и антисептические ушные капли. Возрастная потеря слуха и глухота у собак является дегенеративной и связана с атрофией и потерей клеток спирального ганглия в улитке. Эта потеря, возможно, является следствием дегенеративных изменений сенсорных клеток в кортиева органе.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГЛУХОТЫ

Клиническая диагностика неполной двусторонней или полной односторонней глухоты всегда вызывает трудности. При полной двусторонней глухоте животное легко пугается, а если не видит причины беспокойства, спокойно спит при сильном шуме и не просыпается. Полностью глухие животные не реагируют на звуковые сигналы различной интенсивности, их трудно дрессировать, потому что приходится подавать сигналы рукой, они пугливы и агрессивны. Единственным клиническим симптомом односторонней глухоты является плохая локализация звука.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Учитывая множество причин потери слуха, для диагностики нужно тщательно изучать анамнез. Должны быть зафиксированы возраст, в котором началось заболевание, течение болезни, история предыдущих заболеваний слухового аппарата и назначение ототоксических препаратов. При появлении симптомов в возрасте меньше 5 недель велика вероятность породной предрасположенности к врожденной и наследственной глухоте. Поскольку кондуктивная глухота хорошо поддается лечению, то первым делом нужно исключить все заболевания наружного и среднего уха. Общий осмотр должен включать не только полную отоскопию, но также тщательное обследование области головы, шеи и черепных нервов. Трясение головой, боли и выделения из слухового прохода или поражение черепных нервов (синдром Горнера, кератоконъюнктивит, наклон головы, нистагм) помогают в выборе направления для дальнейших исследований. При гнойных среднем/внутреннем отите показаны цитологические анализы, бактериальный посев и проверка чувствительности наружного и среднего уха. В случае инфекционного лабиринтита и неоплазии показана рентгенография барабанного пузыря и височной кости.

ПРОВЕРКА СЛУХА

Наиболее широко используемым электродиагностическим тестом целостности слухового анализатора является слуховой вызванный потенциал ствола головного мозга (СВПСГМ). Особенно полезен он при оценке непослушных или молодых животных, у которых поведение мешает правильной диагностике. Для этого теста не требуется сознательного участия животного, поэтому он дает объективную оценку слуха. При проведении теста нейронная реакция на звуковые стимулы фиксируется электроэнцефалографически путем усреднения сигнала. Электрическая активность, возникающая после серии щелчков вначале около одного уха, потом около другого, фиксируется электродами, установленными в области головы.

Таблица 1. Породы собак, у которых наблюдается врожденная и наследственная глухота

Акита	Джек рассел терьер
Американский стаффордшир-терьер	Кувас
Австралийская пастушья овчарка	Мальтийская болонка
Австралийская овчарка	Карликовый пинчер
Бигль	Карликовый пудель
Бордер колли	Метисы
Бостон терьер	Норвежская гончая
Боксер	Староанглийская овчарка
Бульдог	Палийон
Бультерьер	Питбультерьер
Леопардовая собака Катахулы	Пойнтер
Американский кокер спаниель	Родезийский риджбек
Колли	Ротвейлер
Далматин	Сенбернар
Такса	Шнауцер
Доберман	Шотландский терьер
Аргентинский дог	Сицилийский терьер
Английский сеттер	Шелти
Фоксхаунд	Шропшир терьер
Фокстерьер	Сибирский хаски
Немецкая овчарка	Английский спрингер спаниель
Немецкий дог	Той пудель
Большая пиренейская собака	Американский фоксхаунд
Ивиская борзая	Вест хайленд уайт терьер

Поскольку каждое ухо тестируют отдельно, то можно сразу выявить одностороннюю глухоту. Запись СВПСГМ состоит из серии четырех или семи волн с интервалом примерно в 1 мс после звукового стимула. Эти волны отражают электрическую активность в улитковом нерве и центральных проводящих путях. Поскольку любая активность кортиева органа или улиткового нерва будет выражаться в волнах, то их отсутствие говорит о полной глухоте данного уха. Путем варьирования интенсивности звуковых стимулов определяют поведенческий порог. Запись реакции на звуки различной интенсивности может дать повышенный порог, что говорит о кондуктивной или нейросенсорной потере слуха. Для исследования взаимодействия среднего уха, улитки, седьмого и восьмого черепных нервов и проводящих путей ствола головного мозга используют аудиометрический импеданс (тимпанометрия, акустический рефлекс). Эти тесты используют в комбинации с СВПСГМ и клиническими мероприятиями. Аудиометрический импеданс находится в стадии разработки, поэтому его используют далеко не во всех клиниках.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

У большинства животных с кондуктивной потерей слуха из-за среднего отита наступает улучшение или восстановление слуха после продолжительного лечения антибиотиками. Нейросенсорная глухота из-за врожденных/наследственных причин или старости необратима. Некоторое улучшение можно добиться после лечения инфекционного лабиринтита или отмены ототоксичных препаратов. Когда кондуктивная глухота не поддается медикаментозному или хирургическому лечению, можно пользоваться слуховыми аппаратами, которые усиливают звук. Слуховые аппараты также помогают в некото-

рых случаях возрастной нейросенсорной глухоты. Однако животные плохо воспринимают действующие модели слуховых аппаратов.

Для пород с высокой предрасположенностью к врожденной глухоте рекомендуют проводить СВПСГМ у племенных кобелей, сук и помета. Владельцам животных с врожденной глухотой запрещено принимать участие в программах разведения. Несмотря на то, что есть вариации, животные с билатеральной врожденной глухотой не могут быть хорошими компаньонами, потому что они пугливы, агрессивны и подвержены травмам. Животные же с унилатеральной врожденной глухотой могут быть прекрасными компаньонами.

Литература

- Delack JB: Hereditary deafness in the white cat. *Compend Contin Educ Pract Vet* 6:609, 1984. *This article reviews the genetics of coat and eye color, histologic features and pathogenesis of cochleosaccular degeneration, and the incidence of hereditary deafness in the white cat.*
- Knowles K, Blanch B, Leipold H, et al: Reduction of spiral ganglion neurons in the aging canine with hearing loss. *J Vet Med (Series A)* 36:188, 1989. *Quantification of spiral ganglion neurons in a series of dogs of different ages and hearing abilities revealed an age-associated reduction and atrophy of ganglion cells in dogs that appeared to be deaf and lacked brain stem auditory evoked responses.*
- Knowles K: Diseases of the middle and inner ear. In: Morgan RV: *Handbook of Small Animal Practice*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders (in press). *A review of the causes, pathophysiology, clinical signs, diagnosis, and treatment of diseases of the middle and inner ear.*
- Strain GB, Kearney MT, Gignac IJ, et al: Brainstem auditory-evoked potential assessment of congenital deafness in Dalmatians: Association with phenotypic markers. *J Vet Intern Med* 3:175, 1992. *A study of the relationship between deafness, assessed using the brain stem auditory evoked response, and phenotypic markers in 1,031 Dalmatians from three geographically separate areas of the United States.*

Неврологические проявления гипотиреоза у собак

АНДРЕ ДЖЕГГИ

Первичный гипотиреоз вследствие лимфоцитарного тиреоидита или идиопатической атрофии щитовидной железы является относительно распространенным эндокринным нарушением с характерными симптомами (Peterson and Ferguson, 1989). Наиболее явные клинические симптомы относятся к изменению ментального статуса и активности собаки. Очень часто при дефиците гормона щитовидной железы наблюдаются поражения кожного покрова. Недавно у собак была описана неврологическая форма гипотиреоза (Jaggy et al., 1994b). Основой данного отчета стали исследования этих собак в Университете штата Джорджия и Институте неврологии животных в Берне.

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

При первичном гипотиреозе неврологические симптомы наблюдаются главным образом у старых собак крупных пород, но никакой половой или породной предрасположенности отмечено не было. Как правило, симптомы появляются остро и не прогрессируют, однако в некоторых случаях течение болезни может быть хронически прогрессирующим.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Характерными системными признаками при гипотиреозе могут быть увеличение массы тела, сухость шерсти, гиперпигментация, непереносимость холода, анэструс и

брадикардия (*Jaggy et al., 1994b*). Однако доминируют неврологические симптомы – очаговая или генерализованная дисфункция нижних двигательных нейронов с параличом глотки и/или мегаэзофагусом, периферический вестибулярный синдром и судороги (*Jaggy et al., 1994a*).

Нейромышечные симптомы

У большинства собак появляется подавленность и возможна слабость с небольшой генерализованной мышечной атрофией, но миалгия встречается редко. Генерализованная атаксия характеризуется сжиманием пальцев, стиранием когтей и спотыканием. В некоторых случаях могут наблюдаться тетрапарез и тетраплегия с проприоцептивным позиционным дефицитом и пониженными спинальными рефлексам. Со временем могут развиваться и другие симптомы дисфункции нижних двигательных нейронов – односторонний и двусторонний паралич лицевых нервов и/или паралич гортани, но они могут быть и единственным неврологическим нарушением (*Jaggy et al., 1994a*).

Периферические вестибулярные симптомы

Наблюдаются неврологические симптомы периферического вестибулярного синдрома – наклон головы, вестибулярный страбизм, манежное движение и генерализованная атаксия. Также могут встречаться и более генерализованные формы гипотиреоза с аномальным проприоцептивным позиционированием и сниженными спинальными рефлексам.

Судороги

Генерализованные судороги (большой эпилептический припадок) обычно характеризуются потерей сознания, опистотонусом, ригидностью конечностей и тонико-клонической мышечной активностью после скребущих движений конечностей, они наблюдались у нескольких собак с гипотиреозом (*Jaggy, 1990*). Продолжительность клинических симптомов перед подтверждением диагноза составляла от нескольких месяцев до нескольких лет. Некоторых животных безуспешно лечили противосудорожными препаратами в течение нескольких месяцев. При неврологическом обследовании не было выявлено каких-то значительных отклонений (*Jaggy, 1990*).

ДИАГНОСТИКА

Наиболее распространенными клинико-патологическими нарушениями были нерегенеративная нормоцитарная и нормохромная анемия, повышение активности креатининкиназы, гиперлипидемия (гипертриглицеридемия), гиперхолестеринемия (*Jaggy et al., 1994b; Feldman and Nelson, 1996*). Эти симптомы являются показателем возможной дисфункции щитовидной железы, однако подтверждением диагноза является наличие низкого уровня T_4 перед и после стимуляции тиреостимулирующим гормоном (ТСГ) или низкого уровня T_4 и высокого уровня ТСГ.

Диагностическое тестирование нейромышечной системы должно выявить электромиографические изменения, характеризующиеся фибрилляционными потенциалами, позитивными острыми волнами и /или комплексом повторяющихся разрядов (*Jaggy and Oliver, 1994*).

Также у собак с периферическим вестибулярным синдромом будет аномальный СВПСГМ. Это проявляется в пониженных амплитудах и увеличенных латентных периодах, что предполагает нарушение периферической акустической перцепции. Отдельные электромиографические изменения наблюдаются не только у собак с периферическим вестибулярным синдромом и сопутствующей дисфункцией нижних двигательных нейронов, но также в случае только вестибулярного дефицита. Следовательно, вестибулярные симптомы могут быть единственным проявлением основной генерализованной полиневропатии. Точный патогенез развивающегося паралича вестибулярного и лицевых нервов пока не известен, но такие невропатии, вероятно, являются результатом компрессии нервов слизистыми отложениями при их прохождении через слуховое отверстие височной кости.

По нашему опыту, гистологические изменения в мышцах являются главным образом дегенеративными и характеризуются атрофией мышечных волокон II типа и агрегацией и аккумуляцией некоторых веществ в мышечных волокнах I типа (*Braund, 1986*). Дополнительными гистопатологическими данными при изучении действия препаратов может быть сегментарная демиелинизация/ремиелинизация, а биопсия щитовидной железы выявляет лимфоцитарный тиреоидит (*Jaggy et al., 1994b*).

ЛЕЧЕНИЕ

При подтвержденном гипотиреозе показано назначение тироксина (левотироксин в дозе 0,02 мг/кг перорально каждые 12 часов). Подтверждение диагноза зависит от анамнеза, неврологических симптомов, клиникопатологических результатов, включая низкий уровень T_4 после стимуляции ТСГ, и характерных электродиагностических результатов. Успешное лечение основано на адекватной реакции на тироксин. Начальную дозу левотироксина можно изменять в случае сопутствующих заболеваний, при которых изменения в метаболических клеточных функциях, вызванные гормоном щитовидной железы, могут иметь разрушающий эффект. Затем в течение 3–4 недель дозу повышают. Сывороточный уровень T_4 нужно поддерживать равным 2,5 мкг/дл. Применение тироксина продолжают по крайней мере 1 месяц, а затем оценивают эффективность лечения. При соответствующем лечении все неврологические симптомы и клиникопатологические аномалии будут обратимы. Первыми симптомами улучшения через несколько дней после начала лечения будет возвращение ментальной alertности, мышечного тонуса и активности. Для преодоления неврологического дефицита нужно больше времени – по крайней мере несколько месяцев.

В тяжелых случаях спинального нейромышечного вовлечения и явного паралича гортани показано хирургическое лечение (*Gaber et al., 1985*). Описаны различные хирургические методы, включая аритенидэктомия и удаление голосовых связок, аритеноидную латерализацию и ларингофиссуру (*Harvey et al., 1983*). У собак с сопутствующим гипотиреозом и в некоторых случаях – с очаговой атрофией мышц в области плеч, шеи и головы могут наблюдаться резкие улучшения при назначении тироксина, даже при минимальном хирургическом вмешательстве.

У некоторых животных с мегаэзофагусом может развиться постоянная неврологическая слабость (*Boudrieau and Rogers, 1985*). Несмотря на то, что после назначения тироксина у них могут появиться некоторые улучшения, общий прогноз будет неблагоприятным (*Jaggy et al., 1994b*).

Гипотиреоз не всегда можно легко диагностировать. Во многих случаях единственными проявлениями основной генерализованной полиневропатии, связанной с гипотиреозом, могут быть вестибулярные симптомы или дисфункция нижних двигательных нейронов, мегаэзофагус или паралич гортани. Недавно у собак с нормальными результатами неврологической оценки была отмечена тироксин-реактивная хромота одной грудной конечности, но у этой собаки результаты электромиографии предполагали генерализованную невромиопатию (*Budberg et al., 1993*). Следовательно, в некоторых случаях при прогрессировании клинического заболевания могут отмечаться электродиагностические нарушения, которые подтверждают диагноз гипотиреоза у собак.

Литература

- Boudrieau RJ, Rogers WA: Megaesophagus in the dog: A review of 50 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:33, 1985.
- Braund KG: Myopathies in dogs and cats: Recognizing endogenous causes. *Pet Pract* 23:803, 1986.
- Budberg SC, Moore GE, Klappenbach K: Thyroxine-responsive unilateral forelimb lameness and generalized neuromuscular disease in four hypothyroid dogs. *J Am Vet Med Assoc* 202:1859, 1993.
- Feldman EC, Nelson RW: Hypothyroidism. In: Feldman EC, Nelson RW, eds: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 67.
- Gaber CE, Amis TC, LeCouteur A: Laryngeal paralysis in dogs: A review of 23 cases. *J Am Vet Med Assoc* 186:377, 1985.
- Harvey HJ, Irby NL, Waltrous BJ: Laryngeal paralysis in hypothyroid dogs. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy VIII*. Philadelphia: WB Saunders, 1983, p 694.
- Jaggy A: Seizures in hypothyroid dogs. *Proc ESVN, Berne*, 1990, p 51 (abstract).
- Jaggy A, Glaus T, Tipold A: Neurologische Ausfallserscheinungen im Zusammenhang mit Hypothyreose beim Hund: Literaturübersicht und Fallbeschreibung. *Schweiz Arch Tierheil* 136:257, 1994a.
- Jaggy A, Oliver JE: Neurologic manifestations of thyroid disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:487, 1994.
- Jaggy A, Oliver JE, Ferguson DC, et al: Neurological manifestations of hypothyroidism. *J Vet Intern Med* 8:328, 1994b.
- Peterson ME, Ferguson DC: Thyroid disease. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 1632.

Болезнь Борна у кошек

ЭНН-ЛИНА БЕРГ

С начала 1950-х годов у домашних кошек и крупных представителей семейства кошачьих были отмечены случаи негнойного энцефаломиелита. Несмотря на то, что вирусная инфекция считается основной причиной этого плохо диагностируемого комплекса заболеваний, несколько попыток выделения вируса оказались безуспешными. В Швеции и Австрии были описаны неврологические нарушения у кошек, которые, как считается, относятся к той же группе идиопатических энцефалитов (*Kronevi et al., 1974; Nowotny and Weissenböck, 1995*). После исключения других инфекционных патогенов была найдена связь между так называемой шатающейся болезнью шведских кошек и вирусом болезни Борна (ВББ). В сыворотке больных кошек были найдены антитела к ВББ. Более того, ВББ кошек был изолирован из головного и спинного мозга кошек с «шатающейся болезнью» (*Lundgren et al., 1995*). При интродеребральной инокуляции кошкам, свободным от специфического патогена, этот ВББ кошек индуцировал неврологические симптомы и воспалительные поражения головного мозга (*Lundgren et al., 1997*). Поскольку в центральной нервной системе кошек с «шатающейся болезнью» никаких других инфекционных патогенов обнаружено не было, то ВББ считается наиболее вероятной причиной этого заболевания. Хотя ВББ был выделен только у шведских кошек, но антитела к нему были найдены у кошек в Германии, Австрии и Японии. Более того, инфекция ВББ рас-

сматривается в случаях энцефаломиелита неизвестной этиологии в других странах за пределами Скандинавии.

ВИРУС БОЛЕЗНИ БОРНА

Вначале болезнь Борна была описана у лошадей на юге Германии, но она может поражать также овец, коров и страусов (*Ludwig et al., 1988; Rott and Becht, 1995*). Вирус болезни Борна является несегментированным вирусом, геном которого представлен нитью РНК, комплементарной матричной РНК длиной 8,9 kb, содержащей пять основных открытых составных частей (*Bries et al., 1994; Cubitt et al., 1994*). Транскрипция и репликация ВББ происходят в ядре инфицированной клетки. Это свойство, уникальное для РНК-содержащих вирусов животных, предполагает, что ВББ представляет новый класс вирусов. С недавних пор ВББ был выделен в собственное семейство *Bornaviridae* внутри отряда *Mononegavirales*.

У животных, инфицированных естественным путем, ВББ вызывает негнойный энцефаломиелит, который клинически проявляется в виде подострого неврологического заболевания с поведенческими и двигательными нарушениями. Экспериментально было установлено, что к ВББ оказались чувствительными многие виды животных (крысы, кролики, обезьяны, цыплята). Однако не у всех экспериментально инфицированных животных развивалось неврологическое заболевание. Например, у ново-

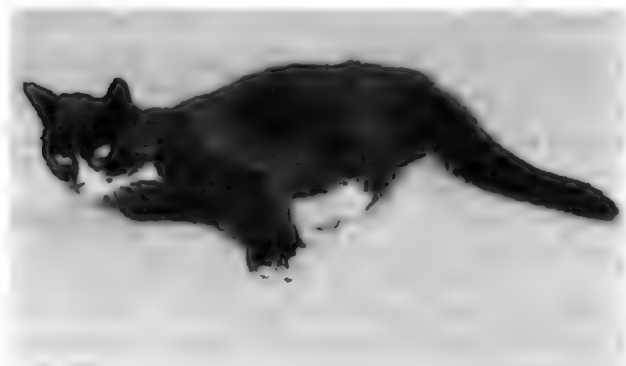


Рис. 1. Болезнь Борна у кошки, проявляющаяся парезом тазовых конечностей

рожденных крысят, которым вирус был инокулирован интродуцируемо, в головном мозге были высокие титры антител, но не было энцефалита, и единственным небольшим симптомом было изменение в поведении. У взрослых хомячков, мышей и черных крыс заболевание часто протекало в субклинической форме (Rott and Becht, 1995). Следовательно, выраженность заболевания зависит от возраста, иммунного статуса и генетических особенностей организма-хозяина.

Выявление ВББ-специфичных антител в сыворотке человека в Европе, Японии и США, которые являются нейропсихиатрическими пациентами, поставили вопрос о возможной связи ВББ и определенных ментальных нарушений у людей (Bode, 1995). Недавно были получены дальнейшие доказательства существования инфекции ВББ у людей, при этом ВББ был изолирован из мононуклеарных клеток периферической крови (Bode et al., 1996). Естественный резервуар инфекции ВББ для людей не известен. Более того, нет никаких признаков передачи инфекции от животных людям. Однако знание о широком спектре хозяев ВББ нужно иметь в виду при дальнейших эпидемиологических исследованиях этого патогена.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ У КОШЕК

Большинство кошек с болезнью Борна живут в сельской местности, они привыкли охотиться на птиц и грызунов. Коты болеют чаще кошек. Возрастной предрасположенности выявлено не было, но отмечено, что болеют кошки старше 6 месяцев. После нескольких дней неспецифического заболевания (лихорадка, сниженный аппетит) появляются неврологические симптомы. Наиболее распространенным клиническим проявлением является атаксия тазовых конечностей (рис. 1). Заболевшие животные передвигаются скованной, шатающейся походкой, не могут нормально прыгать вверх и вниз. В некоторых случаях животное теряет способность втягивать когти. В дополнение к этим двигательным нарушениям у многих кошек проявляются поведенческие изменения. Кошки, раньше бывшие замкнутыми, становятся общительными и привязчивыми, мяукают больше обычного, и, наоборот, ласковые и общительные кошки становятся замкнутыми и стремятся к одиночеству. Агрессивность встречается редко. Менее распространенными симптомами являются зуд, гиперчувствительность к звуку и свету, гиперсаливация, нарушение зрения, гиперестезия, констипация, тремор, манежное движение и судороги.

Заболевание обычно прогрессирует от подострой до хронической формы в течение 1–4 недель, а клиническое состояние развивается от деградации до полного паралича тазовых конечностей и гибели, или же состояние стабилизируется, но у большинства кошек остаются ослабленными тазовые конечности с атаксией и/или поведенческие изменения. В некоторых случаях после выздоровления после острой стадии болезни у кошек возникает чрезмерный аппетит, и у них быстро развивается ожирение.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ БОРНА У КОШЕК

Макроскопическая картина образцов головного и спинного мозга, а также внутренние органы находятся в норме. В тяжелых случаях отмечена небольшая внутренняя гидроцефалия. Гистопатологические анализы выявляют негнойный менингоэнцефаломиеелит, сосредоточенный в сером веществе центральной нервной системы. Воспалительная реакция характеризуется обширным адвентициальным скоплением мононуклеарных клеток, нейтрофилами и присутствием внутри невральной паренхимы воспалительных узелков, состоящих из лимфоидных клеток и макрофагов/микроглиальных клеток. Клетки с адвентициальным скоплением иммуногистохимически характеризуются как CD4⁺ Т-клетки и CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, плазматические клетки и моноциты/макрофаги. Несмотря на то, что инфильтраты адвентициальных клеток иногда сдавливают сосуды, но васкулита не обнаружено. Внутриядерные инклюзии, выраженные у лошадей с ББ, у кошек отмечаются очень редко. Дегенерация аксонов и потеря миелина отмечается в головном мозге и вентролатеральных путях спинного мозга.

Расположение воспалительных нарушений головного мозга имеет определенную схему, наиболее явные воспалительные нарушения наблюдаются в стволе головного мозга (таламусе, среднем мозге, каудальном холмике), базальных ганглиях, гиппокампе и обонятельной луковице. Поражения коры головного мозга относятся к средней тяжести. Поражения невральной паренхимы мозжечка оказываются минимальными. Однако мозжечковый менингит является ярким проявлением болезни.

За пределами центральной нервной системы поражения оказываются незначительными и минимальными. У некоторых кошек проявляются дегенерация и истощение лимфоидных клеток в фолликулах селезенки. В некоторых случаях в почечной коре наблюдается небольшая аккумуляция мононуклеарных клеток.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Клиническая картина ББ кошек отражает многоочаговое вовлечение центральной нервной системы. Основным пунктом дифференциального диагноза является инфекционный перитонит кошек (ИПК). Однако кошки с неврологической формой ИПК обычно моложе и поражения у них более выражены (с кахексией), чем кошки с ББ, поэтому дифференциация этих двух болезней на основе только клинической картины будет невозможной. Нужны результаты серологических тестов на антитела к короновirusу. Другими возможными патогенами, о которых следует помнить, являются вирус лейкоза кошек (ВЛК) и вирус иммунодефицита кошек

(ВИК). Оба вируса могут вызывать многоочаговые поражения нервной системы и энцефалит. Болезнь Ауески и бешенство дают клиническую картину, отличную от ББ. У старых кошек нужно учитывать новообразования головного мозга.

На момент написания статьи не существовало единого диагностического теста, который помог бы поставить прижизненный диагноз ББ у кошек. Только у 45% больных кошек были обнаружены ВББ-специфичные антитела. Отражает ли этот факт несовершенство диагностических тестов, которые не способны зафиксировать очень низкие титры антител, или у животных просто не вырабатывается антител, остается неизвестным. Вирусную РНК можно выделить из лейкоцитов и использовать для реверсионной транскриптаза-полимеразной цепной реакции с участием ВББ-специфичных праймеров, чтобы определить нуклеиновые кислоты ВББ в крови. Несмотря на то, что этот метод успешно используют для лошадей с ББ, у кошек редко находили ВББ в лейкоцитах.

Лабораторными результатами при ББ кошек обычно являются умеренная лейкопения ($2,6-4,1 \times 10^9$ кл./литр). В спинномозговой жидкости наблюдаются умеренно повышенное количество белка и слегка незначительно повышенное количество лейкоцитов (в основном мононуклеарных).

Точный диагноз ББ кошек можно поставить только после посмертного вскрытия. Характерная схема распределения нарушений головного мозга вместе с иммуногистохимическим определением антигена ВББ в нервной паренхиме являются основными диагностическими критериями.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Не существует специфических препаратов для лечения ББ кошек. Помимо надлежащего ухода, только кортикостероиды могут снизить симптомы, особенно на ранних стадиях заболевания. Единственным препаратом является преднизолон: вначале в дозе 1–2 мг/кг перорально (разделить на два приема) в течение 7 дней или до наступления нужной клинической реакции. Затем в течение 6–8 недель дозу постепенно снижают до 0,125 мг/кг через день. В некоторых случаях после нескольких месяцев лечения кортикостероидами кошки кажутся полностью здоровыми. Однако долгосрочный прогноз можно ставить только очень осторожно. ВББ остается в головном мозге как персистирующая инфекция, которая может реакти-

вироваться в период иммуносупрессии. Владельца кошки следует информировать о возможности рецидивов, а также о вероятности двигательных нарушений и изменений личности. По опыту автора, большинство кошек эвтаназируют в течение года после начала болезни. До настоящего времени не было разработано ни одной вакцины против ББ.

Литература

- Bode L: Human infections with Borna disease virus and potential pathogenic implications. In: Koprowski H, Lipkin WI, eds: Borna Disease. (Curr Topics Microbiol Immun vol 190). Berlin: Springer-Verlag, 1995, p 103. *A review of human BDV infections.*
- Bode L, Diirwald R, Rantam FA, et al: First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Molecular Psychiatry* 1:200, 1996. *Describes how BDV was isolated from peripheral blood mononuclear cells of human patients and propagated in tissue culture as well as in rabbits.*
- Briese T, Schneemann A, Lewis AJ, et al: Genomic organization of Borna disease virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4362, 1994. *Molecular characterization of BDV, including the complete genomic sequence.*
- Cubitt B, Oldstone C, de la Torre JC: Sequence and genome organization of Borna disease virus. *J Virol* 68:1382, 1994. *Contains information similar to the paper by Briese and colleagues.*
- Kronevi T, Nordstrom M, Moreno W, et al: Feline ataxia due to non-suppurative meningoencephalomyelitis of unknown aetiology. *Nord Veterinarmed* 26:720, 1973. *The original report on Swedish cats with staggering disease. Outlines the clinical picture and the histopathology of the brain lesions.*
- Ludwig H, Bode L, Gosztanyi G: Borna disease: A persistent virus infection of the central nervous system. *Progr Med Virol* 35:107, 1988. *A review of BDV infections in naturally and experimentally infected animals.*
- Lundgren A-L, Zimmermann W, Bode L, et al: Staggering disease in cats: Isolation and characterization of the feline Borna disease virus. *J Gen Virol* 76:2215, 1995. *The first report on isolation of BDV from cats with staggering disease.*
- Lundgren A-L, Johannisson A, Zimmermann W, et al: Neurological disease and encephalitis in cats experimentally infected with Borna disease virus. *Acta Neuropath* 93:391, 1997. *Experimental infection of SPF cats with the feline BDV isolate.*
- Nowotny N, Weissenböck H: Description of feline nonsuppurative meningoencephalomyelitis ("Staggering disease") and studies on its etiology. *J Clin Microbiol* 33:1668, 1995. *Clinical picture and pathology of staggering disease in Austrian cats.*
- Rott R, Becht H: Natural and experimental Borna disease in animals. In: Koprowski H, Lipkin WI, eds: Borna Disease. (Curr Topics Microbiol Immun vol 190). Berlin: Springer-Verlag, 1995, p 17. *Provides an overview of Borna disease in a wide range of animal species.*

Менингит–артериит у собак, реагирующий на лечение стероидами

АНДРЕА ТАЙПОЛЬД

Впервые описанный в начале 80-х годов XX века так называемый стероид-реагирующий менингит-артериит (СРМА) у собак стал хорошо известным заболеванием в ветеринарной практике (Meriс et al., 1985; Presthus, 1991; Tipold and Jaggy, 1994). До этого уже отмечалось подобное состояние и было сделано гистопатологическое описание васкулита центральной нервной системы (ЦНС). Впоследствии было описано еще одно похожее заболевание под названием *кортикостероид-реагирующий менингомиелит*, при котором тоже шло вовлечение тканей спинного мозга (Irving and Chrisman, 1990). В питомниках лабораторных собак похожее заболевание известно под различными названиями — болевой синдром биглей (Hayes et al., 1989), некротический васкулит (Scott-Moncrieff et al., 1992), полиартериит, болевой синдром собак и ювенильный синдром полиартрита собак (Felsburg et al, 1992). Такие вариации названий не только показывают, как мало известно об этом заболевании, но также и отражают наиболее явные клинические симптомы — боль, улучшение после лечения кортикостероидами и поражение оболочек мозга и кровеносных сосудов.

НОМЕНКЛАТУРА И ПАТОЛОГИЯ

Можно выделить две различные формы СРМА. *Типичная*, или острая форма характеризуется следующими клиническими симптомами — болью, лихорадкой и ригидностью мышц шеи и плеоцитозом с полиморфоядерными клетками в спинномозговой жидкости (СМЖ). При *атипичной* и более затянувшейся стадии появляются дополнительные неврологические нарушения вследствие поражения спинного мозга или многоочаговых дисфункций, а также отсутствие гнойного воспаления в СМЖ. При некропсии мы редко находили дополнительные нарушения, за исключением умеренного артериита в сердце и средостении, миокардита, умеренного очагового

гепатита, интерстициального нефрита и инфильтрации клеток плазмы в тонком отделе кишечника (Tipold et al., 1995). У собак породы бигль дополнительные нарушения находили чаще (Snyder et al, 1995). Редкие макроскопические поражения в ЦНС заключались в дилатации латеральных желудочков. При затянувшейся стадии болезни отмечено увеличение и утолщение сосудов мягкой и паутинной оболочек мозга в шейном отделе спинного мозга. При острой стадии болезни гистопатологические анализы выявляют выраженный менингит с инвазией макрофагов, плазменных клеток, лимфоцитов и различного количества полиморфоядерных клеток. Оболочки мозга оказываются пораженными во всех областях ЦНС, но самые явные проявления — в области шеи. Поражения менингеальных артерий заключаются в отеке ядер мышечной оболочки, гиалиновой дегенерации и периабтерините. В эпидуральной жировой ткани, внешнем слое твердой мозговой оболочки и эпиневрии спинальных корней также могут наблюдаться очаговые гнойные воспаления с сосудистыми изменениями и кровоизлияниями. При затянувшейся стадии болезни наблюдается небольшая инфильтрация воспалительных клеток в оболочки мозга. Однако присутствуют явное фиброзное утолщение и очаговая минерализация мягкой и паутинной оболочек мозга. Стенки большинства артерий утолщены со значительным стенозом вследствие клеточной пролиферации во внутренней оболочке и фиброза (Tibold et al., 1995). В некоторые артериальные стенки происходит инфильтрация полиморфоядерных клеток, макрофагов и лимфоцитов, а сосуды могут быть тромбированы, реканализированы и минерализованы (рис. 1 и 2).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология СРМА остается неизвестной. Эпидемиологические данные предполагают, что процесс СРМА может

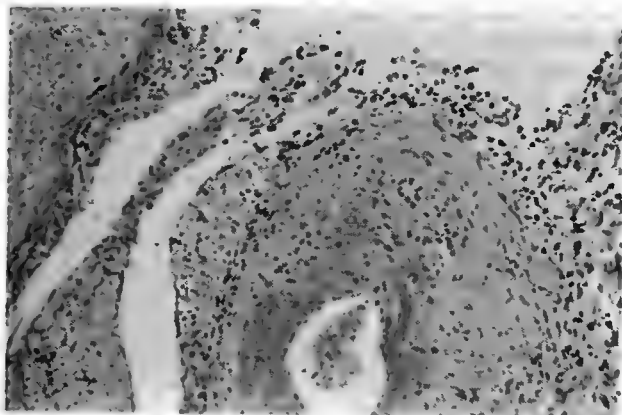


Рис. 1. Гистопатологический анализ: срез спинного мозга, острая стадия СРМА, артериит с фибриноидным некрозом, периабтеринит и менингит с преобладанием мононуклеарных клеток



Рис. 2. Гистопатологический анализ: срез спинного мозга, затянувшаяся стадия СРМА, менингит с массивным фиброзным отложением

быть запущен фактором окружающей среды, возможно инфекционной природы. Однако попытки выделить бактериальные или вирусные патогены оказались безуспешными. Были найдены активированные Т-клетки, что свидетельствует о том, что эти клетки имели контакт с антигеном, который не удается характеризовать и который, возможно, является собственным антигеном. Явная реакция на стероиды, а также лабораторные и патологические наблюдения предполагают, что в СРМА задействованы иммунопатологические механизмы. Морфологические изменения сосудов очень похожи на нарушения, обусловленные иммунными комплексами. Однако до сих пор невозможно продемонстрировать отложения иммунных комплексов на стенках сосудов. Было сделано заключение, что менингеальные нарушения при СРМА первичны, а не являются результатом генерализованного поражения иммунных комплексов. Организм собаки синтезирует IgA внутри оболочек, значит, иммунный ответ на СРМА направлен на ЦНС. При этом внутриоболочечном иммунном ответе IgA играют центральную роль и очень важны в патогенезе этого заболевания (*Tipold et al., 1995*). Помимо усиленного образования IgA внутри оболочек, в сыворотке также происходит повышение уровня IgA. Следовательно, эти факторы патогенеза (повышенный внутриоболочечный и системный уровень IgA) можно использовать при клинической диагностике, потому что это явление не наблюдается при других воспалительных и инфекционных заболеваниях ЦНС. Это особенно помогает при диагностике затянувшейся стадии болезни, при которой в СМЖ отсутствует типичный нейтрофильный плеоцитоз.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

СРМА встречается по всему миру и по числу заболеваемости следует после таких распространенных болезней ЦНС у домашних собак, как энцефалит при чуме собак, гранулематозный менингоэнцефалит (ГМЭ) и протозойные инфекции. Из нашего опыта можем сообщить, что примерно у 10% собак наблюдаются воспалительные и инфекционные заболевания, а 15% от этого количества страдают от стероид-реагирующего менингита-артериита (*Tipold, 1995*). Эпидемиологические исследования популяции собак породы бигль показали, что вспышки СРМА чаще всего наблюдаются весной с повышенной частотой каждые 5 лет (*Felsburg et al., 1992*). Однако наши исследования и исследования в питомниках биглей, возможно, преуменьшают истинную заболеваемость СРМА.

Существует породная предрасположенность к заболеванию у биглей, бернских горных овчарок и боксеров, но вообще заболеть может собака любой породы. Могут играть роль и генетические факторы, это было предположено после исследований в питомниках биглей. Болезнь чаще всего встречается среди молодых половозрелых собак в возрасте от 8 до 18 месяцев. Однако СРМА может встречаться и у щенков (младше 4 месяцев) и старых особей (старше 7 лет). Половой предрасположенности выявлено не было.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

У СРМА, как правило, острое начало, а клинические симптомы рецидивируют после краткого периода улучшения. Без лечения после нескольких рецидивов у соба-



Рис. 3. Бернская горная овчарка, кобель. 1 год, СРМА. Обратите внимание на ригидность мышц шеи

ки может развиваться затянувшаяся форма болезни с постоянным усилением неврологической дисфункции.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Наиболее важным экстраневральным клиническим симптомом является повышение температуры тела выше 42°C при острой стадии болезни. Классическими симптомами, которые выявляют при неврологической оценке, являются гиперестезия, ригидность мышц шеи и скованная походка (рис. 3). При острой форме болезни за исключением снижения защитных реакций и незначительного изменения в положении тела (осанке) у некоторых животных результаты неврологической оценки могут быть в норме. При затянувшейся стадии болезни неврологические симптомы доминируют, что отражает многоочаговое поражение спинного мозга. Основными нарушениями походки являются гиперметрия, генерализованная атаксия, иноходь, тетрапарез и парапарез. Постуральные рефлексы нарушены. Спинальные рефлексы усилены или в редких случаях нарушены. Иногда наблюдается поражение черепных нервов, такой как угнетение защитного рефлекса и вестибулярный страбизм. Изредка встречается миоклонус.

ДИАГНОСТИКА

Клиническая диагностика основана на сочетании клинических симптомов, результатов лабораторных тестов и вспомогательных исследований, которые выполняют для исключения других причин симптомов, особенно при затянутой форме болезни. Важным результатом анализа крови при острой форме СРМА является лейкоцитоз со сдвигом влево и повышенная скорость оседания эритроцитов. Электрофорез может выявить повышенное содержание альфа₂-глобулинов, что рассматривается как неспецифический результат. При затянувшейся стадии болезни анализ крови дает мало информации. Результаты анализа мочи в основном в норме, за исключением повышения количества белка в некоторых случаях. При затянувшейся стадии болезни для исключения других причин неврологической дисфункции используют визуализацию и электрофизиологическую технику.

СМЖ собирают путем цистернальной пункции под общей анестезией. При классической форме болезни

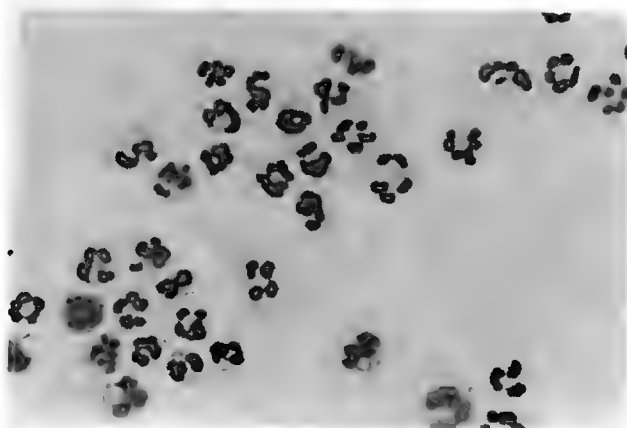


Рис. 4. Препарат СМЖ (с использованием Cytospin): нейтрофильный плеоцитоз при острой «классической» форме СРМА

наблюдается повышение концентрации белка от умеренного до выраженного (реакция Панди положительная от ++ до ++++), а плеоцитоз — от нескольких сотен до нескольких тысяч лейкоцитов, в основном полиморфоядерных (рис. 4). Бактериологические анализы во всех известных случаях оказываются отрицательными. При затянувшейся стадии болезни содержание белка было в норме или немного повышено с незначительным или умеренным плеоцитозом в смешанной популяции клеток или даже с преобладанием мононуклеарных клеток (рис. 5).

Острую форму болезни диагностировать легко, но диагностика затянувшейся формы заболевания в некоторых случаях оказывается невозможной. Однако в подавляющем большинстве случаев СРМА комбинация повышенного уровня IgA в СМЖ и сыворотке позволяет поставить точный диагноз (*Tipold and Jaggy, 1994*). Эти результаты типичны для СРМА, и их не находят при других воспалительных и инфекционных заболеваниях ЦНС, за исключением опухолей гематопоетической системы (лимфома, миелома, гистиоцитоз).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

СРМА часто принимают за менингит с нейтрофильным плеоцитозом. Но самым важным пунктом дифференциального диагноза является бактериальный менингит, который не поддается лечению кортикостероидами. Бактериальный менингит часто встречается у молодых собак после травм, кусаных ран и распространения дискоспондилита. Другие инфекции ЦНС часто бывают гематогенными, и у пораженных собак может наблюдаться обширная неврологическая дисфункция (поражение переднего мозга и ствола головного мозга). В дополнение к анамнезу нужно исключить кожные поражения и другие инфекции, такие как эндокардит, пиелонефрит, плеврит и отит. Другие энцефалиты с нейтрофилией в СМЖ (протозойные инфекции и ГМЭ) приводят к более явной неврологической патологии вследствие инвазивных поражений, которые не ограничиваются оболочками мозга. Некоторые менингиты могут давать выраженный нейтрофильный плеоцитоз в СМЖ. Опухоли исключают после визуализации.

Намного труднее диагностировать хронический СРМА. В этом случае дифференциальный диагноз имеет

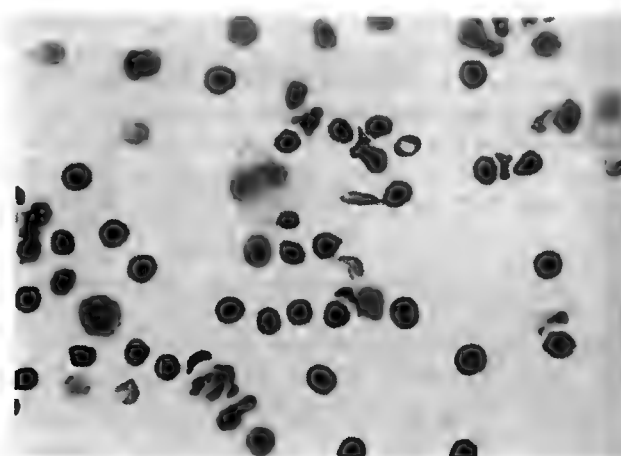


Рис. 5. Препарат СМЖ (с использованием Cytospin): продолжительная форма СРМА, доминируют мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты, макрофаги и несколько нейтрофилов). Небольшая контаминация эритроцитами часто встречается при сопутствующем артрите

много пунктов: вирусные энцефалиты, ГМЭ, протозойные инфекции и новообразования. Особенно часто ГМЭ путают с СРМА, поскольку это заболевание также поддается лечению кортикостероидами. Помимо специальной оценки для исключения других воспалительных и инфекционных болезней и визуализации, обязательно нужно определять уровень IgA в СМЖ и сыворотке, поскольку в большинстве случаев СРМА он будет повышенным.

ПРОГНОЗ И ЛЕЧЕНИЕ

При агрессивном лечении острой стадии у молодых собак прогноз относительно благоприятный. В большинстве случаев затянувшейся формы болезни часто возникают рецидивы и прогноз будет осторожным. Лечение таких животных осложняется и занимает много времени. По нашему опыту, 60% собак выздоравливали после иммуносупрессивного лечения. Других пришлось эвтаназировать по требованию владельцев, поскольку происходило постоянное усиление симптомов или же для контроля симптомов требовалось продолжительное лечение.

Лечение носит протнвовоспалительную и иммуносупрессивную направленность. Если начальные симптомы умеренные, а нейтрофильный плеоцитоз в СМЖ не превышает 200 клеток/мкл, можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты при мониторинге состояния животного. После первого рецидива или ухудшения симптомов вместе с выраженным плеоцитозом в СМЖ назначают продолжительное (более 6 месяцев) лечение преднизолоном. Дозу подбирают индивидуально. Вначале преднизолон дают в дозе 4 мг/кг каждые 24 часа п/о или в/в. Через 2 дня дозу снижают до 2 мг/кг каждые 24 часа, а в следующие 1–2 недели ее постепенно снижают до 1 мг/кг каждые 24 часа. Каждые 4–6 недель после начала лечения выполняют исследование СМЖ и крови. Если результаты неврологической оценки и анализы СМЖ оказываются нормальными, дозу стероидного препарата снижают наполовину до 0,5 мг/кг каждые 48 часов и доводят интервал между применениями до 72 часов. Если плеоцитоз персистирует, эту дозу оставляют. После 6 месяцев лечения при нормаль-

ных результатах двух анализов крови и СМЖ лечение прекращают. В затянувшихся случаях этот режим применяют в первую очередь. Если заболевание не поддается лечению одним преднизолоном, то вместе со стероидами назначают иммуносупрессивные препараты, такие как аналоги пурина (азатиоприн). На эту тему пока не было проведено контрольных исследований. По опыту автора, лучше чередовать преднизолон и азатиоприн. Аналоги пурина эффективны, поскольку они нарушают реакцию Т- и В-клеток и даже подавляют выработку макрофагов, которые также вовлечены в патологический процесс при СРМА. Азатиоприн можно давать в дозе 1,5 мг/кг перорально каждые 48 часов. Поскольку нейтрофилы играют важную роль в СРМА, преднизолон эффективен из-за своего широкого спектра действия при подавлении воспаления. Кортикостероиды не уменьшают количество лимфоцитов у собак в начале лечения. Возможно, успеха в лечении затянувшейся формы можно ожидать при использовании препаратов, разрушающих лимфоциты. Антибиотики можно применять в начале лечения, если не исключено присутствие бактериальной инфекции. Более того, следует опасаться появления язв в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта после продолжительного лечения кортикостероидами, которое помимо обычных побочных эффектов (полиурия, полидипсия, полифагия и увеличение массы тела), может привести к очень серьезным осложнениям. На действие кортикостероидных препаратов плохо реагируют примерно 5% собак.

Литература

- Felsburg PJ, Hogenesch H, Somberg RL, et al: Immunologic abnormalities in canine juvenile polyarteritis syndrome: A naturally occurring animal model of Kawasaki disease. *Clin Immunol Immunopathol* 65:110, 1992. *Immunologic abnormalities in three Beagles with CJPS are described.*
- Hayes TJ, Roberts GKS, Halliwell WH: An idiopathic febrile necrotizing arteritis syndrome in the dog: Beagle pain syndrome. *Toxicologic Pathology* 17:129, 1989. *Clinical, laboratory, and pathologic features of the Beagle pain syndrome are described.*
- Irving G, Chrisman C: Long-term outcome of five cases of corticosteroid-responsive meningomyelitis. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:324, 1990. *Clinical description of five dogs presented with hyperesthesia and spastic paraparesis or quadriplegia and mixed pleocytosis in the CSF.*
- Meric SM, Perman V, Hardy RM: Corticosteroid-responsive meningitis in ten dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:677, 1985. *Ten cases of SRMA in young dogs seen during a 6-year period are described. Corticosteroid therapy was effective in all cases.*
- Presthus J: Aseptic suppurative meningitis in Bernese mountain dogs. *Eur J Companion Anim Pract* 1:24, 1991. *A review of the clinical symptoms of assumed SRMA in 11 Bernese mountain dogs is given.*
- Scott-Moncrieff JC, Snyder PW, Glickman LT, et al: Systemic necrotizing vasculitis in nine young beagles. *J Am Vet Med Assoc* 201:1553, 1992. *Nine young Beagles with JPS are studied. If untreated, clinical signs and laboratory abnormalities had a remitting and relapsing course in most dogs.*
- Snyder PW, Kazacos EA, Scott-Moncrieff JC, et al: Pathological features of naturally-occurring juvenile polyarteritis in beagle dogs. *Vet Pathol* 32:337, 1995. *In 18 young Beagle dogs with canine juvenile polyarteritis syndrome, the major histopathologic alterations were a systemic vasculitis and perivasculitis.*
- Tipold A: Diagnosis of inflammatory and infectious diseases of the central-nervous-system in dogs: A retrospective study. *J Vet Intern Med* 9:304, 1995. *The medical records of 220 dogs with inflammatory and infectious diseases of the CNS were retrospectively examined.*
- Tipold A, Jaggy A: Steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs: Long-term study of 32 cases. *J Small Anim Pract* 35:311, 1994. *Clinical symptoms and long-term treatment of 32 dogs with steroid-responsive meningitis-arteritis are studied.*
- Tipold A, Vandeveld M, Zurbriggen A: Neuroimmunological studies in steroid-responsive meningitis-arteritis in dogs. *Res Vet Sci* 58:103, 1995. *The present study is concerned with the intrathecal humoral immune response of 13 dogs suffering from SRMA.*

Хроническая воспалительная димиелинизирующая полиневропатия у собак

Кайл Г. БРАУНД

До сих пор в ветеринарной медицине продолжается классификация заболеваний периферической нервной системы (ПНС) у домашних животных. Основные нарушения ПНС у домашних животных носят дегенеративный характер, обычно имеют породную предрасположенность и являются врожденными и наследственными. Также у собак и кошек хорошо известны воспалительные и инфекционные невропатии. В данной статье представлен обзор клинических и патологических результатов исследования редкой димиелинизирующей воспалительной невро-

патии, о которой ранее существовало только несколько отчетов.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В этой статье суммированы описания этого состояния у 20 животных — 12 собак (5 кобелей и 7 сук, средний возраст 6,3 года с возрастным диапазоном от 1,5 до 13 лет; таблица 1) и 8 кошек (3 кота, 5 кошек, средний возраст 7,1 год с возрастным диапазоном от 1 до 14 лет; таблица 2). Биоптаты мышц и нервов были исследованы в

Таблица 1. Клинические признаки хронической воспалительной демиелинизирующей невропатии у 12 собак

№ собаки	Возраст (года)	Порода	Пол	Хроническое течение болезни	Рецидивы	Реакция на стероиды	Замедление проводимости двигательных нервов
1	1,5	Аляскинский маламут	С	Да	Да	Да	37
2	1,5	Английский спрингер спаниель	С	Да	Да	Да	32
3	2,5	Ротвейлер	С	Да	Да	Да	42
4	3	Кокер спаниель	К	Да	Да	Да	45
5	5	Лабрадор ретривер	С	Да	Да	Да	17
6	5,5	Немецкий дог	К	Да	Нет	Да	39
7	6	Кокер спаниель	К	Да	Да	Да	13
8	10	Метисы	С	Да	Нет	Неизвестна	34
9	10,5	Мастиф	С	Да	Да	Нет	25
10	11	Староанглийская овчарка	К	Да	Нет	Да	36
11	12	Метисы	С	Да	Да	Да	27
12	13	Британский спаниель	К	Да	Нет	Да	14

По данным Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. J Periph Nerv Syst.

Neuromuscular Laboratory, Scott-Ritchey Research Center, Auburn University. Были проведены обычные гистологические и гистохимические анализы, препарирование и ультратонкие срезы единичных нервных волокон и иммуноцитохимический анализ периферических нервов.

Появление симптомов у наших животных проходило незаметно, течение болезни было хроническим с рецидивами и медленным прогрессированием. Вначале клинические симптомы были отмечены на тазовых конечностях, а с прогрессированием болезни они распространялись и на грудные конечности. Симптомы включали парализацию, тетрапарез, скованность походки, гипорефлексию, иногда тетраплегию и мышечную слабость различной степени. Дополнительными симптомами были: у собак под номерами 2 и 7 в положении стоя наблюдался мышечный тремор, у кошки под номером 1 – перемежающаяся хромота, характеризующаяся плоскостопием, у кошки № 8 – вентрорефлексия шеи. Возможность вовлечения черепных нервов предполагалась по изменению голоса у собаки № 4, парезу правой лицевой части у собаки № 7 и предыдущему параличу гортани у собаки № 13, который лечили хирургическим путем. О регургитации было записано в анамнезе кошки № 6, а у кошки № 5 были рентгенографические свидетельства мегаэзофагуса. Ни у одного животного сенсорной патологии выявлено не было.

ЛАБОРАТОРНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

За исключением IgG-моноклональной гаммапатии у кошки № 8 результаты обычных гематологических и биохимических анализов, реакция на кортизол и тиротропин, концентрация свинца в крови, активность холинэстеразы в сыворотке, иммунологическая функция, серологические тесты на инфекционные болезни и химические тесты на тяжелую псевдопаралитическую миастению были в норме. Результаты анализов спинномозговой жидкости (СМЖ), собранной из мозжечково-мозговой цистерны, также были в норме, за исключением умеренно повышенной концентрации белка у собаки № 5 (106 мг/дл) и кошки № 5 (58 мг/дл). Проводимость двигательных нейронов (ПДН) в седалищно-большеберцовых нервах была замедлена у всех животных, она варьировалась от 13 до 45 м/с у собак и от 20 до 55 м/с у кошек (ПДН в норме у собак составляет 60–70 м/с, у кошек 70–80 м/с). Также присутствовали временная дисперсия,

снижение амплитуды и удлинение латентного периода в общем мышечном потенциале действия. Проводимость сенсорных нервов была снижена у 1 собаки из 2 тестируемых. Электромиографические тесты не выявили никаких нарушений спонтанной активности у собак №№ 7, 9 и 10 и кошек №№ 1, 2, 5 и 8. У остальных животных были выявлены небольшие фибрилляционные потенциалы и позитивные острые волны в некоторых мышцах конечностей. Не было отмечено большего вовлечения проксимальных или дистальных мышц.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Изменения в структуре нервов лучше всего определять по препаратам нервных волокон, количественные результаты этих анализов представлены в таблицах 3 и 4. Доминирующим нарушением в нервах всех животных была демиелинизация, обычно околоузловая, иногда сегментарная и единичная (степень С) или в комбинации с ремиелинизацией между узлов того же самого нервного волокна (степень D). Другими изменениями были ремиелинизация (степень F) и различное количество волокон с межузловыми глобулами (степень G). Реже наблюдалась аксональная дегенерация, характеризующаяся линейными рядами миелиновых глобул (степень E).

На полутонких срезах нервов больных животных нарушения были небольшими и обычно заключались в присутствии нескольких волокон со слишком тонкой миелиновой оболочкой и разбросанных миелинизированных волокон с клетками Шванна, в которых присутствовало большое количество цитоплазмы, а также один или два макрофага и частицы миеллина. Наиболее выраженные изменения наблюдались на полутонких срезах нервных волокон собаки № 7 с трехлетним периодом хронических рецидивов. Эти изменения заключались в явном отсутствии миелинизированных волокон и формированием лукович и кластеров.

Ультраструктурные исследования нервов заболевших собак и кошек выявили частое присутствие одного или двух макрофагов в клетках Шванна в миелинизированных нервных волокнах, часто отделенную миелиновую оболочку, отдельно расположенные аксоны без оболочек или ремиелинизированные аксоны и многоочаговое присутствие эндоневральных мононуклеарных клеток, включая лимфоциты, реже плазматические клетки, макрофаги с частицами миеллина и вакуолизированные фиб-

Таблица 2. Клинические признаки хронической воспалительной демиелинизирующей невропатии у 8 кошек

№ кошки	Возраст (года)	Порода	Пол	Хроническое течение болезни	Рецидивы	Реакция на стероиды	Замедление проводимости двигательных нервов
1	1	Абиссинская	Кошка	Да	Да	Да	Не тестировали
2	1,4	ДКШ	Кот	Да	Нет	Да	35
3	1,5	ДКШ	Кошка	Да	Да	Да	34
4	8	ДКШ	Кот	Да	Нет	Да	25
5	8	ДДШ	Кошка	Да	Нет	Нет	40
6	10	ДКШ	Кот	Да	Да	Да	22
7	13	ДКШ	Кошка	Да	Да	Да	Незначительно
8	14	ДКШ	Кошка	Да	Нет	Да	63

ДКШ – домашняя короткошерстная кошка

По данным Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. J Periph Nerv Syst.

робласты. Аксоны в миелинизированных волокнах выглядели нормально.

Косвенные иммунофлюоресцентные анализы выявили положительное IgG-окрашивание в миелиновых оболочках периферических нервов у двух собак (№№ 4 и 5). Небольшая вариация в размерах волокон наблюдалась в скелетных мышцах конечностей. Антимышечные антитела выявлены не были, также ни в одной мышце не было некроза, фагоцитоза или воспаления.

В головном и спинном мозге не было обнаружено никаких нарушений, так же как и полирадикулоневрита в нервных корешках. У кошки с моноклональной гаммапатией была лимфосаркома желудка и кишечника.

ЭТИОЛОГИЯ

При отсутствии метаболических, эндокринных и инфекционных заболеваний, а также болезней накопления вполне возможно, что демиелинизирующая невропатия у наших животных обладала иммунообусловленным патогенезом. Этот вывод основан на присутствии эндоневральных инфильтратов мононуклеарных клеток, полосок макрофагов в миелиновых оболочках, хорошей клинической реакции на лечение кортикостероидами, а также присутствие антител к IgG в миелиновых пластинках у двух собак. Мы предполагаем, что это состояние следует назвать хронической воспалительной демиелинизирующей невропатией (ХВДН) из-за его клинического и патологического сходства с ХВДН людей, которая, возможно, является иммунообусловленным заболеванием, потому

что об этом свидетельствуют патологические находки и реакция на различные терапевтические препараты, включая кортикостероиды, иммуномодуляторы, плазмазаменители и иммуноглобулины человека. Иммунохимические свидетельства присутствия антител к IgG в миелиновых пластинках двух собак также похожи на подобные явления у людей с ХВДН.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Доминирующим патологическим признаком периферической невропатии у наших животных была демиелинизация, в основном околоузловая, что отличало патологию этой невропатии от породной аксонопатии и тех невропатий собак и кошек, которые характеризуются смешанной аксональной дегенерацией, демиелинизацией и ремиелинизацией, как это наблюдается при метаболических, инфекционных и паранеопластических невропатиях, а также при некоторых генерализованных, возможно, иммунообусловленных воспалительных невропатиях, включая паралич кунхаундов, идиопатический полирадикулоневрит, хронический рецидивирующий полирадикулоневрит, полирадикулоневрит конского хвоста, невропатию плечевого сплетения. Более того, скрытое начало и медленное, рецидивирующее течение болезни у наших животных отличается от острого начала паралича кунхаундов, невропатии плечевого сплетения и идиопатического полирадикулоневрита. Существует только один отчет о кошке с хроническим рецидивирующим полирадикулоневритом, при котором проис-

Таблица 3. Процентное отношение нарушений в препаратах нервных волокон у собак с идиопатической демиелинизирующей невропатией

№ собаки	Возраст (года)	Нерв	Гистологическая классификация*					Процент аномальных волокон
			C	D	E	F	G	
1	1,5	Седалищный	16	6	0	2	0	24 (0)**
2	1,5	Промежностный	40	0	0	0	0	40 (0)
3	2,5	Большеберцовый	8	0	0	0	0	8 (0)
4	3	Промежностный	26	0	0	0	0	26 (0)
5	5	Большеберцовый	29	8	2	3	2	44 (0–3)
6	5,5	Большеберцовый	7	5	0	10	2	22 (0–3)
8	10	Промежностный	15	20	5	20	2	62 (0–7)
9	10,5	Большеберцовый	3	40	1	3	10	57 (0–7)
10	11	Промежностный	21	1	1	2	2	27 (0–10)
11	12	Большеберцовый	15	10	2	8	0	35 (0–10)
12	13	Локтевой	20	30	2	8	2	62 (0–15)

*А – нормальный вид, В – неровное распределение миелина, не связанное с препарированием, С – единичные или множественные области удлинения узлов или межузловое отсутствия миелина, D – единичные или множественные комбинированные нарушения С и F, E – линейные ряды миелиновых глобул, F – различия в толщине миелина между узлами на 50% и более, G – утолщение и редупликация миелина с образованием глобул между узлами.

**Цифры в скобках показывают отклонение от подобных значений в нервах контрольных собак того же возраста.

По данным Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. J Periph Nerv Syst.

Таблица 4. Процентное отношение нарушений в препаратах нервных волокон у кошек с идиопатической демиелинизирующей невропатией

№ кошки	Возраст (года)	Нерв	Гистологическая классификация*					Процент аномальных волокон
			С	Д	Е	Ф	Г	
1	1	Промежностный	30	0	0	0	0	30 (0)*
2	1,4	Промежностный	40	0	0	7	0	47 (0)
3	1,5	Промежностный	7	14	0	10	0	31 (0)
4	8	Промежностный	47	0	0	1	0	48 (0-3)
5	8	Промежностный	18	5	1	10	1	35 (0-3)
6	10	Большеберцовый	9	0	0	30	0	39 (0-7)
7	13	Промежностный	12	1	0	5	0	18 (0-13)
8	14	Локтевой	15	0	0	7	0	23 (0-12)

*А – нормальный вид, В – неровное распределение миелина, не связанное с препарированием, С – единичные или множественные области удлинения узлов или межузловое отсутствие миелина, Д – единичные или множественные комбинированные нарушения С и Ф, Е – линейные ряды миелиновых глобул, Ф – различия в толщине миелина между узлами на 50% и более, Г – утолщение и редупликация миелина с образованием глобул между узлами.

**Цифры в скобках показывают отклонение от подобных значений в нервах контрольных собак того же возраста.

По данным Braund KG, Vallat JM, Steiss JE, et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in dogs and cats. J Periph Nerv Syst.

ходила явная инфильтрация воспалительных мононуклеарных клеток в нервные корешки, ганглии и черепные и периферические нервы. Эти сведения сравнимы с характеристиками наших кошек с рецидивирующим хроническим течением болезни, у которых была семенная демиелинизация, ремиелинизация и образование миелиновых лукович. Однако были и клинические отличия, которые включали мелкий тремор всего тела, кусание и чрезмерный груминг тазовых конечностей, отсутствие поверхностной чувствительности, тенденцию к падению, высокое поднятие конечностей при ходьбе и усиление коленного рефлекса. Болезнь этой кошки не поддавалась лечению стероидными препаратами. Другое заболевание кошки, которое назвали хронической рецидивирующей полиневропатией, также во всех отношениях похоже на наши случаи, но в одном биоптате присутствовала явная аксональная дегенерация, что было единственным отличием.

Недавно хорошо определенные демиелинизирующие невропатии у собак и кошек были классифицированы в две группы – наследственную хроническую гипертрофическую невропатию щенков тибетских мастифов и наследственный сфингомиелиноз сиамских котят, но оба эти состояния клинически, генетически и патологически отличаются от наших случаев. Демиелинизирующие состояния у наших животных также клинически и патологически отличались от врожденной гипомиелинизирующей невропатии у щенков золотистого ретривера.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ

Заболевание большинства собак и кошек поддавалось лечению стероидами, хотя в различной степени. Для собак и кошек можно использовать преднизон в дозе 1–2 мг/кг перорально 2 раза в день. Дозу снижают после устранения симптомов и постепенно переходят на применение через день. Почти все собаки (90%) в нашем ис-

следовании проявили хорошую начальную ответную реакцию на это лечение. У шести собак наблюдалась быстрая и устойчивая реакция (собаки №№ 1, 3, 4, 5, 7 и 11) с переходом к нормальному состоянию. У собаки №11 в течение 18 месяцев отмечалась выраженная реакция, но в конце этого периода она стала стероид-резистентной и клинически ослабленной. У пяти собак наблюдалась неполная клиническая реакция на стероиды (собаки №№ 2, 6, 8, 10 и 12). У собаки № 9 не было выявлено ответной реакции на лечение стероидами. Было отмечено, что при снижении дозы по крайней мере у четырех собак были рецидивы (собаки №№ 1, 3, 6 и 7).

Примерно у 88% кошек вначале была отмечена хорошая реакция на стероиды. У трех кошек наблюдалась устойчивая реакция (кошки №№ 1, 6 и 7) и восстановление нормального состояния. У четырех кошек была замечена неполная клиническая реакция на препараты (кошки №№ 2, 3, 4 и 8). У кошки № 5 не было реакции на стероиды. У трех кошек наблюдались рецидивы после снижения дозы (кошки №№ 1, 3 и 6). У кошки № 7 было четыре клинических эпизода улучшения с восстановлением нормального состояния, но затем у нее развилась резистентность к стероидным препаратам.

Литература

- Braund KG: Clinical Syndromes in Veterinary Neurology, 2nd ed. St. Louis: Mosby-YearBook, 1994. A clinical textbook that relates to neurologic syndromes in dogs and cats, including the neuropathic syndromes and their associated signs and diseases, as well as a detailed description of nerve biopsy techniques, nerve handling and processing, and illustrated nerve pathology.
- Braund KG: Peripheral nerve disorders. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 701-728. A comprehensive review of peripheral neuropathies seen in dogs and cats, including inherited, metabolic, infectious, traumatic, and vascular causes.

Гипокалиемическая миопатия у кошек

Бойд Р. Джонс

Гипокалиемия может быть результатом пониженного поступления калия с кормом, повышенного поступления калия в клетки и повышенного выведения калия из организма. Из всех этих причин самой важной для кошек является выведение калия через почки, особенно при недостаточном его потреблении. У здоровых кошек ежедневное поступление калия с кормом должно быть равно его ежедневному выведению. Калий поддерживает постоянный объем межклеточной жидкости и нормальный потенциал мембран. При сильном изменении соотношения калия внутри и вне клеток могут быть нарушены мышечные мембранные потенциалы таких тканей, как нервы и мышцы. Гипокалиемия сильно нарушает активность мышечных мембран и мышечную функцию и может привести к рабдомиолизу. При истощении запасов калия в организме прогрессирующее увеличение трансмембранного потенциала мышечных клеток (гиперполяризация) приводит к повышенной реакции миоцитов на электрические стимулы. Мембраны мышечных клеток внезапно становятся проницаемы для ионов натрия, а результирующая гиперполяризация индуцирует быструю и выраженную слабость мышц. Если дефицит калия сохраняется, то мышечная дисфункция может прогрессировать до паралича. Повышение внутриклеточного содержания натрия (и хлоридов) часто превышает степень истощения калия, что предрасполагает к рабдомиолизу из-за осмотического расширения клеток (Fetteman, 1989). Дополнительными факторами, которые могут вызывать миопатию и рабдомиолиз, являются снижение кровотока через мышцы, что происходит при физической нагрузке и изменении метаболизма углеводов (Fetteman, 1989).

Существует множество отчетов о полимиопатии кошек, связанной с гипокалиемией, вызванной различными причинами (таблица 1). Наиболее тяжелые миопатические симптомы наблюдаются у кошек с хронической почечной недостаточностью и бурмезских котят с гипокалиемией, связанной с нарушением баланса внутри- и внеклеточного калия. Синдром бурмезских котят (в возрасте 2–6 месяцев) очень похож на гипокалиемический периодический паралич у людей — состояние, которое, как считается, связано с нарушением содержания агонистов ионов калия. Это наследственное нарушение предположительно является аутосомным рецессивным признаком у котят, происходящих от определенных породных линий.

При приобретенных заболеваниях большое значение в развитии гипокалиемии имеют диетические факторы: малое содержание калия и магния в диете, подкисленная диета, диета с высоким содержанием белка. В последние годы производители готовых кормов для кошек уверяют, что все необходимые минеральные вещества даны в строго сбалансированном количестве и перекармливание диеты невозможно.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Вне зависимости от причины симптомы гипокалиемии в любых случаях будут сходными. Клинические симптомы гипокалиемии могут быть временными и персистирующими.

Самым ранним симптомом истощения запасов калия в организме является мышечная слабость. Присутствует генерализованная мышечная слабость с персистирующей вентрофлексией шеи и головой, прижатой к груди (рис. 1). Кошка быстро устает, и иногда ее походка становится вялой и скованной. После физических усилий появляется мышечный тремор, затем выраженная усталость и коллапс. Тяжело больные кошки вообще отказываются двигаться, а некоторые владельцы отмечают, что за несколько месяцев до появления серьезных симптомов у кошек развивалась сонливость и вялость. Некоторые кошки испытывают боль при пальпации мышц. Клиническое течение болезни бурмезских котят более краткое, с неожиданными улучшениями и рецидивами вне зависимости от того, было проведено лечение или нет. Постуральные и спинальные рефлексы остаются в норме.

У кошек с сильным истощением запасов калия в организме могут развиваться и другие симптомы — потеря веса, ухудшение качества шерстного покрова, полидипсия и полиурия. Последние два симптома главным образом наблюдаются у кошек с хронической почечной недостаточностью.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез, клинические симптомы и порода кошки (бурмезские) предполагают гипокалиемию и истощение запасов калия в организме.

Низкий уровень калия в сыворотке (менее 3 ммоль/л) подтверждает диагноз гипокалиемии, однако клинические симптомы могут развиваться и у кошек с более высокой сывороточной концентрацией калия. Более того, сывороточная концентрация калия может повыситься после содержания в клетке и помещения в условия стационара, поскольку клинические симптомы часто усиливаются после физической нагрузки. Низкое содержание калия в сыворотке часто сопровождается повышением сывороточной активности креатининкиназы (5 000–10 000 МЕ/л). Высвобождение креатининкиназы происходит только при низкой концентрации калия в мышцах. У бурмезских котят сывороточная концентрация креати-

Таблица 1. Некоторые состояния, связанные с гипокалиемией у кошек

Гиперальдостеронизм (синдром Конна), вызванный аденокортикальными опухолями
Ацидоз почечных канальцев
Тиреотоксикоз
Хроническая почечная недостаточность
Метаболический ацидоз
Диетические нарушения
Дефицит калия
Подкисленная диета
Передозировка инсулина
Метаболический алкалоз
Хроническая рвота/диарея
Регидратация (растворы плазмы и форсированный диурез)
Идиопатические состояния (бурмезские кошки)
Системные заболевания
Заболевания печени
Инфекционные заболевания

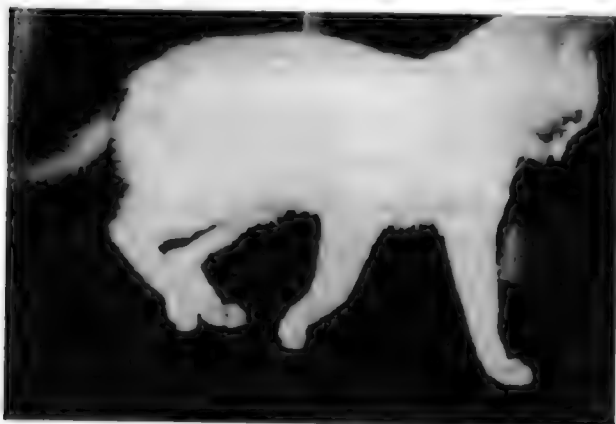


Рис. 1. Гипокалиемия и вентрофлексия шеи у 9-месячного котенка бурмезской породы

нинкиназы была очень высокой (более 50 000 МЕ/л). Другими биохимическими нарушениями, наблюдаемыми у кошек с гипокалиемией, были азотемия, гиперхолестеринемия, гиперхлоридемия, гипергликемия и повышенная концентрация креатинина в сыворотке. Эти результаты часто связаны с сопутствующей почечной дисфункцией.

Определение фракционной экскреции калия по приведенной ниже формуле поможет дифференцировать почечную и непочечную потерю калия. У здоровых кошек и бурмезских кошек с гипокалиемией и нормальной почечной функцией $ФЭ_{K^+}$ должна быть меньше 5%. А $ФЭ_{K^+}$ более 10–15% показывает значительную потерю калия через почки. Потери калия с мочой можно точно определить по количеству калия в суточном количестве мочи.

$$ФЭ_{K^+} (\%) = \frac{МК^+}{ПК^+} \times \frac{ПКр}{МКр} \times 100$$

где П – плазма, М – моча, Кр – креатинин и К – калий.

Дифференциальный диагноз гипокалиемической миопатии включает полиневропатию, тяжелую псевдопаралитическую миастению, отравление фосфоорганическими соединениями, дефицит тиамина, другие нарушения электролитного баланса, первичные миопатии, клещевой паралич и укусы змей.

Иногда присутствуют диффузные электромиографические нарушения (положительные острые волны). При исследовании биоптатов мышц под световым микроскопом в большинстве случаев нарушений не обнаруживают, за исключением небольшого некроза микроволокон.

Таблица 2. Внутривенное назначение калия*

Сывороточная концентрация калия (ммоль/л)	Добавки в жидкость хлорида калия**	Максимальная скорость инфузии мл/кг/час***
3,6–5,0	20	25
3,1–3,5	30	17
2,6–3,0	40	12
2,1–2,5	60	8
<2,0	80	6

*Включая количество и скорость введения, чтобы скорость не превышала 0,5 ммоль калия/л в час.

**Ммоль (миллиэквивалент) калия на литр кристаллоидной жидкости, КСІ добавляют, чтобы достичь нужной концентрации.

***Скорость инфузии кристаллоидной жидкости (лактатный раствор Рингера) с добавлением хлорида калия.

Замечание: никогда не вводить один раствор хлорида калия внутривенно!

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения кошки с гипокалиемией и миопатическими симптомами является восстановление сывороточной концентрации и поддержание ее на нужном уровне без побочных эффектов. Клинические симптомы мышечной слабости обратимы, и реакция на добавки калия наступает очень быстро. При сильном истощении запасов калия в организме его назначают перорально и внутривенно в соответствии с дозировками и режимами, приведенными в таблице 2. Внутривенное введение калия не должно превышать дозы 0,5 ммоль (Мэкв)/кг в час, иначе могут развиваться сердечная аритмия и асистолия. На период лечения калием следует предусмотреть электрокардиографический мониторинг, чтобы вовремя прекратить лечение при появлении аритмии. Нужно отметить, что у некоторых кошек при внутривенной инфузии сывороточная концентрация калия может снизиться, поэтому необходим постоянный мониторинг. После коррекции острой недостаточности калия продолжают лечение перорально (см. ниже). Если у кошки нет серьезных нарушений, пероральное введение калия будет безопасной и эффективной мерой уменьшения выраженности клинических симптомов.

Раствор глюконата калия, таблетки и порошок можно добавлять в корм. Хлорид калия неприемлем для перорального применения, потому что может вызвать метаболический ацидоз. Безопасной и эффективной начальной дозой является 2–4 ммоль на кошку перорально в день. Сывороточную концентрацию калия определяют каждые 10–14 дней, пока она не установится на нужном уровне.

Установлена связь между заболванием почек и истощением калия в организме, и есть доказательства, что пероральное введение калия улучшает и стабилизирует функцию почек. Истощение калия может привести к дальнейшему повреждению почек, следовательно, кошки с хронической почечной недостаточностью должны получать калий перорально по 2–4 ммоль в день на кошку. Бурмезским котят с временной периодической гипокалиемией также нужны добавки калия.

Если диагноз гипокалиемии поставлен правильно, реакция на внутривенное и пероральное введение калия наступает очень быстро (через 2–5 дней). Однако полное восстановление нормальной силы мышц у кошки с миопатией может занять несколько недель. Прогноз будет благоприятным даже для тяжелобольных кошек, особенно бурмезских котят, но степень поражения почек может изменить прогноз в худшую сторону. У кошек с синдромом Конна прогноз зависит от вывешивания и хирургического лечения адrenaльных опухолей.

Литература

- Dow SW, Fettman MJ, Le Couteur RA, et al: Hypokalemia in cats: 186 cases (1984–1987). *J Am Vet Med Assoc*, 194;1604, 1989. A retrospective survey of hypokalemia in cats in the United States.
- Edwards CM, Belford CJ: Hypokalaemic polymyopathy in Burmese cats. *Aust Vet Practit* 25:58, 1995. A report of five cases of hypokalaemic myopathy in Burmese cats.
- Fettman MJ: Feline kaliopenic polymyopathy/nephropathy syndrome. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 19:415, 1989. A review of hypokalemia and polymyopathy in the cat.
- MacIntire DK: Disorders of potassium, phosphorus and magnesium in critical illness. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19:41, 1997. A summary of electrolyte disturbances in severe illness and their correction.

Врожденная миотония у кошек

Фиона Г. Хикфорд

Бойд Р. Джонс

Миотонией называется такое нарушение скелетных мышц, при котором длительное активное сокращение мышцы продолжается после прекращения произвольного усилия или стимула. Миотония была отмечена у некоторых пород собак, особенно у чау-чау, а также у овец, лошадей и людей. Сравнительно недавно у четырех короткошерстных домашних котят были описаны миотонические состояния, очень похожие на врожденную миотонию у людей (*Hickfold et al., 1998; Toll et al., 1998*).

Четыре котенка, описанные в отчете *Hickfold (1998)*, происходили из разных поместов, но их матери имели родственные связи, а отцы не известны. Заболели два кота и две кошки. Эта проблема была обнаружена после того, как владельцы отметили неуклюжую и скованную походку котят, а также то, что их когти цеплялись за ковер. У двух котят были проблемы с захватом корма лапой и жеванием.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

У больных котят отмечалась скованная походка, тазовые конечности были поражены в большей степени, чем грудные. Скованность усиливалась на холоде и обычно уменьшалась после физической нагрузки. При ходьбе конечности были выпрямлены, проксимальные суставы сгибались плохо. При испуге все четыре конечности были перерастянуты, котята падали на бок и не могли встать почти 10 секунд. В других случаях при испуге у них наблюдался пролапс третьего века, спазм круговой мышцы глаза, ретракция губ и отведение ушных раковин назад (рис. 1).

Наблюдалась гипертрофия мышц с постоянной гипертрофией икроножной мышцы и более диффузной мышечной гипертрофией двуглавой, трехглавой и четырехглавой мышц бедра и мышц языка. Из-за высокого тонуса жевательных мышц котята не могли полностью открыть рот. Могла развиваться дисфагия из-за трудностей в открытии рта и жевания. Иногда слышалось резкое мяуканье.

ДИАГНОСТИКА

Мышечная перкуссия

У котят после анестезии перкуссия языка с наложением артериального пинцета привела к образованию вдавления в мышце. Это явление сходно с подобным у собак, а перкуссия других мышц также приводила к образованию вдавлениям (*Griffiths and Duncan, 1973*), но у котят было трудно продемонстрировать эту реакцию, не удалив шерстный покров. При обследовании больных животных под наркозом нужно соблюдать особую осторожность из-за трудностей в эндотрахеальной интубации, связанных с тем, что животные не могут полностью открыть рот и у них суженная голосовая щель. Последнее было описано и у других видов животных. Считается, что это происходит из-за спазма мышц, контролирующих движение черпаловидного хряща (*Farrow and Malik, 1981*).

Клиническая патология

Результаты биохимического и общего анализов крови у всех котят были в норме. Сывороточная концентрация креатининкиназы (КК) была в пределах нормы. Сывороточная концентрация КК может быть повышена у собак с миотонией, но обычно находится в норме у людей с врожденной миотонией (*Farrow and Malik, 1981*).

Электромиография

У всех котят были характерные для миотонии электромиографические изменения. После введения и движения игольных электродов наблюдались странные высокочастотные всплески и затухания (рис. 2). Аудиопроскция электромиограммы представляла собой шумы, похожие на рев мотоцикла. Эти электромиографические изменения сходны с подобными результатами у людей и собак с миотонией (*Jones et al., 1977*). При перкуссии мышц с введенным электродом также наблюдались миотонические всплески.

Биопсия мышц

Гистологические анализы мышечной ткани больных котят показали незначительные неспецифические изменения, включая редкие гипертрофические и дегенеративные изменения в мышечных волокнах и наличие центральных ядер. Выраженность гистологических нарушений варьировала у разных больных котят. Эти гистопатологические нарушения были очень похожи на отклонения, описанные у собак, потому что у этих животных также наблюдались вариации (*Kortz, 1989*).

При гистохимическом окрашивании миозинаденозинтрифосфатазой, красным масляным красителем О, периодическим кислотным красителем Шиффа, модифицированным трихромным красителем Гомори не было выявлено никаких нарушений.



Рис. 1. У котенка с миотонией после испуга наблюдается ретракция ушей и губ назад



Рис. 2. Электромиограмма трехглавой мышцы больного котенка показывает высокочастотные всплески и затухания после введения игольного электрода

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Bryant (1973) показал сниженную хлоридную проводимость мембран мышечных волокон у овец с миотонией, это же явление было описано и у людей с врожденной миотонией. В настоящее время известно, что врожденную миотонию у людей вызывает мутация гена, кодирующего действие агонистов хлоридных каналов (Koch et al., 1992). Хлоридные каналы отвечают за высокий остаточный потенциал мембран мышечных клеток в скелетных мышцах. Потеря функций хлоридных каналов ведет к снижению хлоридной проводимости и гипервозбудимости клеток, что выливается в неконтролируемые всплески спонтанных потенциалов действия. Это вызывает спазм и ригидность мышц (Hoffman et al., 1995). Предполагается, что подобные нарушения стали причиной миотонии у котят, но попыток установить хлоридную проводимость мышц проведено не было.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Миопатиями кошек, которые могут вызывать ригидность мышц и неуклюжую походку, являются наследственная мышечная дистрофия (сцепленная с половой X-хромосомой), волокнистая миопатия, оссифицирующий миозит, гипокалиемическая полимиопатия и иммунообусловленный и протозойный миозит (Cuddon, 1994). Их дифференцируют по биохимическому профилю сыворотки, серологии, мышечной биопсии и электромиограммам (ЭМГ). Самым важным является исключение наследственной мышечной дистрофии, которая происходит из-за отсутствия дистрофина. У пораженных кошек была более выраженная мышечная гипертрофия, чем у наших котят с врожденной миотонией, а также завышенные значения сывороточной концентрации КК. Гистопатологические изменения в мышцах носили явно дистрофический характер – некроз микроволокон, фагоцитоз, минерализация и расщепление волокон, а ЭМГ выявила высокочастотные всплески без затухания (псевдомиотонические всплески). Гистохимические анализы показали отсутствие дистрофина в мышцах (Blot and Fuhrer, 1995).

ЛЕЧЕНИЕ

Для котят лечение оказалось необязательным. Они жили без страданий, но за ними требовалось постоянное наблюдение во избежание неприятностей. Владелец предупредил о вреде холодной погоды и ворсистых ковров. Болезнь не прогрессировала. Предполагалось, что заболевание было наследственным, и хотя способ наследования пока не известен, больных кошек не допустили к разведению.

У собак терапия была направлена на стабилизацию мышечных мембран, для этого использовались блокаторы натриевых каналов, такие как прокаинамид, фенитоин и хинидин. У этих препаратов существует высокая вероятность развития побочных эффектов, кроме того, они токсичны для кошек. Фенитоин и хинидин не рекомендуются для кошек вследствие их накопления и побочных эффектов (атаксия, седация, судороги, анорексия, рвота и диарея). Прокаинамид может вызывать желудочно-кишечные нарушения и гипотензию (Plumb, 1995).

Литература

- Blot S, Fuhrer L: Les myopathies des carnivores domestiques. *Prat Med Chir Anim Comp* 30:27, 1995. A review (in French) of feline and canine myopathies.
- Bryant SH: The electrophysiology of myotonia, with a review of congenital myotonia of goats. In: Desmedt JE, ed: *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basel: Karger, 1973, p 420. A review of myotonia in goats and the current knowledge of the electrophysiology of the disorder.
- Cuddon PA: Feline neuromuscular disease. *Feline Pract* 22:7, 1990. A review of feline neuromuscular diseases and their diagnosis.
- Farrow BRH, Malik R: Hereditary myotonia in the chow chow. *J Small Anim Pract* 22:451, 1981. A description of the clinical features, diagnosis, and treatment of hereditary myotonia in four Chow Chow dogs.
- Griffiths IR, Duncan ID: Myotonia in the dog: A report of four cases. *Vet Rec* 93:184, 1973. The first report of myotonia in dogs.
- Hickford FH, Jones BR, Gethine MA, et al: Congenital myotonia in related kittens. *J Small Anim Pract* 39:281, 1998. A report of the investigation of myotonia in four related kittens.
- Hoffman EP, Lehmann-Horn F, Rudel R: Overexcited or inactive: Ion channels in muscle disease. *Cell* 80:681, 1995. A review of muscle disease resulting from abnormalities in muscle sodium, chloride, and calcium channels.
- Jones BR, Anderson LJ, Barnes GRG, et al: Myotonia in related chow chow dogs. *NZ Vet J* 25:217, 1977. The first report of myotonia in related Chow Chow dogs in New Zealand.
- Koch MC, Steinmeyer K, Ricker K, et al: Tight linkage of recessive and dominant forms of human myotonia to skeletal muscle chloride channel gene. *Science* 257:797, 1992. This details the discovery of a genetic mutation in the chloride channel gene linked to Thomsen and Becker myotonia (myotonia congenita) in humans.
- Kortz G: Canine myotonia. *Semin Vet Med Surg* 4:141, 1989. A review of canine myotonia and comparison with human myotonic conditions.
- Plumb DC: *Veterinary Drug Handbook*. Ames: Iowa State University Press, 1995, p 548. *Veterinary clinical pharmacology textbook*.
- Toll J, Cooper B, Altschul M: Congenital myotonia in two domestic cats. *J Vet Intern Med* 12:116, 1998. A report of the investigation of myotonia in two cats.

Миопатия стройной и полусухожильной мышц

ДАНИЕЛ Д. ЛЬЮИС

Миопатия стройной и полусухожильной мышц является редкой причиной хромоты тазовых конечностей у собак. Этот синдром был описан как комплекс поражения стройной и полусухожильной мышц, миопатия, контрактура и фиброзная миопатия. Миопатия стройной и полусухожильной мышц была отмечена в Великобритании, по всей Европе и от Австралии до Северной Америки. Обзор литературы выявил, что миопатия стройной и полусухожильной мышц была отмечена у 48 собак (Vaughan, 1979; Moore et al., 1981; Thoren, 1981; Clark, 1989; Capello et al., 1993; Lewis et al., 1997). 88% больных собак были немецкими (39/48) и бельгийскими (3/48) овчарками. Остальные животные были собаками породы доберман, сенбернар и староанглийская овчарка. Наибольшая степень поражения была отмечена у молодых половозрелых кобелей (81%, от 8 месяцев до 9 лет, средний возраст 5 лет). Билатеральное вовлечение было отмечено у 26% собак, однако хромота не всегда начиналась синхронно на обеих конечностях, так же как и выраженность хромоты. Несмотря на то, что стройная мышца была поражена у 86% собак, полусухожильная мышца была поражена тоже. Иногда у одной собаки были поражены сразу обе мышцы. Ипсилатеральное вовлечение стройной и полусухожильной мышц было отмечено у двух собак, а у еще одной было контралатеральное вовлечение этих мышц (Moore et al., 1981; Capello et al., 1993).

Относительно этиопатогенеза этого заболевания было выдвинуто несколько теорий. Предполагалось, что миопатия стройной и полусухожильной мышц может быть результатом: (1) единичной травмы, (2) повторных микротравм, (3) аутоиммунного процесса, (4) первичной невропатии и (5) сосудистого нарушения. Результаты гистологических исследований мышечных биоптатов так и не смогли подтвердить какую-либо из этих теорий (Vaughan, 1979; Moore et al., 1981; Thoren, 1981; Capello et al., 1993; Lewis et al., 1997).

ДИАГНОСТИКА

Хотя некоторые владельцы отмечали, что хромота у их собак характеризовалась острым началом и была связана с травмой, большинство владельцев считали, что хромота появилась незаметно и постепенно прогрессировала в течение недель и месяцев до статического состояния (Lewis et al., 1997). Хромота, связанная с миопатией, как стройной, так и полусухожильной мышц, очень специфична и характеризуется коротким шагом с быстрой, эластичной внутренней ротацией ступни, внешней ротацией бугра таранной кости и внутренней ротацией колена во время средне-последней плавающей фазы шага. Эта хромота особенно заметна во время быстрой ходьбы или бега, и ее лучше наблюдать сзади. Это нарушение походки называется «гусиным шагом», или «прыгающей походкой» (рис. 1). При миопатии обеих мышц хромота будет похожа, потому что у этих мышц сходное прикрепление и функции. Стройная мышца начинается от тазо-

вого симфиза, а начало полусухожильной мышцы находится более латерально на каудовентральной части седалищных бугров. В каудомедиальной области колена обе мышцы имеют широкое плоское сухожилие, которое проходит поверх головки икроножной мышцы в подколенном пространстве и прикрепляется к крапильному краю большеберцовой кости. У обеих мышц также имеются дистальные апоневрозы, которые следуют от их дистальных границ, переходя в бедренную фасцию и участвуя в хорошо развитой усиленной связке таранного сухожилия. Нарушения походки являются результатом ограничительного действия пораженной мышцы, которая сдерживает абдукцию тазобедренного сустава и растяжение коленного и скакательного суставов.

При общем осмотре мышечно-сухожильная часть пораженной мышцы пальпируется как плотная и увеличенная. На рентгеновских снимках и ультрасонограммах видно увеличение поперечного сечения мышечно-сухожильной части пораженной мышцы (Lewis et al., 1997). Когда собака лежит на спине, абдукция тазобедренного сустава и растяжение коленного и скакательного сустава также будут ограничены. Обычно можно визуализировать пораженную мышцу или мышцы (рис. 2). Также возможно определить, какая из мышц поражена, стройная или полусухожильная: для этого нужно тщательно пропальпировать натянутую мышечную связку. Полусухожильная мышца начинается латерально к



Рис. 1. Немецкая овчарка с характерной для миопатии стройной мышцы походкой. Стрелка показывает пяточный бугор в момент быстрой эластичной внешней ротации во время средней фазы шага. Также присутствуют характерная медиальная ротация стопы и внутренняя ротация колена. (Взято из Lewis DD, Packer RB, Bloomberg MS/ Self-assessment Colour Review of Small Animal Orthopaedics. London, Manson Publishing, 1998)



Рис. 2. Немецкая овчарка с билатеральной миотонией стройной мышцы во время подготовки к операции. Ножницы указывают увеличенную, плотную мышечно-сухожильную часть пораженной мышцы. Также можно визуально определить оставшуюся часть пораженной мышцы, которая начинается от тазового симфиза



Рис. 3. Показана левая тазовая конечность во время некропсии немецкой овчарки с миотонией стройной мышцы. Поднята атрофированная часть стройной мышцы при этом видна изолированная фиброзная связка, связанная с каудолатеральным краем мышцы (A. Paris, Collecchio, Italy)

седалищным буграм, а начало стройной мышцы расположено около срединной линии тазового симфиза.

Хромота, вызванная этим заболеванием, главным образом механическая. Если собака испытывает боль или дискомфорт, то диагностика затрудняется. Владельцы таких собак отмечали, что активность их собаки снижалась по мере прогрессирования хромоты и увеличивалась после хирургической операции, из чего можно заключить, что боли все-таки присутствовали, хотя бы у некоторых собак. В одном исследовании это подтверждалось наблюдением, что пальцевое давление на пораженную мышцу и абдукция ипсилатерального тазобедренного сустава вызывали болевую реакцию у большинства собак (Lewis et al., 1997).

Результаты лабораторных анализов у больных собак были в норме. Сывороточная концентрация креатининфосфокиназы и лактатдегидрогеназы были в норме или слегка повышенными (Moore et al., 1981; Capello et al., 1993; Lewis et al., 1997). Также не было отмечено явных электромиографических нарушений, у некоторых собак электромиограммы были в норме (Moore et al., 1981; Lewis et al., 1997). В одном исследовании была зафиксирована патологическая электрическая активность, которая заключалась в 2–3-секундных миотонических всплесках и затуханиях высокочастотного и высокоамплитудного потенциала после электростимуляции пораженной мышцы или мышц (Capello et al., 1993). У одной собаки в другом исследовании был отмечен фибрилляционный потенциал (Moore et al., 1981). Отсутствие вводной активности было отмечено у собаки, когда электроды вводили в ту часть мышцы, которая была замещена плотной фиброзной соединительной тканью (Moore et al., 1981).

ПАТОЛОГИЯ

Определение больших патологических нарушений, связанных с этим заболеванием, часто затруднено спорадичностью этого состояния и ограниченным выделением мышцы при хирургической операции. Дистальная мышечно-сухожильная часть пораженной мышцы обычно выгля-

дит утолщенной и фиброзной. При осмотре мышцы на всю длину во время операции или некропсии видна толстая фиброзная связка с каудолатерального края мышцы, которая начинается на лонном симфизе и оканчивается толстым сухожилием при прикреплении стройной мышцы проксимально к колену. Эта фиброзная связка очень похожа на сухожилие. При некропсии нескольких здоровых собак такую структуру выявить не удалось. Скорее всего, эта связка является фиброзным остатком каудальной части стройной мышцы (Lewis et al., 1997). Оставшаяся краниальная часть стройной мышцы имеет нормальный или слегка пятнистый вид (рис. 3). В отчетах относительно патологии полусухожильной мышцы также описано наличие толстой фиброзной связки внутри мышцы, которая распространяется от седалищного бугра до дистального мышечно-сухожильного соединения (Moore et al., 1981).

Наиболее явным гистологическим нарушением при этом заболевании является замещение мышечных волокон фиброзной соединительной тканью. У некоторых собак наблюдается полное замещение мышечной ткани зрелыми коллагеновыми волокнами, расположенными параллельно продольной оси мышцы в пораженной области. Некоторые коллагеновые волокна окружены жировой, а не фиброзной тканью. У других собак замещение будет неполным, а коллагеновые волокна хуже организованы и различаются по размеру. Мышечные волокна на периферии фиброзного процесса часто находятся на различной стадии дегенерации. Другими, более редкими патологическими изменениями являются небольшое многоочаговое негнойное воспаление, очаговые кровотечения, или депозиты гемосидерина и очаговая минерализация. Гистологические нарушения неровно распределены по всей пораженной мышце или мышцам и могут отсутствовать в нормальной мышечной ткани (Moore et al., 1981; Capello et al., 1993; Lewis et al., 1997).

ЛЕЧЕНИЕ

Для преодоления хромоты медикаментозное лечение (системное, местное, внутримышечное введение глюко-



Рис. 4. Фотография немецкой овчарки с билатеральной множественной стройной мышцей во время хирургической операции. Проводят иссечение сегмента мышечно-сухожильной части правой стройной мышцы. Обратите внимание, как после поперечного разреза увеличилось abduction тазобедренного сустава (от 60 до 85°) и разгибание коленного (от 160 до 170°) и скакательного (от 160 до 175°) суставов

кортикоидов, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, акупрессура) оказалось неэффективным. Любые же процедуры, которые нарушали целостность пораженной мышцы (простой поперечный разрез, частичное иссечение, полная резекция), приводили к улучшению abduction тазобедренного сустава и улучшали растяжение коленного и таранного суставов (рис. 4). Хромота проходила на следующий день после операции, если, конечно, этому не мешало образование серомы и воспаление операционной раны. Однако у всех собак была отмечена рецидивирующая хромота через 1,5–5 месяцев после операции. Рецидивы хромоты были результатом фиброплазии раны, которая соединяла несколько концов пораженной мышцы. Это наблюдалось

бесотносительно размера удаленной мышцы. Вспомогательные хирургические процедуры (транспозиция иссеченных краев мышцы или сухожилия или имплантация свободных аутогенных жировых трансплантатов с целью предотвратить рубцевание тканей и соединений различных мышечных сегментов), а также назначение глюкокортикоидов, нестероидных противовоспалительных препаратов или латирогенных препаратов (D-пенициллина и колицина) после операции не смогли предотвратить рецидивов хромоты (Moore et al., 1981; Capello et al., 1993; Lewis et al., 1997).

Вероятно, эффективное лечение этого заболевания еще не найдено, потому что не известен его этиопатогенез. Больные собаки, которых не лечили, или же собаки с рецидивирующей хромотой после операции оставались активными, несмотря на хромоту (Vaughan, 1979).

Литература

- Capello V, Mortellaro CM, Fonda D: Myopathy of the "gracilis semitendinosus muscle complex" in the dog. *Eur J Comp Anim Pract* 3:57, 1993. Review of the literature concerning gracilis and semitendinosus myopathy with a report of an additional 13 cases.
- Clarke R: Fibrosis and contracture of the semitendinosus muscle in a dog. *Aust Vet J* 66:259, 261, 1989. Case report of a dog with semitendinosus myopathy.
- Lewis DD, Shelton GD, Paris A, et al: Gracilis or semitendinosus myopathy in 18 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 33:177, 1997. Case summaries of 18 dogs with gracilis or semitendinosus myopathy and literature review of the condition.
- Moore RW, Rouse SP, Piermatte DL, et al: Fibrotic myopathy of the semitendinosus muscle in four dogs. *Vet Surg* 10:169, 1981. Contains case summaries of four dogs with semitendinosus myopathy.
- Thoren L: Kontraktur m. gracilis och m. semitendinosus som hal-torsak hos hund. *Sevensk Verterinaertidning* 33:319, 1981. Contains case summaries of four dogs with gracilis or semitendinosus myopathy.
- Vaughan LC: Muscle and tendon injuries in dogs. *J Small Anim Pract* 20:711, 1979. Contains case summaries of eight dogs with gracilis myopathy.

Диагностика и лечение синдромов нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника

ГОВАРД Б. СЕЙМ III

Синдромы нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника включают нарушения каудальных шейных позвонков и межпозвоночных дисков у собак крупных пород (спондилопатия), что приводит к компрессии спинного мозга (миелопатия). Для этих нарушений используют следующие термины: синдром качания, нестабильность шейного отдела позвоночника, шейная спондилмиелопатия, шейная мальформация-мальарткуляция, шейный спондилолистез и шейная спондилопатия.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Нестабильность-мальформация шейного отдела позвоночника является относительно распространенным нарушением у доберманов, немецких догов и собак других крупных пород. Этиология не известна, но она может быть пищевой, травматической, наследственной или приобретенной. Этот синдром, возможно, имеет множественное этиологий. Он может быть подвергнут пяти различным классификациям, каждая из которых основана на расположении и/или природе компрессионного на-

Таблица 1. Классификация нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника

Классификация	Возраст/порода	Локализация нарушения	Причина компрессии	Общий прогноз*
Хроническая дегенеративная болезнь дисков	Взрослые/кобели доберманов	Компрессия вентрального аспекта спинного мозга с C5 до C7	Дегенерация дисков и последующая гипертрофия дорсального фиброзного кольца	Благоприятный
Врожденная костная мальформация	Молодые/немецкие доги и доберманы	Компрессия спинного мозга латерально или дорсовентрально с C3 до C7	Врожденная мальформация тел позвонков и суставных поверхностей	Неблагоприятный
Смещение позвонков	Взрослые/кобели доберманы	Компрессия вентрального аспекта спинного мозга с C5 до C7	Дорсальное смещение тела пораженного позвонка	Благоприятный
Гипертрофия мальформация желтой связки/позвоночной дуги	Молодые/немецкие доги	Компрессия дорсального аспекта спинного мозга с C4 до C7	Гипертрофия или гиперплазия желтой связки; мальформация дуги позвонка	Благоприятный
Компрессия «песочные часы»	Молодые/немецкие доги	Компрессия спинного мозга со всех сторон от C2 до C7	Гипертрофия желтой связки и фиброзного кольца и мальформация или дегенеративная болезнь суставов суставных поверхностей	От благоприятного до осторожного

*На прогноз также влияют тяжесть неврологического дефицита и количество нарушений (см. таблицу 4)

рушения относительно спинального канала (таблица 1). Нарушения могут быть статическими и динамическими. Статические нарушения не изменяются во время манипуляций (перерастяжение, гиперфлексия или линейная тракция) шейного отдела позвоночника, а динамические нарушения могут вызывать усиление компрессии или декомпрессию спинного мозга во время манипуляций. Характер нарушений (статические или динамические) определяют с помощью стрессовой миелографии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Хроническая дегенеративная болезнь дисков

Хроническая дегенеративная болезнь дисков может начаться как из-за нестабильности позвонков (стресс), так и после первичной дегенеративной протрузии межпозвонковых дисков (протрузия диска Хансена, тип II). Вне зависимости от причины дегенеративное фиброзное кольцо претерпевает гипертрофию или гиперплазию, которые приводят к коллапсу межпозвонкового дискового пространства и последующему увеличению фиброзного кольца. Компрессия спинного мозга при коллапсе межпозвонкового дискового пространства приводит к изгибу увеличившегося фиброзного кольца в дорсальном направлении. Компрессия спинного мозга при хронической дегенеративной патологии дисков является динамической, потому что сгибание и разгибание шеи могут изменять степень компрессии спинного мозга. В основном дорсальное растяжение шеи приводит к увеличению компрессии спинного мозга, а вентральное сгибание и линейная тракция — к снижению компрессии.

Врожденная костная мальформация

Врожденная костная мальформация может встречаться как на одном, так и на нескольких позвонках. В этом случае наблюдается сужение спинального канала из-за стеноза краниального отверстия в позвонках, деформации суставных поверхностей, мальформации позвонковых отростков и/или деформации дуг позвонков.

Смещение позвонков

При смещении позвонков происходит перемещение краниальной и дорсальной поверхности тела позвонков (в

основном C5 и C7) в спинальный канал, что вызывает компрессию спинного мозга. Считается, что нестабильность вследствие хронической дегенеративной болезни дисков может быть предрасполагающим фактором, который способствует смещению позвонка в неправильное положение. Смещение позвонков не всегда связано с компрессией спинного мозга.

Гипертрофическая мальформация желтой связки / позвоночной дуги

Компрессионное нарушение при гипертрофии мальформации желтой связки / позвоночной дуги наблюдается с дорсальной стороны спинного мозга. У пациентов с патологией желтой связки после нестабильности развивается гипертрофия или гиперплазия. Считается, что при мальформации позвонковых дуг должна быть генетическая предрасположенность или нарушения в рационе, либо обе эти этиологии сразу. Вне зависимости от причины дуги позвонков и суставные поверхности деформируются и становятся асимметричными. Компрессия спинного мозга начинается не только из-за деформации, но и из-за комбинации статической деформации и динамической компрессии. При дорсальном растяжении краниальный конец деформированной дуги одного позвонка слишком близко проходит от каудодорсального края тела соседнего краниального позвонка, увеличивая компрессию спинного мозга. Когда шея сгибается вентрально, краниальный конец удлиненной позвонковой дуги вытягивается, снижая компрессию спинного мозга.

Компрессия «песочные часы»

Компрессия «песочные часы», как показывает миелография, происходит из-за компрессии спинного мозга с дорсальной, вентральной и латеральной сторон. Гипертрофия и гиперплазия фиброзного кольца приводят к вентральной компрессии спинного мозга, дегенеративная болезнь суставов, мальформация или мальартикуляция суставных поверхностей — к латеральной компрессии спинного мозга. Компрессия «песочные часы» может наблюдаться на любом уровне шейного отдела позвоночника и может быть динамической.

Таблица 2. Основные признаки синдромов нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника на рентгеновских и миелографических снимках

Классификация	Возможные рентгенографические изменения	Типичные миелографические изменения
Хроническая дегенеративная патология дисков	Отсутствуют; коллапс межпозвонкового пространства, спондилез, склероз концевых пластинок, кальцификация дисков	Экстрадуральная масса, сжимающая вентральную поверхность спинного мозга, нарушения в основном динамические
Врожденная костная мальформация	Различные костные мальформации	Экстрадуральная масса, сжимающая латеральную, вентральную и/или дорсальную поверхность спинного мозга, нарушения в основном статические
Смещение позвонков	Смещение краниального дорсального конца позвонка в спинальный канал и нарушение целостности межпозвонкового пространства	Экстрадуральная масса, сжимающая вентральную поверхность спинного мозга, нарушения могут быть динамическими и статическими
Гипертрофия желтой связки	Отсутствуют	Экстрадуральная масса, сжимающая дорсальную поверхность спинного мозга (мягкой тканью), нарушения в основном статические
Мальформация дуги позвонка	Отсутствуют; склероз и мальформация пораженных пластинок	Экстрадуральная масса, сжимающая дорсальную поверхность спинного мозга (деформированная пластинка), нарушения имеют и статический и динамический компонент
Компрессия «песочные часы»	Отсутствуют	Экстрадуральная масса, сжимающая латеральную, вентральную и дорсальную поверхность спинного мозга, нарушения в основном статические

ДИАГНОСТИКА

Заболеваемость

Информация о поле, возрасте и породе собаки поможет в специфической классификации синдромов нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника (таблица 1). Примерно 80% случаев относится к доберманам и немецким догам (*Bruecker et al., 1989*). Кобели в 2 раза чаще сук страдают от хронической дегенеративной патологии дисков.

Анамнез

В анамнезе животных с синдромами нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника в основном отмечена прогрессирующая дискоординация в течение месяцев и даже лет. Поражены все четыре конечности, но симптомы ярче выражены и начинаются раньше на тазовых конечностях. Иногда владелец отмечает сильное обострение после легкой травмы. Боль в шее отмечена примерно в 40% случаев.

Неврологическая оценка

У большинства пациентов с синдромами нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника результаты общего осмотра будут нормальными. При неврологической оценке основными изменениями в рефлексах тазовых конечностей являются симптомы верхних двигательных нейронов, у собак с хроническим заболеванием часто наблюдается перекрестный рефлекс мышц-разгибателей. Часто отмечается широкий постав задних конечностей. Изменения в рефлексах грудных конечностей в основном незначительные. В хронических случаях часто наблюдаются скованная походка с усилием и атрофия надостной и подостной мышц. Животное часто держит шею изогнутой вентрально. Из-за динамической природы этих нарушений это положение приводит к наименьшей компрессии спинного мозга и нервных корней. Дорсальное растяжение шеи может вызывать боль и, что более важно, усиливать компрессию спинного мозга, что будет выражаться в усилении двигательных симптомов.

Следует избегать лишних манипуляций головой и шеей больного животного во время общего осмотра. Животные с синдромами нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника и тетрапарезом могут наблюдаться амбулаторно или в клинике.

Осмотр / Рентгенография

На обычных рентгеновских снимках пораженного шейного отдела позвоночника можно и не обнаружить никаких нарушений. Нарушения, видимые на обычных рентгеновских снимках и соответствующие каждому синдрому нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника, приведены в таблице 2. Несмотря на то, что по обычным рентгеновским снимкам можно предположить синдром нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника, во всех случаях необходимо выполнить миелографию для (1) определения локализации и количества пораженных позвонков и межпозвонковых пространств, (2) локализации нарушения внутри спинального канала (дорсальное, вентральное или латеральное), (4) определения степени компрессии спинного мозга и (5) определения присутствия или отсутствия динамического нарушения (*Seim and Withrow, 1982*). Типичные миелографические изменения для каждого синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника также приведены в таблице 2.

Стрессовая миелография — это рентгенографическая оценка шейного отдела позвоночника в разных положениях (вентральная флексия, дорсальное разгибание или линейная тракция) во время миелографии. Стрессовая миелография нужна для определения присутствия или отсутствия динамической компоненты в компрессионном нарушении. Классически компрессия с вентральной стороны спинного мозга (вентральная компрессия) при хронической болезни дисков усиливается при дорсальном разгибании и уменьшается при вентральном сгибании и линейной тракции. Подобным образом дорсальная компрессия, связанная с дорсальным динамическим нарушением, может уменьшаться

Таблица 3. Дозировки и режимы применения противовоспалительных препаратов для лечения синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника

КОРТИКОСТЕРОИДЫ	
Дексаметазон	0,2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 3 суток, затем 1 раз в сутки в течение 3 суток, повторный осмотр животного. Можно повторить этот режим один или два раза. Если нет реакции, то нужна операция
Преднизолон	0,5–1,0 мг/кг 2 раза в сутки в течение 3 суток, затем 1 раз в сутки в течение 3 суток, повторный осмотр животного. Можно повторить этот режим один или два раза. Если нет реакции, то нужна операция
Метилпреднизолона натрия сукцинат	30 мг/кг 1 раз как введение в анестезию перед операцией. Этот кортикостероидный препарат дают только один раз перед операцией
<i>Примечание.</i> Дозы кортикостероидов сильно варьируются у различных авторов. Основным правилом является начало лечение с высшей дозы в течение 6 суток, затем серийная неврологическая оценка и при отсутствии улучшений – хирургическая операция.	
НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Аспирин	10 мг/кг 2 раза в день в течение 7 дней, повторный осмотр животного. Если нет реакции, то переход на другой противовоспалительный препарат или операция
Фенилбутазон	10 мг или 22 мг/кг 3 раза в день (не более 800 мг в день) в течение 7 дней, повторный осмотр животного. Если нет реакции, то лечение кортикостероидами или операция
Флуниксина меглюмин	0,5 мг/кг 2 раза в день максимум в течение 2 дней. Если нет реакции, то лечение кортикостероидами или операция
<i>Примечание.</i> Нестероидные противовоспалительные препараты могут вызывать сильное раздражение и изъязвление желудка, если их назначать в дозе выше рекомендуемой и слишком долго, либо в сочетании с кортикостероидами. <i>Основное правило:</i> никогда не назначать нестероидные противовоспалительные препараты в комбинации с кортикостероидами. В основном нестероидные противовоспалительные препараты не так эффективны для снятия боли и пареза, как кортикостероиды	

при вентральной флексии (гипертрофия или гиперплазия желтой связки; мальформация дуги позвонка). Дорсальное разгибание не рекомендуется при обычной рентгенографической оценке пациентов с синдромом нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника, потому что она усиливает компрессию спинного мозга. Полная миелографическая оценка включает латеральные и вентродорсальные снимки плюс латеральный снимок вентральной флексии и линейной тракции, что позволяет клиницисту точно идентифицировать каждый случай и сформулировать терапевтический подход.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В дифференциальном диагнозе синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника всегда нужно рассмотреть любые нарушения, вызывающие боль в шее, парализация или тетрапарез у собак крупных пород (доберманы или немецкие доги). Потенциальными пунктами дифференциального диагноза будут заболевания, похожие на синдром нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника, а именно: экструзия дисков шейного отдела позвоночника, неоплазия, атланто-аксиальная нестабильность, дископандилит, переломы или вывихи, фиброзно-хрящевая гиперплазия. Диагностические мероприятия должны включать сбор анамнеза, неврологическую оценку, биохимические анализы сыворотки, анализ спинномозговой жидкости и рентгенографию. Диагноз синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника подтверждают обычной и стрессовой миелографией.

ЛЕЧЕНИЕ

Синдром нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника является хроническим прогрессирующим заболеванием, которое характеризуется слабостью в тазовых конечностях и часто прогрессирует до тетрапареза. Медикаментозное лечение может на какое-то время улучшить неврологический статус собаки, однако симптомы часто прогрессируют и усугубляют

состояние животного. Лечить ли пациента медикаментозно, зависит от классификации нарушения, степени неврологической дисфункции и количества пораженных позвонков или межпозвонковых пространств. В основном пациентов с болью, парапарезом или тетрапарезом лечат медикаментозно и делают серийные неврологические оценки. Если неврологический статус ухудшается или остается в прежнем состоянии, то рассматривают возможность хирургического лечения. Перед операцией нужно сделать миелографию, чтобы определить количество нарушенных межпозвонковых пространств. В основном у пациентов с множественными нарушениями прогноз будет от осторожного до неблагоприятного.

Медикаментозное лечение

Основным аспектом медикаментозного лечения является строгое ограничение подвижности в течение 3–4 недель. На шею нужно накладывать фиксирующее устройство (шину), если животное относится к этому спокойно. В последующие 3–4 недели рекомендуется постепенное возвращение к нормальной активности. Следует избегать защитных воротников. Несмотря на то, что ограничение подвижности шеи на этот период позволяет снять воспаление спинного мозга, но долгосрочная польза от стабилизации шейного отдела позвоночника при мальформациях, дегенерации дисков, гипертрофии и гиперплазии тканей пока не определена. Строгое ограничение подвижности, наложение лубка на шею и контроль физических нагрузок должны сопровождаться противовоспалительной терапией. Нужно предупредить клиента о возможном резком воздействии противовоспалительных препаратов в данной ситуации. Если не поддерживать строгое ограничение подвижности во время лечения, у пациента может развиться парез из-за острой контузии спинного мозга. Широко используемые противовоспалительные препараты и мышечные релаксанты (и дозировка) приведены в таблице 3. При лечении нужно следить за желудочно-кишечными нарушениями (рвота, кровавая диарея или тошнота). При первых симптомах желудочно-кишечных на-

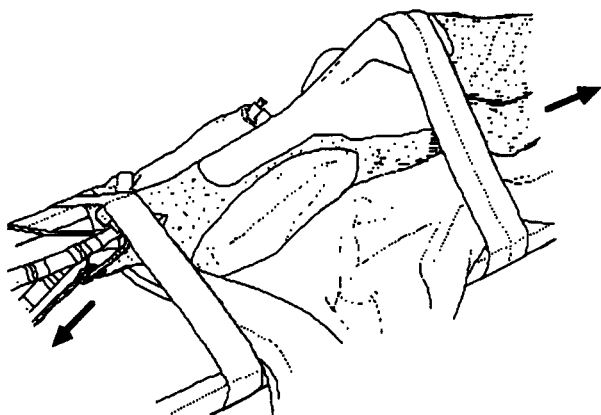


Рис. 1. Правильное позиция для вентрального доступа к шейному отделу спинного мозга. Обратите внимание, что голова и грудные конечности вытянуты для обеспечения линейной тракции шеи

рушений следует прекратить применение противовоспалительных препаратов и начать лечение препаратами-блокаторами H_2 -рецепторов (циметидин, 5–10 мг/кг п/о, в/в, п/к 3–4 раза в сутки, ранитидин, 1–2 мг/кг п/о, в/в, п/к 2–3 раза в сутки, фамотидин, 0,5 мг/кг п/о 1–2 раза в сутки) и препаратами, оказывающими защитное действие на ЖКТ (сукральфат в дозе 0,5–1 г п/о 3–4 раза в сутки). Если медикаментозное лечение будет результативным, то отек спинного мозга уменьшится, начнется ремиелинизация и наступит неврологическая ремиссия. Если же в течение 3–4 недель улучшений не наступает, а состояние даже ухудшается, то нужно рассмотреть возможность хирургического вмешательства.

Хирургическое лечение

Подготовка к операции

Собаке внутривенно вводят метилпреднизолона натрия сукцинат в дозе 30 мг/кг. В течение всей процедуры назначают инфузионную терапию. Во время введения анестезии вводят антибиотики (цефазолин, 20 мг/кг в/в) с профилактической целью, их назначение можно повторить с интервалом в 4–6 часов в течение суток.

Положение животного во время операции

Для вентрального подхода нужно положить пациента в дорсальное положение (таблица 4) на V-образный стол и хорошо прикрепить к столу, чтобы избежать боковых движений. Пациентов с динамическими нарушениями (хроническая дегенеративная болезнь дисков, компрессия «песочные часы», мальформация позвонковой дуги, гипертрофия желтой связки) привязывают к столу с шей в состоянии линейной тракции (рис. 1). Линейная тракция приводит к декомпрессии спинного мозга во время хирургических манипуляций.

Для дорсального подхода пациента укладывают в стерильное положение (таблица 4). Динамическое позиционирование основано на классификации пациента и результатах стрессовой миелографии (таблица 4). Как

правило, если требуется дорсальная декомпрессия, то пациента укладывают с поднятой и осторожно согнутой шеей, под которую подложен круглый валик.

Хирургические методы

Несмотря на то, что для лечения синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника описано множество хирургических техник, только несколько методов имеют долгосрочный прогноз. Целями хирургического вмешательства при синдроме нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника являются снижение компрессии спинного мозга, стабилизация шейного отдела позвоночника, если показано, и обратимость неврологического дефицита. Выбор хирургической техники должен быть основан на классификации, клинических симптомах, виде и количестве нарушений, локализации нарушения внутри спинального канала и присутствии или отсутствии динамических нарушений. Эта информация для каждого класса нарушений представлена в таблице 4. Основными современными хирургическими методами, используемыми для лечения синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника, являются вентральная декомпрессия (вентральный пропил), вентральная тракция-стабилизация (штифты Стейнмана и метилкрилатные межпозвонковые пробки) и дорсальная декомпрессия (дорсальная ламинэктомия).

Вентральная декомпрессия вентральным пропилом

Вентральный пропил дает доступ и возможность визуализации вентральной части шейного отдела спинального канала и ограниченный доступ в межпозвонковое отверстие. Вентральный подход по срединной линии дает возможность выделить длиннейшую мышцу шеи. Латеральная субпериостальная элевация длиннейшей мышцы шеи с вентральной стороны тел позвонков, соседних с нарушенным межпозвонковым пространством или пространствами, позволяет адекватно выделить межпозвонковые диски. При помощи пневматической дрели делают прямоугольный дефект поверх нарушенного межпозвонкового пространства. Чтобы сцентрировать дефект в теле позвонка поверх межпозвонкового пространства, его делают несколько краниальнее к пространству. Глубину дефекта измеряют на глаз, она должна быть равна трем отдельным слоям кости. Во-первых, проходят внешний компактный слой тела позвонка. Во-вторых, определяют и просверливают второй губчатый слой. И, наконец, проходят внутренний корковый слой. Этот слой нужно удалять очень осторожно, используя кюретку 000 и зубной шпатель. Идентифицируют дорсальное фиброзное кольцо и дорсальную продольную связку, используя офтальмологический пинцет, а затем осторожно удаляют их скальпелем №11 Bard Parker. Для того чтобы удалить как можно больше разросшейся связки, требуется большая осторожность. Полной декомпрессии можно достичь, только достигнув твердой мозговой оболочки.

Преимуществами вентрального пропила являются минимальный разрез нормальных тканей, минимальное нарушение нормальных анатомических структур, адекватная визуализация спинального канала, минимальные

Таблица 4. Хирургические методы лечения синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника

Классификация	Клинические симптомы	Количество нарушений	Динамическое или статическое нарушение	Рекомендуемая хирургическая процедура	Прогноз*
Хроническая дегенеративная патология дисков/смещение позвонков	Только боли	Единичное или 2 соседних нарушения	Динамическое	Вентральный пропил или тракция-стабилизация	Благоприятный
			Статическое	Вентральный пропил	Благоприятный
	Парапарез	Единичное	Динамическое	Вентральный пропил или тракция-стабилизация	От превосходного до благоприятного
			Статическое	Вентральный пропил +/-стабилизация	От превосходного до благоприятного
		2 соседних нарушения	Динамическое	Вентральная тракция-стабилизация	Благоприятный
			Статическое	Вентральный пропил и стабилизация	Благоприятный
	Амбулаторный тетрапарез	Единичное	Динамическое	Вентральная тракция-стабилизация	Благоприятный
		2 соседних нарушения	Статическое	Вентральный пропил и стабилизация	Благоприятный
		Более 2 нарушений	Динамическое/статическое	Вентральная тракция-стабилизация	От осторожного до благоприятного
	Безболезненный амбулаторный тетрапарез	Единичное	Динамическое	Вентральная тракция-стабилизация	От осторожного до благоприятного
			Статическое	Вентральный пропил и стабилизация	От осторожного до благоприятного
		2 соседних	Динамическое/статическое	Вентральная тракция-стабилизация	Осторожный
		Более 2 нарушений	Динамическое/статическое	Дорсальная ламинэктомия	Осторожный
Врожденная костная мальформация	От парапареза до тетрапареза	Единичное нарушение (редко)	Статическое	Дорсальная ламинэктомия	Благоприятный
		Множественные нарушения	Статическое	Дорсальная ламинэктомия	Неблагоприятный
Гипертрофия желтой связки	От парапареза до тетрапареза	Единичное нарушение	Динамическое	Дорсальная ламинэктомия	Благоприятный
		Множественные нарушения	Статическое	Вентральная тракция-стабилизация	Благоприятный
			Динамическое/статическое	Дорсальная ламинэктомия	Осторожный
Мальформация дуги позвонка	От парапареза до тетрапареза	Единичное нарушение	Динамическое	Дорсальная ламинэктомия	Благоприятный
		Множественные нарушения	Статическое	Вентральная тракция-стабилизация	Благоприятный
			Динамическое/статическое	Дорсальная ламинэктомия	Осторожный
Компрессия «песочные часы»	От парапареза до тетрапареза	Единичное нарушение	Динамическое	Вентральная тракция-стабилизация	Благоприятный
		Два нарушения	Статическое	Дорсальная ламинэктомия	Благоприятный
			Динамическое/статическое	Вентральная тракция-стабилизация	Осторожный
		Множественные нарушения	Динамическое/статическое	Дорсальная ламинэктомия	Осторожный

*Определение прогнозов.

Превосходный: неврологический статус животного восстановится до нормы.

Благоприятный: неврологический статус животного восстановится практически до нормы (незначительные неврологические отклонения).

Осторожный: неврологический статус животного, возможно, восстановится, но могут остаться неврологические нарушения.

Неблагоприятный: неврологический статус животного, скорее всего, не восстановится.

Тяжелый: неврологический статус животного никогда не восстановится до нормы.

манипуляции со спинным мозгом, быстрое заживление, незначительные осложнения и относительно короткая продолжительность операции. Недостатками декомпрессии вентральным пропилом являются трудности в адекватном удалении всего нарушения, ятрогенная травма позвоночного венозного синуса и возможность нестабильности, вызванной пропилом.

Вентральная тракция и стабилизация

Техники, использующие вентральную тракцию и стабилизацию, значительно улучшают состояние пациентов с динамическими нарушениями. На основе патофизиологии техники, использующие линейную тракцию, растягивают фиброзное кольцо и таким образом уменьшают компрессию спинного мозга. Когда позвоночник стабильно

лизирован в тракции, спинной мозг остается без компрессии. Позднее начинается атрофия фиброзного кольца, что еще больше увеличивает декомпрессию. Для лечения пациентов с синдромом нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника, особенно с дегенерацией дисков, успешно используют несколько методов вентральной тракции-стабилизации. Автор рекомендует два метода – штифты Стейнмана и метилметакрилатный костный цемент, либо межпозвонковая метилметакрилатная пробка. Первоначальный подход в обоих методах совпадает с процедурой вентрального пропилла, однако после локализации нарушенного межпозвонкового пространства нужно выделить его и тела позвонков, краниальные и каудальные к нему. Это необходимо для наложения позвонкового расширителя и/или стабилизирующего устройства.

Штифты Стейнмана и метилметакрилатный костный цемент. Этот метод (*Bruecker et al., 1989*) автор предпочитает применять для пациентов, которым требуется динамическая вентральная тракция-стабилизация. На пораженном межпозвонковом пространстве или пространствах выполняют вентральный пропил до уровня внутреннего коркового слоя; пропил составляет 75% диска (рис. 2). Ширина пропила не должна превышать половины ширины тела позвонка. Длина пропила определяется по толщине позвонковых концевых пластинок. Сверление прекращают после удаления корковых концевых пластинок тела каждого позвонка. Модифицированный ретрактор Гелпи с тупыми концами накладывают в отверстия, просверленные в телах позвонков, краниальных и каудальных к пораженному позвонку (рис. 3). Отверстия по диаметру должны совпадать с тупыми концами ретрактора Гелпи. Ретрактор Гелпи раздвигают и осуществляют линейную тракцию нарушенного межпозвонкового пространства примерно на 2–3 мм. Из большого бугра плечевой кости берут аутогенную губчатую кость и накладывают в пропил. В вентральную поверхность тела позвонка, краниального к нарушенному межпозвонковому пространству, накладывают два штифта Стейнмана диаметром 3 мм, и еще два таких штифта накладывают в тело позвонка, каудального к нарушенному пространству. Штифты вставляют по вентральной срединной линии тела позвонка и направляют дорсолатерально под углом 30–35 градусов, чтобы избежать их вхождения в спинной канал (рис. 4). Очень важно, чтобы штифты прошли через оба корковых слоя. Штифты отрезают, чтобы снаружи оставалось примерно 1,5–2 см. Оставленные концы нужны, чтобы цемент мог их захватить и предотвратить мобилизацию. Стерильный метилметакрилатный костный цементный порошок смешивают с жидким мономером до тестообразной консистенции, чтобы он не прилипал к хирургическим перчаткам. Цемент укладывают вокруг каждого штифта, полностью окружая и покрывая его (рис. 4). В течение 5–10 минут цемент орошают стерильным солевым раствором, чтобы не допустить нагревания при полимеризации. После схватывания цемента позвонковый расширитель убирают. Парные длиннейшие мышцы шеи пришивают краниально и каудально к цементной массе. Рану зашивают обычным способом.

Этот метод можно использовать для расширения и стабилизации двух нарушенных межпозвонковых прост-

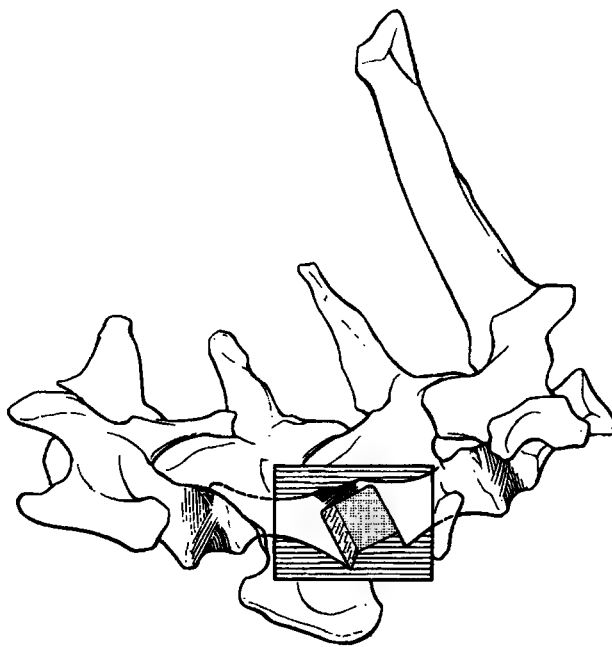


Рис. 2. При использовании одного трансдискового пропила для тракции-стабилизации его длина должна быть равна 75% ширины диска

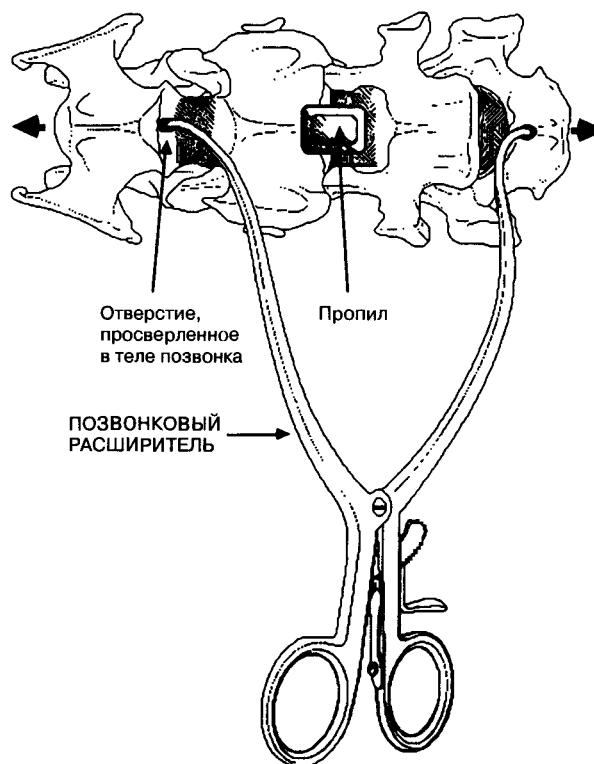


Рис. 3. Техника вентральной тракции и стабилизации. В теле позвонков, краниальных и каудальных нарушенному пространству, просверливают отверстия, чтобы вставить позвонковый расширитель. Раздвижение расширителя приводит к увеличению нарушенного пространства на 2–3 мм

ранств. Преимуществами этого метода перед декомпрессией одним ventральным пропилотом является полная декомпрессия спинного мозга без вхождения в спинальный канал, меньший риск ятрогенных травм спинного мозга, не нужно накладывать на шею лубок, а также более благоприятный прогноз для большинства пациентов. Основным недостатком является наложение штифтов Стейнмана.

Метилметакрилатная пробка тел позвонков. Нарушенные межпозвоночные пространства выделяют, как описано в процедуре ventрального пропилота (*Dixon et al., 1996*). При помощи скальпельного лезвия № 11 в ventральном фиброзном кольце нарушенного межпозвоночного пространства делают фенестрированное окно на 1/2–2/3 ширины тела позвонка. Затем выполняют линейную тракцию, как для метода штифтов Стейнмана и метилметакрилатной тракции-стабилизации. Линейную тракцию нарушенного пространства проводят примерно на 4–5 мм. Тракцию облегчает полное удаление *nucleus pulposus* и части латерального и дорсального фиброзного кольца при помощи высокоскоростной дрели и кусачек Лемперта. Важно удалить как можно больше дискового материала и хряща концевой пластинки без входа в позвоночный канал. Оставляют около 3–5 мм дорсального фиброзного кольца и костной концевой пластинки, что соответствует каждому нарушенному дисковому пространству. Затем при помощи пневматической дрели в теле каждого позвонка делают якорные отверстия для метилметакрилата (рис. 5). Жидкий метилметакрилат вводят в пропилот при помощи шприца с надетым на него катетером, надавливая пальцами, полностью заполняют отверстия метилметакрилатом. Когда цемент начнет затвердевать, его орошают солевым раствором, чтобы предотвратить нагревания при полимеризации. В ventральное пространство выделенного позвонка укладывают губчатую кость, взятую из большого бугра плечевой кости (рис. 6). При обычном закрытии длиннейшей мышцы шеи трансплантат ложится на место.

Преимущества этой техники следующие: не нужно входить в спинальный канал для декомпрессии; сверление пропилота и якорных отверстий не требует специальной техники; можно оперировать сразу несколько нарушенных пространств. Возможным недостатком этого метода является необходимость лубка на шею после операции, особенно если пациент его плохо переносит.

Дорсальная ламинэктомия. Перед ламинэктомией (*Lutan, 1987*) пораженный позвонок идентифицируют при помощи пальпации от выдающегося дорсального остистого отростка C2 и далее каудально. Выделяют пораженный шейный позвонок, кусачками и высокоскоростной хирургической дрелью удаляют дорсальный остистый отросток и пластинку. Ламинэктомия может составлять до 3/4 длины каждого соседнего позвонка, а непрерывную ламинэктомию можно проводить с C4 до C7 в зависимости от размера компрессионного нарушения. Ширина ламинэктомии ограничивается расстоянием между суставными поверхностями краниального позвонка. Пластинку просверливают до периоста внутреннего коркового слоя. Для осторожного входа в периостальный слой и спинальный канал используют зубной шпатель. Для уда-

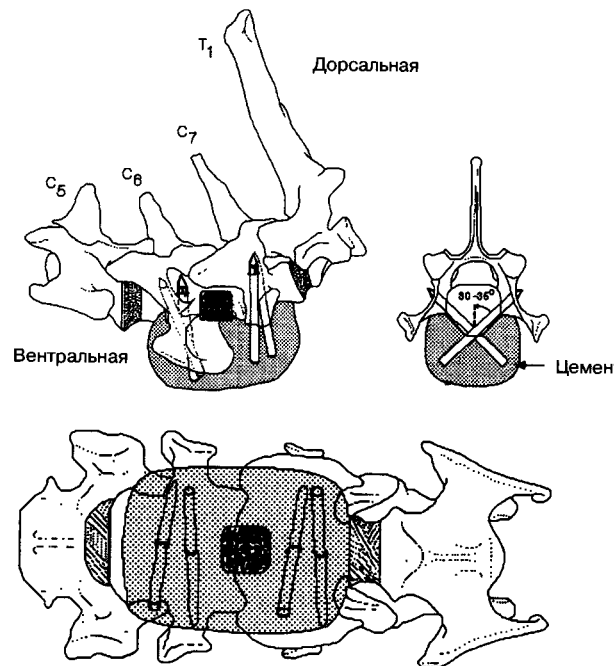


Рис. 4. Техника ventральной тракции и стабилизации. Ventральная декомпрессия при помощи штифтов Стейнмана и стабилизация метилметакрилатным костным цементом. Штифты устанавливают под углом 30–35° к срединной линии, чтобы они прошли через оба корковых слоя, не входя в спинальный канал. Для стабилизации метилметакрилатный костный цемент накладывают поверх всех четырех торчащих концов штифтов

ления желтой связки блоком используют офтальмологический пинцет и скальпель № 11. Поверх места ламинэктомии накладывают аутогенный жировой трансплантат, чтобы предотвратить образование фиброзной ламинэктомической мембраны, что также может привести к компрессии спинного мозга. Сопоставляют параспинальные мышцы и фасции и закрывают как обычно.

Преимуществами этого метода являются декомпрессия сразу в нескольких местах и превосходный обзор дорсальных и дорсолатеральных нарушений. Недостатками являются сильное повреждение мягких и твердых тканей, большое оперативное время, плохой обзор ventральных и ventролатеральных нарушений, множество манипуляций со спинным мозгом при входе в спинальный канал и продолжительный период выздоровления после операции.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ УХОД

Сразу после операции проводят рентгенографию шейного отдела позвоночника и оценивают состояние имплантатов, а через 48 часов после операции проводят первую неврологическую оценку. Непосредственный послеоперационный уход должен включать внутривенную гидратацию, обезболивание соответствующими анальгетиками (буторфанол, 0,2–0,4 мг/кг в/в или в/м каждые 4 часа по необходимости, оксиморфон, 0,05–0,1 мг/кг в/в или в/м каждые 4 часа, по необходимости, бупренорфин, 5–15 мкг/кг в/в или в/м каждые 6 часов, по необходимо-

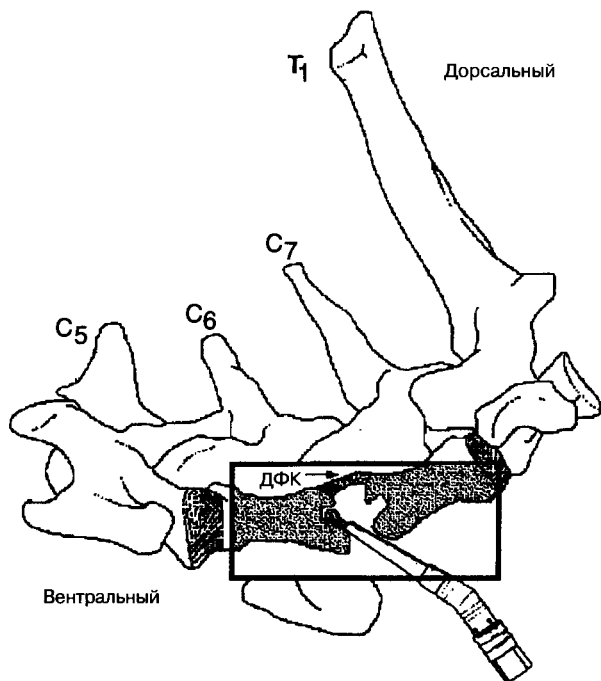


Рис. 5. Метод метилметакрилатной пробки между позвонками. Нарушенное межпозвонковое пространство расширяют на 4–5 мм при помощи линейной тракции. Пневматической дрелью удаляют дисковый материал и хрящ концевых пластинок. Для метилметакрилата сверлят якорные отверстия. Нужно оставить по 3–4 мм дорсального фиброзного кольца (ДФК) нетронутыми

сти), отмену кортикостероидов, мониторинг дыхательной деятельности, измерение объема брюшной полости каждые 4 часа в течение суток (могут быть дилатация/заворот желудка) и мониторинг возможной судорожной активности. На всех пациентов надевают защитный воротник вместе со шлейкой.

Послеоперационный уход для амбулаторных больных включает строгое ограничение подвижности и прогулки на поводке 2–3 раза в день в течение 2–3 недель, затем в следующие 6–8 недель – постепенное увеличение физической нагрузки. Нужно избегать скользких поверхностей.

Послеоперационный уход за оперированными больными должен включать физиотерапию (пассивные физические нагрузки), гидротерапию (плавание) и использование вспомогательной тележки, пока животное не может ходить самостоятельно. Специальные неопреновые и нейлоновые шлейки хорошо помогают ослабленным пациентам с тетрапарезом. Особый уход нужен лежачим пациентам, чтобы не допустить развития пролежней, инфекции мочевыводящих путей и пневмонии. Для предотвращения образования пролежней нужны мягкие или водяные матрасы.

Послеоперационное обследование пациента должно включать рентгенографическую оценку через 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции и неврологическую оценку в зависимости от статуса (в основном ежедневно для амбулаторных пациентов, а затем через 1, 2, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции).

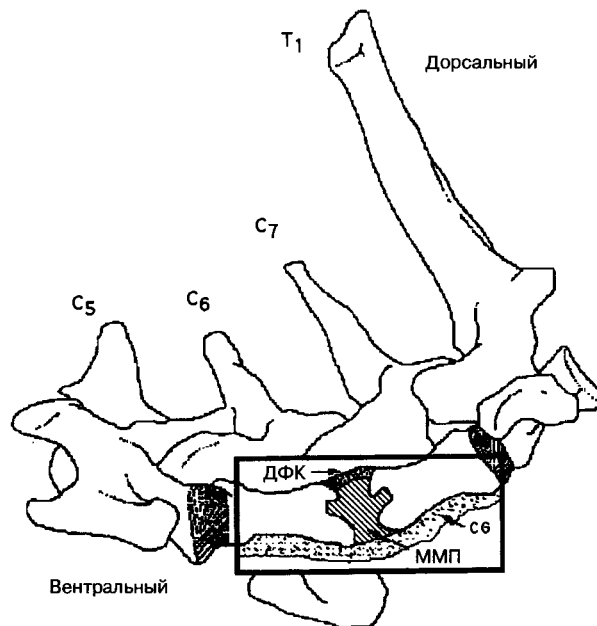


Рис. 6. Метод метилметакрилатной пробки между позвонками. Метилметакрилатную пробку (ММП) укладывают в пропиленный и якорные отверстия, губчатый костный трансплантант (ГКТ) помещают вдоль вентральной поверхности пораженного позвонка

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Краткосрочные осложнения (непосредственно после операции или в течение первого месяца) зависят от процедуры, но в основном относятся к отторжению имплантатов или техническим затруднениям во время операции.

При использовании штифтов Стейнмана и цемента могут возникнуть следующие осложнения: миграция штифтов, нарушение их целостности, ятрогенная травма спинного мозга или отторжение имплантатов, то есть все они относятся к используемому оборудованию. Эти осложнения наблюдаются только у 10% пациентов. Редко возникают осложнения, связанные с метилметакрилатной пробкой, был один случай отторжения имплантата и один случай дископсидиоза. Основным осложнением дорсальной ламинэктомии является ятрогенное повреждение спинного мозга.

Наиболее распространенным долгосрочным осложнением (в течение более чем 1 месяца после операции) у пациентов с хронической дегенеративной патологией дисков, смещением позвонков или компрессией «песочные часы», которым сделали вентральный пропил или вентральную тракцию-стабилизацию, является развитие вторичных компрессионных нарушений в соседнем межпозвонковом пространстве. Предполагается, что когда межпозвонковое пространство сливается, давление на соседние пространства увеличивается. Возможно, у некоторых пациентов это давление усиливает нестабильность позвоночника и последующую компрессию спинного мозга, либо некоторые пациенты предрасположены к дегенерации дисков в нижней части шейного отдела позвоночника, что способствует

развитию вторичных нарушений. Вне зависимости от причин эти явления связаны с эффектом домино и отмечаются у 25% пациентов через 5–60 месяцев после операции по установке штифтов Стейнмана и метилметакрилатной стабилизации. Только в одном случае после установки метилметакрилатной пробки наблюдался эффект домино.

ПРОГНОЗ

Для пациентов, которым проводили медикаментозное лечение, в основном прогноз будет от осторожного до неблагоприятного, это зависит от классификации нарушения, тяжести неврологических симптомов и количества нарушений. Послеоперационный прогноз также зависит от классификации нарушений, тяжести неврологических симптомов, числа нарушений, хирургических методов и послеоперационного ухода (таблицы 1 и 4).

Литература

- Bruecker KA, Seim HB, Blass CE: Caudal cervical spondylomyelopathy: Decompression by linear traction and stabilization with Steinmann pins and polymethyl methacrylate. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:677, 1989.
- Bruecker KA, Seim HB, Withrow SJ: Clinical evaluation of three surgical methods for treatment of caudal cervical spondylomyelopathy of dogs. *Vet Surg* 18:197, 1989.
- Dixon BC, Tomlinson JL, Kraus KH: Modified distraction-stabilization technique using an interbody polymethyl methacrylate plug in dogs with caudal cervical spondylomyelopathy. *J Am Vet Med Assoc* 208:61, 1996.
- Lyman R: Continuous dorsal laminectomy for treatment of Doberman pinschers with caudal cervical vertebral instability and malformation. *Proceedings of the 5th Annual Veterinary Medical Forum, San Diego*, 1987.
- Seim HB, Withrow SJ: Pathophysiology and diagnosis of caudal cervical spondylomyelopathy with emphasis on the Doberman pinscher. *J Am Vet Med Assoc* 18:241, 1982.

Неполная оссификация мышелка плечевой кости

ДЕНИЗ ДЖ. МАРСЕЛЛИН-ЛИТТЛ

Неполная оссификация мышелка плечевой кости (НОМПК) была отмечена при обследовании 28 спаниелей с полностью сформированным скелетом (Marcellin-Little et al., 1994). НОМПК может объяснить результаты других исследований (Vanini et al., 1988; Kaderly and Lamothe, 1992), которые позволили предположить, что спаниели предрасположены к переломам мышелка плечевой кости (ПМПК) и что у этих пород собак такие переломы могут развиваться после небольших травм.

Причины НОМПК остаются неизвестными. Заболевание является полигенным, наследуется по рецессивному аллелю (Marcellin-Little et al., 1994). Очень мало известно о патогенезе этого заболевания. У щенков нормальная оссификация мышелка плечевой кости начинается в 2-недельном возрасте и полностью заканчивается в 8–12 недель. У больных собак нет слияния двух основных центров оссификации на медиальной и латеральной сторонах мышелка. Эти две части остаются разделенными фиброзной тканью. Фиброзная ткань является самой слабой частью мышелка плечевой кости и делает его склонным к переломам. Размер НОМПК различен, она варьируется от практически полной оссификации мышелка плечевой кости до полностью фиброзных медиальной и латеральной сторон мышелка.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Породная предрасположенность

НОМПК зафиксирована у кокер спаниелей, британских спаниелей, бойкин спаниелей, ротвейлеров, смешанных пород, где матерью была спаниель. НОМПК была также обнаружена у помеси английского сеттера и пойнтера. Вероятно, НОМПК присутствовала в случаях ПМПК

после легких травм у собак со сформировавшимся скелетом, а именно, спрингер спаниелей, кавалер кинг чарльз спаниелей и кламбер спаниелей. Заболевшие кокер спаниели в основном были домашними собаками и вели малоподвижный образ жизни, а британские спаниели и бойкин спаниели были рабочими охотничьими собаками. НОМПК следует предполагать у любой взрослой собаки с ПМПК после легкой или незамеченной травмы, особенно у спаниелей и других рабочих собак.

Как правило, собак с НОМПК приводят к ветеринарному врачу по причине хромоты или ПМПК, их средний возраст составляет 6 лет (от 2 до 12 лет). У кокер спаниелей НОМПК наблюдается в 3–5 раз чаще, чем у сук (Marcellin-Little et al., 1994). У заболевших кокер спаниелей ожирения отмечено не было (Marcellin-Little et al., 1994), но последние отчеты говорят об обратном (Brown et al., 1996).

Клинические симптомы

У собак с НОМПК может и не быть ПМПК. В анамнезе часто упоминается легкая хромота с нагрузкой на конечность в течение нескольких дней или нескольких месяцев, не поддающаяся лечению противовоспалительными препаратами. У большинства собак с таким анамнезом была НОМПК без ПМПК, хотя у некоторых наблюдались хронические ПМПК. Эпизоды острой хромоты без нагрузки на конечность могли развиваться после периодов нормальной активности, таких как прыжки, бег или ходьба. У большинства собак с острой хромотой без нагрузки на конечность потом обнаруживали ПМПК, но у некоторых не было никаких рентгенографических доказательств переломов (Kaderly and Lamothe, 1992; Marcellin-Little et al., 1994).



Рис. 1. Медиалатеральный (А) и краниальный медиально-каудолатеральный (В) косой снимок под углом 15° локтевого сустава в состоянии гиперфлексии. Сука кокер спаниеля, НОМПК. На локтевом отростке, головке лучевой кости и медиальном венечном отростке видны остеофиты. На снимке В центр блока находится на равном расстоянии от медиальной и латеральной коры локтевой кости. Поперек мыщелка плечевой кости проходит рентгенопрозрачная линия

У собак с НОМПК без ПМПК пальпация даст сходные результаты с дегенеративной патологией суставов (ДБС) локтевого сустава. Это легкая крепитация, уменьшение угла сгибания на 20–30° и боль при перерастяжении или гиперфлексии при пронации за лапу. У собак с острым ПМПК клиническими симптомами были очаговое опухание поверх локтевого сустава, сильное смещение и отек грудной конечности, боль и крепитация при манипуляциях. У собак с хроническими ПМПК могут наблюдаться выраженная крепитация и ограничение подвижности сустава на 60–90°, минимальная боль или ее отсутствие во время пальпации. Из нашего опыта можем сказать, что у всех собак НОМПК была билатеральной. НОМПК следует предполагать и при односторонних ПМПК, диагноз подтверждается обнаружением неполной оссификации в неповрежденном контралатеральном мыщелке. Поэтому так важно оценить оба локтевых сустава у потенциально больных собак.

ДИАГНОСТИКА

Рентгенография

Для диагностики НОМПК важна тщательная рентгенографическая оценка мыщелков обеих плечевых костей. Нужно сделать медиолатеральные снимки флексии и гиперфлексии суставов и краниокаудальный снимок внешней ротации на 15 градусов (медиально-каудолатеральный косой снимок краниальной ротации на 15 градусов). Последний снимок можно получить, используя вертикальный или горизонтальный луч. Для осуществления этих специфических снимков требуется седация

собаки (оксиморфон, 0,05 мг/кг в/в или ацепромазин, 0,025 мг/кг в/в).

В целом мыщелке (без перелома) фиброзная пластина находится между медиальной и латеральной стороной мыщелка, на краниокаудальных снимках (когда рентгеновский луч проходит кость параллельно пластине) она видна как рентгенопрозрачная линия (рис. 1). На этом снимке рентгенопрозрачная линия простирается от средней точки блока проксимально. Иногда ее длина составляет только 1–2 мм (частичная рентгенопрозрачная линия). Чаще она достигает уровня фиброзного рубца или надблокового отверстия (полная рентгенопрозрачная линия). Поскольку ее ширина составляет лишь 0,5–1 мм, нужно использовать чувствительную пленку и оптимальную экспозицию. Также при 5-градусной внутренней и внешней ротации от основного положения кость мыщелка плечевой кости будет закрыта фиброзной расходящейся пластиной и не видна на снимках. Интересно, что у большинства собак (92%) с НОМПК (Marcellin-Little et al., 1994) присутствует и ДБС, а у 25% собак с НОМПК на рентгеновских снимках виден смещенный фрагментированный медиальный венечный отросток. Поэтому так важна дифференциация НОМПК и фрагментации венечного отростка как причин ДБС. У спаниелей НОМПК без фрагментации медиального венечного отростка наблюдается редко. Следовательно, у спаниелей с ДБС следует предполагать и НОМПК или фрагментацию медиального венечного отростка. У половины собак с НОМПК на рентгеновских снимках видна периостальная реакция надблокового края, это предполагает

переломы или стрессовое ремоделирование надмыщелковой области.

Острые ПМПК у взрослых собак обычно латеральные и медиальные Y-образные. Также часто встречается ДБС (88%) и фрагментация медиального венечного отростка (56%). В 16% переломов по надблоковому краю наблюдается периостеальная пролиферация.

Хронические ПМПК будут латеральными. Это происходит потому, что Y-образные переломы диагностируются сразу из-за механических трудностей в использовании поврежденной конечности. Также хронические ПМПК могут развиваться со временем без каких-либо побудительных причин. В этом случае латеральные переломы происходят чаще, чем медиальные, потому что головка лучевой кости находится с латеральной стороны мыщелка. На рентгеновских снимках собак с хроническими ПМПК наблюдаются деминерализация пораженной части мыщелка, периостеальная пролиферация и образование манжетки. В дифференциальный диагноз взрослых собак с ПМПК следует включить и другие причины патологических переломов после небольших травм. У этих собак диагноз ПМПК подтверждается рентгеновскими снимками контралатерального мыщелка.

У молодых собак с острыми ПМПК невозможно подтвердить диагноз НОМПК, потому что не завершена оссификация контралатерального мыщелка. На предмет НОМПК контралатеральный мыщелок следует оценивать с помощью рентгенографии после достижения собакой возраста 1 года.

Компьютерная томография

Из-за того, что рентгенопрозрачную линию трудно визуализировать на рентгеновских снимках, для диагностики часто используют компьютерную томографию (КТ). КТ более чувствительный и специфичный метод визуализации, нежели рентгенография. Собакам дают наркоз и укладывают в дорсальное положение с вытянутыми грудными конечностями. С шагом 1–2 мм делают поперечные снимки дистальной части плечевой кости, проксимальной части локтевой кости и проксимальной части лучевой кости. Фиброзная пластина видна как линия ослабления, ограниченная с каудальной стороны блока (Marcellin-Little et al., 1994) или отделенная медиальной и латеральной стороной мыщелка (рис. 2). Обычно виден склероз соседней кости как область ослабления сигнала. КТ может подтвердить фрагментацию медиального венечного отростка.

Ядерная сцинтиграфия

Ядерная сцинтиграфия может быть применена для оценки мягких тканей и костного метаболизма у собак с хронической хромотой, у которых не обнаружены ортопедические нарушения при общем осмотре. У собак с НОМПК отмечено повышенное поглощение радиоизотопов в дистальной части плечевой кости.

Хирургическая оценка

У собак с ПМПК как следствием НОМПК поверхность перелома мыщелка похожа на плоскую корковую кость, она слегка неровная и покрыта слоем фиброзной ткани толщиной в 1 мм. Около краев перелома можно увидеть износ суставного хряща. После подъема сломанных поверхностей периостальным элеватором начинается сла-



Рис. 2. Компьютерная томография локтевого сустава, показанного на рис. 1. Поперечный разрез мыщелка плечевой кости и локтевого отростка. Видны неполная оссификация мыщелка (стрелка) и склероз соседней кости

бое кровотечение. При сверлении мыщелка плечевой кости для установки трансмыщелкового винта преодолевают слой компактной костной ткани, кровотечение обычно отсутствует.

ЛЕЧЕНИЕ

Перелом мыщелка плечевой кости

У 39 собак из 42 (93%) с НОМПК были ПМПК. У 9 собак (21%) были билатеральные переломы. 25 из 47 переломов (53%) имели Y-образную форму, а 17 из 47 (36%) были латеральными переломами, 5 из 47 переломов (11%) были медиальными, только 1 перелом не был классифицирован. Хирургическая операция с открытым вправлением и внутривенной фиксацией является единственным способом лечения ПМПК. Y-образные ПМПК восстанавливают, применяя каудальный доступ к дистальной части плечевой кости в комбинации с остеотомией локтевого отростка. На каудомедиальную и каудолатеральную стороны дистальной части плечевой кости накладывают трансмыщелковый костный винт и костные пластинки. Латеральные ПМПК восстанавливают через латеральный подход к дистальной части плечевой кости. В данном случае устанавливают трансмыщелковый винт, а в надмыщелковой части сломанного фрагмента устанавливают один или два дополнительных костных винта или проволоки Киришнера. Все винты должны быть покрыты изолирующим слоем. Медиальные ПМПК восстанавливают через медиальный подход к дистальной части плечевой кости, а внутренняя фиксация совпадает с фиксацией латеральных ПМПК. Для всех типов ПМПК процент неудачной внутренней фиксации у собак с НОМПК (23%) будет выше, чем у пациентов с переломами по другим причинам (4,6%). Поврежденные мыщелки могут не восстановиться после

реконструкции из-за присутствия фиброзной ткани на месте неполной оссификации или склероза мыщелка. Это увеличивает подвижность имплантатов. Несмотря на то, что мы не знаем природу сил, действующих на фиброзную ткань мыщелка, опыт показал, что лучше использовать крупные винты, которые плотнее и сильнее удерживают пораженный мыщелок. При возможности мы рекомендуем установку 4,5-миллиметровых корковых винтов (*Synthes, Inc., Paoli, PA*), для мелких собак нужно использовать 3,5-миллиметровые винты (*Synthes, Inc., Paoli, PA*). Вокруг конечности на 3–5 дней накладывают бандаж с мягким внутренним слоем, чтобы предупредить опухание. После восстановления перелома в шинах нет необходимости. В течение 6–8 недель после операции активность собак ограничивается пешими прогулками.

При хронических ПМПК или неудачном восстановлении острого ПМПК неизбежны окколосуставной фиброз, костное ремоделирование и образование манжетки. Хронические ПМПК являются латеральными и могут оставаться незамеченными несколько недель. Смещение сломанной латеральной части мыщелка плечевой кости может варьироваться от 2 мм до 2 см. Нехирургические меры лечения должны включать снижение веса, контроль активности, периодическую терапию нестероидными противовоспалительными агентами, которые в основном дают удовлетворительный результат, даже при сильном смещении фрагментов. Маловероятно, что в этих случаях даже хирургическим вмешательством можно достичь анатомического восстановления.

Неполная оссификация мыщелка плечевой кости

Оптимальный способ лечения собак с НОМПК без ПМПК неизвестен. На рентгеновских снимках 19 мыщелков с НОМПК было зафиксировано 7 частично рентгенопрозрачных и 12 полностью рентгенопрозрачных линий. 3 из 7 (43%) мыщелка с частично рентгенопрозрачной линией и 1 из 12 (8%) с полностью рентгенопрозрачной линией были сломаны в период с 11-го дня до 18-го месяца после диагностики. На основании этих цифр можно сделать вывод, что примерно одна собака из пяти с НОМПК может сломать мыщелок плечевой кости в течение 18 месяцев после первоначальной диагностики.

При НОМПК для усиления кости костные винты накладывают поперек мыщелка плечевой кости (рис. 3). Для оценки профилактического действия трансмыщелковых винтов еще не было проведено нужных исследований. Трансмыщелковые костные винты были установлены на 10 несломанных мыщелках с НОМПК. Ни один из этих мыщелков не сломался после операции. 4 собаки с 5 прооперированными мыщелками были обследованы через 6–23 месяца после установки винтов (в среднем через 18 месяцев), и ни у одной не обнаружено хромоты. Однако на краниокаудальных рентгеновских снимках по-прежнему была видна рентгенопрозрачная линия поперек мыщелка плечевой кости, что говорит о том, что оссификация не закончилась даже после установки винтов. Поэтому в связи с большим числом переломов у собак с НОМПК мы рекомендуем установку трансмыщелковых винтов всем собакам с рентгенопрозрачной линией поперек мыщелка плечевой кости.



Рис. 3. Медиолатеральный (А) и краниальный медиально-каудолатеральный (В) косой снимок под углом 15° локтевого сустава в состоянии гиперфлексии. 2-летний кобель британского спаниеля с НОМПК. Снимок сделан сразу после установки 4,5-миллиметрового коркового трансмыщелкового винта. Поперек мыщелка плечевой кости видна рентгенопрозрачная линия. Рентгенографические симптомы дегенеративной патологии суставов отсутствуют

ПРОФИЛАКТИКА

Из-за генетической природы этого заболевания мы рекомендуем не пускать в разведение больных собак. Однако поскольку средний возраст появления заболевания составляет 6 лет, к этому моменту многие из больных собак могут произвести уже несколько пометов. Мы рекомендуем вести анамнез хромоты грудных конечностей, ограниченной подвижности локтевого сустава и НМПК после легких травм у производителей, боковых породных линий и пометов больных животных.

Литература

Brown DC, Conzemius MG, Shofer FS: Body weight as a predisposing factor for humeral condylar fractures, cranial cruciate rupture and intervertebral disc disease in cocker spaniels. *Vet Comp Orthop Traumatol* 9:75, 1996. *Cocker spaniels with humeral condylar fractures weighed significant-*

ly more ($P < 0.05$) than Cocker spaniels without humeral condylar fractures.

Kaderly RE, Lamothe M: Incomplete humeral condylar fracture due to minor trauma in a mature cocker spaniel. *J Am Anim Hosp Assoc* 28:361, 1992. *Spaniel breeds ($P = 0.001$), and Cocker spaniels ($P = 0.03$) are predisposed to humeral condylar fractures.*

Marcellin-Little DJ, DeYoung DJ, Ferris KK, Berry CM: Incomplete ossification of the humeral condyle in spaniels. *Vet Surg* 23:475, 1994. *Retrospective study of 157 dogs with humeral fractures and prospective study of 18 skeletally mature spaniels with humeral condylar fractures caused by a minor or unknown trauma.*

Marcellin-Little DJ, Roe SC, De Young DJ: What is your diagnosis? *J Am Vet Med Assoc* 209:727, 1996. *Radiographic and computed tomographic images of incomplete ossification of the humeral condyle in a Brittany spaniel.*

Vannini R, Olmstead ML, Smeak DD: Humeral condylar fracture caused by minor trauma in 20 adult dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:355, 1988. *Cocker spaniels over 2 years of age are predisposed ($P < 0.01$) to humeral condylar fractures caused by a minor trauma.*

Дисплазия локтевого сустава у собак

ПЕТЕР Д. ШВАРЦ

У молодых растущих собак нарушение развития локтевого сустава является самой распространенной причиной хромоты грудных конечностей. Ветеринарные клиницисты часто называют эти нарушения дисплазией локтевого сустава. Термин «дисплазия локтевого сустава» скорее обозначает, чем определяет серию из четырех аномалий развития, которые приводят к мальформации и дегенерации локтевого сустава. Три хорошо известными формами дисплазии локтевого сустава являются отрыв крючковидного отростка (ОКО), фрагментированный медиальный венечный отросток (ФМВО) и рассекающий остеохондрит (РО) медиальной части мышелка плечевой кости. Выделенным позднее четвертым типом дисплазии локтевого сустава является неконгруэнтность (НК), которая выражается в смещении и мальформации локтевого сустава. Неконгруэнтность может быть одна или чаще в комбинации с ОКО, ФМВО и РО.

АНАТОМИЯ ЛОКТЕВОГО СУСТАВА

На головку лучевой кости приходится 75–80% несущей суставной поверхности локтевого сустава, а медиальный венечный отросток локтевой кости обеспечивает 20–25% несущей суставной поверхности. Венечный отросток является суставным возвышением локтевой кости, расположенным дистально к блоковой вырезке, и частично окружает медиальную и каудальную сторону головки плечевой кости (рис. 1). Большой и более выраженный медиальный венечный отросток образуют медиальный край локтевого сустава, а меньший латеральный венечный отросток расположен каудально к головке лучевой кости. Головка лучевой кости лежит в той же плоскости, что и латеральный венечный отросток и лате-

ральная сторона медиального венечного отростка. Медиальный венечный отросток располагается дистально, латерально и медиально примерно на 30–35°. Для поддержания конгруэнтности суставных поверхностей луче-локтевого сустава единый дистальный эпифиз локтевой кости должен расти со скоростью, равной сумме скоростей роста проксимального и дистального эпифизов лучевой кости.

Плече-локтевой сустав плотный и конгруэнтный, он образован артикуляцией блока мышелка плечевой кости с блоковой (полулунной) вырезкой локтевой кости. Этот сустав играет главную роль в ограничении движения в саггитальной плоскости и придает дополнительную стабильность локтевому суставу. Крючковидный отросток образует проксимальный выступ блоковой вырезки, и во время разгибания локтевого сустава он входит в ямку локтевого отростка. Крючковидный отросток предотвращает латеральную и ротационную нестабильность сустава при нагрузках. Нормальной подвижностью локтевого сустава является сгибание на 30–40° и разгибание на 170–180°.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**Общие принципы**

Вокруг причин дисплазии локтевого сустава у собак не прекращаются споры. Одни считают, что не может быть единой причины для различных форм дисплазии. Четыре известных состояния могут встречаться как по отдельности, так и в комбинациях.

Многие считают, дисплазия локтевого сустава в своих различных формах является проявлением более общего состояния, известного как остеохондроз (Olsson, 1993). Остеохондроз (ОС) является патологическим

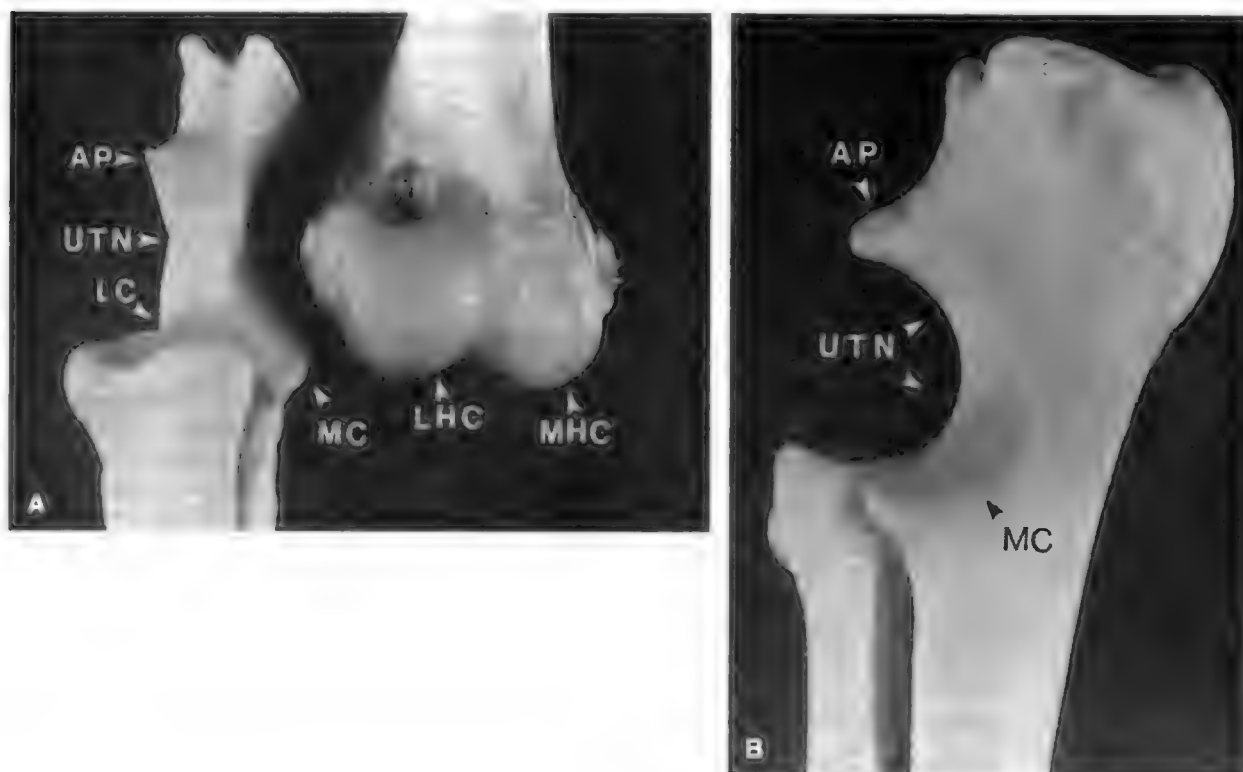


Рис. 1. Нормальная анатомия костей локтевого сустава. **А.** Краниокаудальный вид. **В.** Медиалатеральный вид (МС – медиальный венечный отросток, ЛС – латеральный венечный отросток, УТН – локтевая блоковая вырезка, АР – крючковидный отросток, МНС – медиальная сторона мыщелка плечевой кости, ЛНС – латеральная сторона мыщелка плечевой кости)

процессом, происходящим в растущем хряще. Причинами ОС являются несколько этиологических факторов: питание, быстрый рост, форма сустава и генетика. Основным признаком ОС является нарушение эндохондральной оссификации, которое приводит к сохранению хряща. В суставном толстом хряще некроз и механическое давление могут привести к образованию трещин и клапанов. Остатки хряща делают растущие пластинки (эпифизы) более чувствительными к расщеплению и асимметричному росту.

Роль питания в нарушении развития скелета, таком как дисплазия локтевого сустава, очень спорна и сложна. От скорости роста, избытка энергии (калорий) и кальция, питательности пищи и методов кормления зависит вероятность возникновения нарушений развития скелета. Главной ролью питания является модуляция частоты и тяжести заболевания, особенно в раннем возрасте во время интенсивного роста. В частности, большой вред приносит перекорм калорийным кормом и передозировка кальция. Но одни диетические мероприятия не могут предотвратить развитие скелетных нарушений.

Полигенный базис нарушения развития скелета, такого как дисплазия локтевого сустава, был выявлен у лабрадоров ретриверов, бернских горных овчарок, ротвейлеров, немецких овчарок и бассет хаундов. Установленная наследственность составляет 0,27–0,77, вследствие чего необходим строгий контроль разведения, чтобы снизить заболеваемость дисплазией локтевого сустава. Собак с дисплазией локтевого сустава нельзя допускать в программу разведения. Также из разведения должны быть исключе-

ны племенные кобели и суки, давшие помет с дисплазией локтевого сустава. Заводчики и владельцы должны знать о наследственном характере этого нарушения.

В результате ОС, наследственных и пищевых факторов, а также травм или неизвестных причин развивается дисбаланс в развитии лучевой и локтевой костей или внутри локтевой блоковой вырезки, который может привести к изменениям в строении локтевого сустава (Wind, 1993). Из-за ускоренного роста собаки крупных и гигантских пород более подвержены болезням роста скелета, таким как дисплазия локтевого сустава. Аномалиями, связанными с неконгруэнтностью, являются расширение суставных поверхностей плече-лучевого и плече-локтевого суставов, асимметричный продольный рост лучевой и локтевой костей, краниальное смещение мыщелка плечевой кости и нарушение блоковой вырезки, которая образует симметричную дугу с блоком мыщелка плечевой кости. Эти мальформации приводят к аномальным механическим напряжениям и ослабляют локтевой сустав.

Отрыв крючковидного отростка

Отрывом крючковидного отростка называется отсутствие центра оссификации крючковидного отростка, который соединяет последний с проксимальной частью метафиза локтевой кости. В нормальном состоянии формирование кости у собак заканчивается к 16–20-й неделям жизни. Если на рентгеновских снимках крючковидный отросток не присоединен к кости в возрасте 20 недель, это говорит о болезненном процессе и невозможности последующего

присоединения отростка. В большинстве случаев крючковидный отросток и метафиз локтевой кости соединяет фиброзная или фиброзно-хрящевая ткань. Причиной ОКО считается несинхронный рост локтевой и лучевой костей (Olsson, 1993; Sjostrom, 1995). Если лучевая кость становится длиннее локтевой кости на уровне локтевого сустава, головка лучевой кости начинает оказывать проксимальное давление на блок плечевой кости. Это давление через блок плечевой кости передается в крючковидный отросток, что может вызвать пластическую деформацию крючковидного отростка и/или помешать объединению кости при помощи вторичного центра оссификации в крючковидном отростке.

Неправильное формирование дуги блоковой вырезки локтевой кости, которое приводит к ее неконгруэнтности с блоком плечевой кости, может также predispose к мальформациям и развитию ОКО. Как следствие этой мальартикуляции могут наблюдаться движения между центром оссификации крючковидного отростка и метафизом локтевой кости, они также будут мешать объединению кости.

ОКО был зафиксирован у собак крупных пород: немецких овчарок, немецких догов, сенбернаров, лабрадоров, ирландских волкодавов, пойнтеров, бладхаундов, пиренейских овчарок и ньюфаундлендов. Самая высокая заболеваемость зафиксирована у немецких овчарок. ОКО также был отмечен у хондродистрофичных пород: бассет хаундов, французских бульдогов и дачхундов. Примерно треть случаев является билатеральным нарушением. Считается, что к ОКО приводит генетическая предрасположенность. Никакой половой предрасположенности к ОКО выявлено не было.

Фрагментированный медиальный венечный отросток

ФМВО представляет собой хрящевую или костно-хрящевую фрагментацию или трещину в медиальном венечном отростке. Считается, что это проявление остеохондроза венечного отростка (Olsson, 1993). Патофизиология этого процесса отличается от патофизиологии ОКО, потому что венечный отросток не имеет центра оссификации. У молодых собак медиальный венечный отросток состоит из хряща, в котором эндохондральный процесс оссификации более продолжительный по сравнению с другими суставными поверхностями. Это замедление оссификации может predispose медиальный венечный отросток к фрагментации в момент приложения механического давления.

Другой возможной причиной ФМВО является неконгруэнтность сустава из-за асинхронного роста лучевой и локтевой костей (Wind, 1993). Если на уровне локтевого сустава лучевая кость становится относительно короче плечевой кости, то венечный отросток передает проксимально направленное давление на блок плечевой кости. Вместо лучевой кости, предоставляющей основную несущую поверхность в грудной конечности, эту роль начинает выполнять венечный отросток. Результирующее аномальное давление нарушает развитие венечного отростка, что приводит к фрагментации или аномальной оссификации. Этот тип нарушений роста приводит к расширению плече-лучевого сустава и расхождению суставных поверхностей луче-локтевого сустава при

шаге. Остеохондроз растущих пластинок может вызвать асинхронный рост луча и локтевой кости.

ФМВО является нарушением роста костей и чаще всего наблюдается у собак крупных пород, обычно лабрадоров ретриверов, золотистых ретриверов, бернских горных овчарок, немецких овчарок, чау-чау, бордер колли и ньюфаундлендов. Кобели болеют чаще сук и это заболевание, как правило, бывает билатеральным (30–80%). Считается, что к ФМВО существует генетическая предрасположенность.

Рассекающий остеохондрит (РО) мыщелка плечевой кости

Патофизиология РО медиальной стороны мыщелка плечевой кости похожа на патофизиологию РО плечевого сустава (Olsson, 1993). У животных с РО клетки растущих пластинок и незрелого суставного хряща не могут нормально дифференцироваться. Процесс эндохондральной оссификации задерживается во время роста хряща, что приводит к аномальному утолщению области, которая менее устойчива к механическим напряжениям. Питание незрелого хряща осуществляется путем диффузии питательных веществ из синовиальной жидкости, поэтому увеличенная толщина хряща нарушает метаболизм, приводит к дегенерации и некрозу плохо питаемых хрящевых клеток. При механическом напряжении в утолщенном хряще возникают трещины, что приводит к образованию хрящевых клапанов, то есть рассекающему остеохондрозу (РО).

РО является болезнью роста и чаще всего встречается у собак крупных пород, обычно лабрадоров ретриверов, золотистых ретриверов, ротвейлеров, немецких овчарок и ньюфаундлендов. Половой предрасположенности пока не выявлено. Это состояние чаще всего бывает билатеральным (в 30–80% случаев). Считается, что к РО приводит генетическая предрасположенность.

Неконгруэнтность (НК) локтевого сустава

Неконгруэнтность является результатом смещения и мальформации локтевого сустава (Wind, 1993). Существует по крайней мере две формы неконгруэнтности локтевого сустава, которые могут присутствовать по отдельности, параллельно в одном или в противоположном локтевых суставах. Одна форма неконгруэнтности возникает из-за несинхронного роста луча и локтевой кости, что приводит к проксимальному опережению роста венечного отростка суставной поверхности луча. Этот вид НК приводит к аномальной нагрузке, ослаблению и эрозии хряща в плече-локтевой части локтевого сустава, расширению плече-лучевого сустава и несовпадению шага между венечным отростком и головкой луча. ФМВО связана с этой формой НК.

Неконгруэнтность также может быть результатом мальформации блоковой вырезки локтевой кости. Слегка эллиптическая блоковая вырезка с уменьшенной кривизной дуги будет слишком мала для конгруэнтной артикуляции с блоком плечевой кости. Это дает контакт с крючковидным отростком, венечным отростком и медиальной стороной мыщелка плечевой кости, но малый контакт или даже его отсутствие с другими областями. Аномальное механическое давление на крючковидный отросток, венечный отросток и медиальную сторону мы-

шелка плечевой кости может предрасполагать соответственно к ОКО, ФМВО и РО. Эта форма неконгруэнтности приводит к мальформации суставной поверхности плече-локтевого сустава.

Неконгруэнтность чаще всего наблюдается у тех же пород собак, что и ОКО, ФМВО и РО. У НК не было выявлено никакой половой предрасположенности. Основным предрасполагающим фактором нужно считать генетику.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОБЩЕГО ОСМОТРА

По клиническим симптомам и результатам общего осмотра практически невозможно дифференцировать различные формы дисплазии локтевого сустава. Клинические симптомы дисплазии локтевого сустава чаще всего появляются в возрасте 4–6 месяцев, но могут стать явными только в 8 месяцев или позже. Начальная хромота может варьироваться от перемежающейся до персистирующей и от легкой до сильной. В анамнезе этих собак часто отмечена скованность движений после отдыха или большой физической нагрузки. Большинство владельцев отмечают, что их собаки слегка хромают и хромота усиливается после физической нагрузки. Локоть часто держится отведенным, а конечность супинирована. Нарушения в походке характеризуются ограниченной подвижностью (при сгибании и разгибании) пораженного локтевого сустава.

Могут присутствовать суставные выпоты и опухоли. Суставные выпоты чаще всего сосредоточены с латеральной стороны между латеральным надмышечком плечевой кости и локтевым отростком. Разгибание и сгибание локтевого сустава могут вызывать боль. Надавливание пальцами на медиальную сторону сустава и вокруг медиальной части коллатеральной связки также может вызывать боль. Сгибание локтевого и запястного суставов под углом 90°, а затем пронация и супинация запястья могут вызывать боль у собак с дисплазией локтевого сустава. Может пальпироваться крепитация, а при остеоартрите в продвинутой стадии крепитация превалирует. Результаты общего осмотра собак с хронической дисплазией локтевого сустава являются крепитация, мышечная атрофия, ограниченная подвижность, околосуставное утолщение, суставные выпоты и пальпация остеофитов. Остеофиты пальпируются как «жемчужное ожерелье» на латеральной стороне локтевой кости в районе блоковой вырезки. Хроническая дисплазия локтевого сустава приводит к сильному повреждению суставных поверхностей и околосуставных мягких тканей. Продвинутый остеофитоз, частичная или полная эрозия хряща и оссификация связок и околосуставных тканей являются результатами этого заболевания.

Тщательный анализ анамнеза и результатов общего осмотра помогут ветеринару дифференцировать дисплазию локтевого сустава от других распространенных причин хромоты грудных конечностей у молодых растущих собак, таких как паностеит, РО плечевого сустава, травма, септический артрит и авульсия или кальцификация сгибательных сухожилий медиального надмышечка.

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Для оценки дисплазии локтевого сустава необходимы снимки в четырех проекциях. Это должны быть медиола-

теральный снимок при гиперфлексии сустава, краниолатеральный-каудомедиальный косой снимок под углом 15° (растяжение и медиолатеральная супинация) и краниокаудальный снимок (рис. 2). Из-за высокой вероятности билатерального заболевания обязательно нужно сделать снимки обоих локтевых суставов. При всех формах дисплазии локтевого сустава будут рентгенографические доказательства остеоартрита, однако остеофиты, околосуставная губа, субхондральный склероз и кисты не являются патогномоническими.

Отрыв крючковидного отростка

Точный диагноз ОКО можно быстро поставить по обычным рентгеновским снимкам, сделанным при правильном позиционировании животного (рис. 3). Лучшее всего ОКО виден на медиолатеральном снимке сустава в гиперфлексии. На медиолатеральных снимках несогнутой конечности крючковидный отросток может быть закрыт вышележащим краем медиального надмышечка плечевой кости. Если собака старше 5–6 месяцев, то присутствие рентгенопрозрачной линии между крючковидным отростком и проксимальным метафизом локтевой кости является диагностическим показателем. Отделение и смещение крючковидного отростка чаще всего происходит в более старшем возрасте.

Фрагментированный медиальный венечный отросток

Фрагментированный медиальный венечный отросток редко виден на обычных рентгеновских снимках. Фрагменты венечного отростка могут быть хрящевыми или слишком мелкими костными, которые не обладают достаточной плотностью для визуализации на рентгеновских снимках, а наложение головки луча на медиальный венечный отросток мешает прямой визуализации. Предварительный диагноз ФМВО ставят на основании нарушений, которые показывают вторичный остеоартрит и исключают другие, лучше видимые на рентгеновских снимках причины (ОКО, РО). Для диагностики ФМВО нужны все четыре описанные проекции локтевого сустава (рис. 2).

Наиболее удобным местом для наблюдения развития остеофитов является проксимальный край крючковидного отростка на медиолатеральных снимках локтевого сустава в гиперфлексии. Эти остеофиты могут быть очень мелкими, поэтому на остальных проекциях их закрывают другие структуры. На стандартном медиолатеральном снимке часто виден склероз блоковой вырезки и вырезки локтевой кости каудально к основанию венечного отростка, остеофиты на краниальном краю головки луча и шаговое несоответствие между латеральной частью венечного отростка и головкой луча. Околосуставную губу и образование остеофитов на медиальной стороне венечного отростка (часто путают с ФМВО), медиальном и латеральном надмышечке лучше всего рассматривать на краниокаудальных и косых снимках. Эти изменения встречаются не только при ФМВО, но и при ОКО, РО и НК.

Существуют более чувствительные и точные специализированные диагностические методы, такие как линейная томография, контрастная артрография, ксерорентгенография, компьютерная томография (КТ) и маг-



Рис. 2. Рентгеновские снимки 8-месячного лабрадора ретривера с фрагментированным медиальным венечным отростком (ФМВО) и РО, которые рекомендуется делать при диагностике дисплазии локтевого сустава. **А.** Медиалатеральный. **В.** Медиалатеральный снимок при гиперфлексии сустава. **С.** Краниокаудальный. **Д.** Краниолатеральный-каудомедиальный косой снимок под углом 15°. (Op – остеофиты, Sc – субхондральный склероз, OCD – рассекающий остеохондрит). ФМВО был обнаружен во время диагностической операции

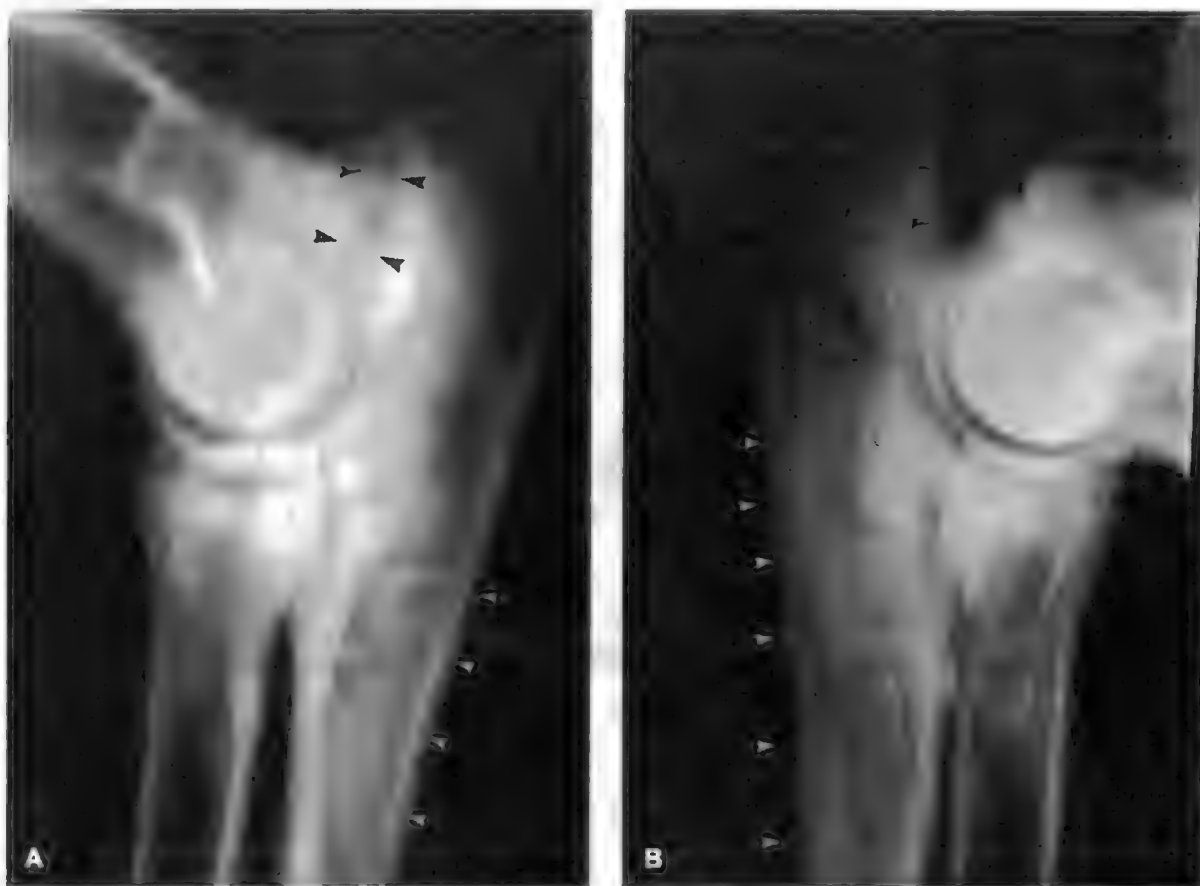


Рис. 3. Рентгеновские снимки 9-месячной немецкой овчарки с отрывом крючковидного отростка (ОКО, черные стрелки) и паностеитом (белые стрелки). А. Медиалатеральный снимок. В. Медиалатеральный снимок сустава к гиперфлексии. Обратите внимание, как трудно идентифицировать ОКО на обычных рентгеновских снимках

нитный резонанс (МР), которые можно использовать в диагностике ФМВО (Carpenter *et al.*, 1993). КТ и МР являются наиболее чувствительными диагностическими методами (более 90%), благодаря которым легче диагностировать присутствие ФМВО и заболеваний венечного отростка. Благодаря этим методам можно диагностировать несмещенные *in-situ* фрагменты, несмещенные и минерализованные венечные отростки и несмещенные и аномально минерализованные венечные отростки, когда по рентгеновским снимкам и результатам общего осмотра невозможно поставить точный диагноз. Прекрасной альтернативой является артроскопическое исследование медиальной составляющей локтевого сустава через артротомию. Этот метод используют для подтверждения диагноза ФМВО.

Рассекающий остеохондрит

РО мыщелка плечевой кости лучше всего диагностировать по краниокаудальным и косым рентгеновским снимкам. Первоначальным рентгенографическим симптомом является куполообразный или треугольный рентгенопрозрачный дефект в субхондральной кости медиальной стороны мыщелка плечевой кости, находящийся на медиальном венечном отростке. Чаше всего эта рентгенопрозрачная область окружена склеротической границей. При прогрессировании заболевания развиваются остеоартритные изменения, такие же, как и при ФМВО.

Прекрасным диагностическим инструментом для подтверждения РО является артроскопия. Для обследования медиальной составляющей локтевого сустава используют медиальные порталы.

Неконгруэнтность локтевого сустава

По обычным рентгеновским снимкам очень трудно диагностировать НК. Для демонстрации асимметрии в росте лучевой и локтевой костей используют несколько измерительных техник. Однако малое расхождение суставных поверхностей, не превышающее 1 мм, очень трудно измерить или увидеть. Преимущества КТ и МР перед обычными рентгеновскими снимками – точность, чувствительность, предсказуемость результатов – еще не были зафиксированы, но, скорее всего, в скором будущем их станут использовать для определения малейших расхождений в суставных поверхностях. Для диагностики неровностей и неконгруэнтности суставных поверхностей при дисплазии локтевого сустава КТ и МР являются самыми предпочтительными методами (рис. 4). Благодаря ним можно точно диагностировать и сопутствующие заболевания, такие как ОКО, РО и ФМВО. Диагностическими критериями для НК являются расширение суставных поверхностей плече-лучевой и плече-локтевого суставов, шаговое несоответствие между головкой лучевой кости и латеральным венечным отростком, отсутствие конгруэнтной дуги в блоковой вырезке, что не позволяет блоку войти в



Рис. 4. Рентгеновские снимки и компьютерные томограммы 8-месячной бернской овчарки с билатеральным ФМВО и НК. **А.** Медиалатеральный снимок правого локтевого сустава. **В.** Сагитальные и поперечные компьютерные томограммы правого локтевого сустава. **С.** Медиалатеральный снимок левого локтевого сустава. **Д.** Сагитальные и поперечные компьютерные томограммы левого локтевого сустава. ФМВО показан стрелками. На компьютерных томограммах хорошо видна неконгруэнтность. В правом локтевом суставе видны мальформация блоковой вырезки и асимметричный рост луча и локтевой кости, в левом локтевом суставе видно только последнее

мыщелок плечевой кости, склеротические субхондральные костные изменения венечного отростка и паложение медиальной стороны мыщелка плечевой кости.

ЛЕЧЕНИЕ

Пока не существует лучшего метода лечения дисплазии локтевого сустава. Нехирургические методы (снижение

веса, ограничение физической нагрузки, назначение нестероидных противовоспалительных и хондропротективных препаратов) так же эффективны, как и хирургические. К сожалению, большинство исследователей отводят на наблюдение за эффективностью хирургических и нехирургических методов слишком мало времени, поэтому они не могут сформулировать точный долгосрочный про-

гноз какого-либо метода лечения. Лучшие клинические результаты после хирургического лечения наблюдались у молодых собак в возрасте до года без продвинутого остеоартрита. Хирургическое лечение собак снижает временной интервал от появления первых симптомов и диагностики до улучшения, уменьшает хромоту, повышает активность по сравнению с собаками, которых лечили нехирургическими методами. Пока не проведено долгосрочных исследований состояния собак после хирургических операций, хирургическое вмешательство следует считать основным методом лечения собак с ОКО, ФМВО и РО. Вне зависимости от методов лечения остеоартрит будет прогрессировать. Во всех случаях владельцев собак нужно проинформировать о прогрессировании остеоартрита и будущем медикаментозном лечении. Следует избегать назначения кортикостероидов из-за их побочных эффектов и повреждения суставного хряща при продолжительном приеме этих препаратов. Хондропротективные препараты, такие как полисульфатированные гликозаминогликаны или глюкозамин и хондроитин сульфат, могут ограничить повреждение хряща и его дегенерацию. Они также снимают боль и воспаление.

Отрыв крючковидного отростка

Хирургическое вмешательство является единственным методом лечения ОКО. Существует три метода проведения такого типа операций. Несмотря на то, что удаление рекомендуют только после прекращения роста собаки (после 9 месяцев), большинство хирургов рекомендуют удаление сразу после постановки точного диагноза. Оторванный крючковидный отросток может инициировать воспаление и ускорить развитие дегенеративной болезни суставов. Раннее удаление может минимизировать прогрессирование артрита (Roy et al., 1994). С хирургической точки зрения ОКО легко доступен через латеральный подход к локтевому суставу (Piermattei, 1993).

Альтернативой удалению является фиксация изолированными винтами. Причиной сохранения крючковидного отростка является обеспечение стабильности локтевого сустава, в то время как удаление может инициировать нестабильность сустава. При фиксации винты вводят в каудально-краниальном или краниально-каудальном направлении. В последнем случае процедура легче и требуется более узкий хирургический подход. Хотя в литературе описано очень мало случаев, фиксация изолированными винтами дала очень обнадеживающие результаты (Fox et al., 1996). Фиксация изолированными винтами препятствует сильному ремоделированию и дегенерация крючковидного отростка. В таких случаях отросток удаляют.

Проксимальная остеотомия локтевой кости является еще одной хирургической процедурой, которую применяют для лечения ОКО (Gilson et al., 1989; Sjostrom et al., 1995). Основной целью этой процедуры является перестройка плече-лучевого суставного пространства. Эта процедура относительно проста и не требует артротомии. Через каудальный подход выделяют проксимальную часть стержня локтевой кости (Piermattei, 1993). Как можно дистальнее к локтевому суставу осцилляционной пилой или проволокой Джигли проводят косую остеотомию. Не рекомендуют использовать остеотом, потому что он фрагментирует кость. Маленький безопасный ин-

трамедуллярный штифт или проволоку Киршнера диаметром 1,6–2,4 мм направляют от локтевого отростка через остеотомическое отверстие и устанавливают посреди стержня кости. Косая остеотомия и штифт защищают проксимальную часть локтевой кости от угловых смещений под действием трехглавой мышцы. После операции в особо тяжелых случаях наблюдается некоторое расширение отверстия в процессе перестройки плече-локтевого сустава. Остеотомия локтевой кости дистальнее к уровню локтевого сустава не может изменить конфигурацию блоковой вырезки локтевой кости, но неизбежно изменяет относительное расположение суставных поверхностей лучевой и локтевой костей внутри локтевого сустава. В последнем отчете отмечено, что костная целостность ОКО и улучшение клинических функций наступали в 95% случаев (21/22) лечения заболеваний локтевого сустава. Остеотомия проксимальной части локтевой кости является альтернативой удалению ОКО, а также может выступать как сопутствующее лечение с удалением ОКО и фиксацией изолированными винтами.

Фрагментированный медиальный венечный отросток

До сих пор идут споры по поводу лечения ФМВО. В нескольких опубликованных научных отчетах продемонстрировано отсутствие явного преимущества хирургического удаления фрагментов перед нехирургическими или медикаментозными методами лечения (Huibregtse et al., 1994; Bouck et al., 1995). К сожалению, в большинство исследований не включены долгосрочные результаты и никто не сравнил достоинства и недостатки медикаментозных плюс хирургических и одних хирургических методов лечения. Большой интерес вызывает использование хондропротективных препаратов в ранний послеоперационный период, но их эффективность пока не доказана. Для установления полезности этого вида медикаментозной терапии еще нужны контрольные клинические исследования. До проведения этих исследований рекомендуют раннее хирургическое лечение, включая диагностическую артротомию (или артроскопию) и удаление оторвавшихся фрагментов плюс медикаментозное лечение. Медикаментозное лечение заключается в ограничении подвижности, снижении веса, малой физической нагрузке и назначении нестероидных противовоспалительных или хондропротективных препаратов. Старым собакам с продвинутым остеоартритом и собакам, владельцы которых отказываются от операции, рекомендуют медикаментозное лечение вместо хирургического.

Хирургическая операция может рассматриваться как диагностическая процедура. Клиента следует предупредить о возможности нахождения неотделившихся фрагментов внутри сустава. В одном исследовании 30 локтевых суставов с подозрением на ФМВО только в 57% случаев (17/30) при диагностической операции были найдены явно фрагментированные венечные отростки (Carpenter et al., 1993).

Для доступа к медиальному венечному отростку описано несколько подходов, включая и остеотомию медиального надмыщелка, тенотомию одного *pronator teres* или в комбинации с тенотомией *flexor carpi radialis* с десмотомией медиальной коллатеральной связки или без нее, внутримышечная сепарация между *pronator teres* и

flexor carpi radialis или между *flexor carpi radialis* и мышцами-сгибателями пальцев, и остеотомия проксимальных диафизов локтевой кости (Piermatteri, 1993). Предпочтительнее внутримышечная сепарация из-за легкости, скорости, адекватного выделения и минимальной болезненности. Вне зависимости от выбранного хирургического подхода очень важно идентифицировать все суставное пространство медиального венечного отростка при получении доступа к суставу. Очень часто область медиального венечного отростка вовлечена в артикуляцию с головкой луча, краниальным концом или латеральным краем. При обследовании только медиальной стороны венечного отростка можно получить ложноотрицательные результаты. Ложноположительные результаты можно получить, когда луче-локтевую артикуляцию (венечного отростка) принимают за костный фрагмент. Во избежание ошибок следует индуцировать движение сустава во время визуальной инспекции. Стабилизируя проксимальную часть локтевой кости одной рукой и супинируя и проируя запястье другой рукой, хирург может дифференцировать нормальные структуры от аномальных. При этих манипуляциях виден поворот головки луча, а не локтевой кости или венечного фрагмента. Все суставное пространство следует прощупать тупым инструментом на предмет хрящевых фрагментов. После удаления фрагментов культю венечного отростка выскабливают для удаления всех костных и других остатков, а затем промывают перед закрытием сустава. Результаты операции могут варьироваться от больших отдельных фрагментов до трещин в хряще и легкого обесцвечивания хряща. В нескольких отчетах отмечалось, что ОКО и ФМВО были связаны друг с другом, как «соприкасающиеся» нарушения. Несмотря на то, что оба эти состояния могут встречаться вместе, это бывает нечасто, и прямая причинно-следственная связь еще не выявлена. Чаще всего «соприкасающиеся» нарушения являются нарушениями износа, которые показывают неправильную артикуляцию совпадающих суставных поверхностей. Лучшей альтернативой открытой артротомии является удаление фрагментов инструментами, направляемыми артроскопом. Диагностику и лечение как артроскопом, так и инструментами можно успешно проводить через медиальный портал.

Рассекающий остеохондрит

Предписано ранее хирургическое лечение, включая диагностическую артротомию и удаление отделившихся фрагментов. Настоятельно рекомендуется медиальный подход к локтевому суставу путем инцизии мышц, что не требует остеотомии или десмотомии (Piermatteri, 1993). Следует удалять весь отделившийся и поднявшийся хрящ, а подхрящевой дефект выскабливают до здоровой кровотокающей кости. Артроскопия является прекрасной альтернативой открытой артротомии. Диагностику и лечение как артроскопом, так и инструментами можно успешно проводить через медиальный портал.

Неконгруэнтность локтевого сустава

По обычным рентгеновским снимкам невозможно определить тип и степень неконгруэнтности, а следовательно, и вид хирургической процедуры. Но и во время открытой артротомии или при артроскопии также трудно выявить мальформацию локтевой блоковой вырезки и асинхрон-

ный рост луча и локтевой кости. Без предоперационной КТ и МР очень трудно определить хирургический метод, необходимый для лечения неконгруэнтности данного локтевого сустава. Пока отсутствуют сравнительные исследования, рекомендации по хирургическому лечению НК нужно давать очень осторожно.

При операции НК выглядит как износ венечного отростка и медиальной стороны мыщелка плечевой кости, который сопровождается глубокой эрозией, бороздами и полосами суставного хряща. Целью хирургического лечения НК, когда локтевая кость относительно длиннее луча, является восстановление нормальной артикуляции плече-лучевого сустава. Это сопровождается удлинняющей остеотомией луча с плотной фиксацией (костной пластиной или внешним скелетным фиксатором). Трудности возникают при регулировке луча с мыщелком плечевой кости. Любое небольшое несоответствие может привести к новой неконгруэнтности, абразивности хряща и остеоартриту.

При лечении НК следует рассмотреть и две другие хирургические опции: короноидэктомия или динамическую остеотомию локтевой кости, при которой удаляют соответственно часть медиального венечного отростка или проксимальную часть локтевой кости. При удалении достаточного количества кости (венечного отростка или проксимальной части локтевой кости), так чтобы головка луча вступила в контакт с латеральной частью мыщелка плечевой кости, мышечное усилие и вес тела поставят головку на место анатомически и плече-лучевой сустав будет восстановлен. При короноидэктомии могут использоваться высокоскоростное сверло или остеотом, которыми удаляют суставной хрящ и нижележащую субхондральную кость медиального венечного отростка. Длина удаляемой кости должна быть равна щели между головкой луча и мыщелком плечевой кости. Короноидэктомию делают через медиальный подход к лучевому суставу так же, как в случае ФМВО и РО. С другой стороны, конгруэнтности локтевого сустава можно достичь, укорачивая локтевую кость при помощи остеотомии ее проксимальной части (Gilson et al., 1989). Локтевую кость выделяют через каудальный подход к ее проксимальному стержню и дистальнее блоковой вырезки выполняют косую остеотомию. Ширина удаляемой кости должна быть равна щели между мыщелком плечевой кости и головкой луча, она должна позволить лучу и дистальной части локтевой кости двигаться проксимально, пока головка луча не начнет нормально артикулировать с латеральной частью мыщелка плечевой кости. Маленький безопасный интрамедуллярный штифт или проволоку Кишнера направляют от локтевого отростка через остеотомическое отверстие и устанавливают посреди стержня кости. Косая остеотомия и штифт защищают проксимальную часть локтевой кости от угловых смещений под действием трехглавой мышцы. После операции при восстановлении наблюдается некоторое сужение щели. В последнем отчете были высказаны возражения против использования интрамедуллярных выравнивающих штифтов, потому что считалось, что возникшее угловое несоответствие, индуцированное усилием трехглавой мышцы, может быть полезно для восстановления конгруэнтности сустава (Thomson et al., 1995). Для установления истины нужны дополнительные исследования. Артроскопия является прекрасной альтернативой. Арт-

роскопическая визуализация через медиальную часть локтевого сустава позволяет оценить суставные поверхности венечного отростка. Быстро можно найти износ и через артроскопию провести короноидэктомию.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностика

Не существует корреляции между клиническими, рентгенографическими и патологическими симптомами. У собак с минимальными рентгенографическими изменениями могут быть тяжелые клинические симптомы — боль и хромота, а собаки с явными рентгенографическими доказательствами остеоартрита могут быть относительно асимптоматичными. Внимательный клиницист всегда должен предполагать дисплазию локтевого сустава, особенно ФМВО и НК, у собак крупных пород с хромотой грудных конечностей.

Если локтевой сустав считается причиной хромоты, а рентгенографические результаты сомнительны, то нужно провести повторную оценку через 4–8 недель. За этот период прогрессирование остеоартрита позволит уточнить диагноз. К сожалению, это ожидание вредно сказывается на здоровье собак, поэтому ранняя диагностика и хирургическое лечение дают большую надежду на благоприятный прогноз.

Анализ синовиальной жидкости можно использовать для подтверждения патологии внутри сустава, но он не имеет диагностического значения для подтверждения дисплазии локтевого сустава. Синовиальная жидкость должна быть соломенного цвета с нормальной или пониженной вязкостью. При цитологической оценке должно быть: менее 10 000 ядерных клеток на мкл, среди которых более 90% должны быть одноядерными.

Для локализации частичной хромоты используют сканирование кости или радиоизотопные маркеры. Несмотря на то, что костные сканы не могут точно диагностировать причину частичной хромоты, они помогают клиницисту локализовать ее место (кость, сустав, мягкая ткань). Когда локтевой сустав идентифицирован как источник хромоты, клиенту предлагают провести КТ, МР или диагностическую операцию. Если современные методы диагностики не доступны клиенту, рекомендуют диагностическую операцию (артротомию/артроскопию).

Нередко в одном или обоих локтевых суставах присутствуют сразу несколько типов дисплазии локтевого сустава. Каждое нарушение может развиваться независимо или они могут сосуществовать друг с другом. Если нет отрицательных результатов КТ и МР, НК следует предполагать в любом локтевом суставе с клиническими симптомами дисплазии. Неконгруэнтность локтевого сустава следует считать предрасполагающим фактором к ОКО, ФМВО и РО, поэтому удаление кости или фрагментов хряща без коррекции НК можно считать только частичным решением этой патологической проблемы. Пусть КТ и МР не очень доступны, но проведение диагностики с их помощью следует всегда настоятельно предлагать клиенту перед началом лечения. Отсутствие простых, дешевых, но эффективных и точных методов диагностики продолжает оставаться основной клинической проблемой.

Артроскопия является прекрасным хирургическим методом доступа к медиальной части локтевого сустава.

Можно сразу визуализировать структуры — медиальный венечный отросток, латеральный венечный отросток, медиальную и латеральную стороны мыщелка плечевой кости, медиальную сторону головки луча, блоковую вырезку локтевой кости и каудальную сторону крючковидного отростка. Также можно обследовать износ мыщелка плечевой кости и венечного отростка (НК), ФМВО, РО и хрящевые и субхондральные нарушения. Артроскопия минимально повреждает мягкие ткани, что ускоряет послеоперационное восстановление, однако эти возможные преимущества пока недостаточно исследованы на собаках.

Лечение

Предлагаемые терапевтические методы основаны на личном опыте и выводах автора. Автор предпочитает артроскопию как метод обследования сустава и лечения ФМВО, НК (короноидэктомию) и РО, и считает, что для лечения собак с дисплазией локтевого сустава нужно использовать хондропротективные препараты.

Отрыв крючковидного отростка

После постановки диагноза ОКО рекомендуется хирургическое вмешательство. На основании рентгенографических доказательств остеоартрита и внешнего вида крючковидного отростка выполняют или одну остеотомию проксимальной части локтевой кости, или в комбинации с удалением ОКО. Если на рентгеновских снимках видно сильное прогрессирование остеоартрита, а ОКО потерял форму, то медлить с операцией нельзя. Это заключение основано на гистологических исследованиях удаленных крючковидных отростков в запущенных случаях, при которых была найдена инфильтрация фиброзной ткани и хрящевая метаплазия ОКО. В таких случаях попытка остеосинтеза не оправдана и не имеет смысла. Остеотомия локтевой кости восстанавливает правильное положение ее проксимальной части относительно луча, минимизируя НК, которая является результатом асимметричного роста этих двух костей. При этой процедуре не восстанавливается недоразвитая блоковая вырезка. Некоторые исследователи рекомендуют в первую очередь провести остеотомию локтевой кости, и если в течение 8–12 недель не начнется остеосинтез между крючковидным отростком и метафизом локтевой кости и клинические симптомы не улучшатся, то нужно удалить ОКО во время второй операции.

Фрагментированный медиальный венечный отросток

При подозрении на ФМВО рекомендуется провести его удаление через артроскопию или артротомию. Без проведения КТ или МР операция должна быть представлена клиенту как диагностическая. В более чем 43% случаев при обследовании венечного отростка не находят очевидной фрагментации или трещин венечного отростка. Эти суставы могут выглядеть нормальными и только на суставных поверхностях медиального венечного отростка и медиальной стороне мыщелка плечевой кости будут видны следы износа. Такие суставы, скорее всего, будут неконгруэнтными.

Хорошими кандидатами на хирургическую операцию являются молодые собаки или собаки среднего возраста с легким или средним остеоартритом. Собак же с прогрес-

сирующим остеоартритом перед операцией нужно пролечить медикаментозно. При выполнении артротомии изменяют межмышечный подход к медиальной части локтевого сустава. Межмышечную инцизию делают в основном между *flexor carpi radialis* и мышцами-сгибателями пальцев. В этом месте находится мало нейрососудистых ветвей, а медиальная коллатеральная связка лучше защищена, чем при инцизии между *pronator teres* и *flexor carpi radialis*. Рекомендуют ретракцию суставной капсулы и мышц при помощи малого ретрактора Гелпи. Очень важно провести сильную пронацию и абдукцию предплечья, чтобы адекватно открыть медиальную часть сустава. В случаях ФМВО с фрагментациями и трещинами венечного отростка и явным износом соседних или сопоставляющихся суставных поверхностей мышелка плечевой кости выполняют простое удаление фрагмента. Если ФМВО сопутствует глубокая эрозия соседнего венечного отростка или медиальной части мышелка плечевой кости, удаление фрагмента комбинируют с короноидэктомией.

Рассекающий остеохондрит

Если артроскопия невозможна, то в этом случае также рекомендуют хирургический подход с медиальной сепарацией мышц. Нет необходимости в дифференциации между ФМВО и РО перед операцией, потому что в обоих случаях рекомендуют медиальный подход. Часто после удаления фрагмента субхондральная кость выглядит склеротичной и ее трудно выскабливать. В этих случаях для восстановления васкуляризации такого участка рекомендуют сверление множества мелких отверстий при помощи сверла или проволоки Киришнера. Нужно тщательно обследовать суставную поверхность венечного отростка на предмет износа или сопутствующей ФМВО.

Неконгруэнтность локтевого сустава

Чаще всего НК диагностируют в случае отрицательных результатов при хирургической диагностике медиальной части локтевого сустава на ФМВО. Износ вместе с ФМВО, РО или при их отсутствии является показателем НК. При столкновении с этой дилеммой необходимы КТ и МР. Если присутствует обширная эрозия, борозды или полосы на суставной поверхности медиального венечного отростка, рекомендована короноидэктомия. Без точной диагностики (КТ и МР) и сравнительного обследования обычно рекомендуемая остеотомия проксимальной части локтевой кости не нужна. Если проведена диагностика при помощи КТ и МР, то для лучшего соответствия костей рекомендуют короноидэктомию и/или остеотомию проксимальной части локтевой кости. На основании собственного опыта автор свидетельствует, что далеко не каждой собаке с НК приносят пользу эти процедуры.

ПРОГНОЗ

Очень трудно давать долгосрочный прогноз для каждой отдельной собаки. Общий прогноз для собак с дисплазией локтевого сустава будет от осторожного до благоприятного. Уже на момент диагностики у большинства собак наблюдается легкая или сильная степень развития остеоартрита. Болезнь прогрессирует, несмотря на лечение. У средне пораженных собак после консервативного или хи-

рургического лечения конечность функционирует нормально, хотя они и будут несколько ограничивать нагрузку из-за аккомодации дискомфорта в локтевом суставе. Для рабочих и охотничьих собак нужно также постепенно снизить нагрузку. У собак с далеко зашедшими дегенеративными изменениями суставов наблюдается ухудшение общего состояния.

Литература

- Bouck GR, Miller CW, Taves CL: A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the canine elbow. *Vet Comp Orthop Traum* 8:177, 1995.
- A prospective clinical study comparing surgical versus medical treatment of FMCP and OCD of the elbow joint over a 9-month follow-up.
- Carpenter LG, Schwarz PD, Lowry JE, et al: Comparison of radiologic imaging techniques for diagnosis of fragmented medial coronoid process of the cubital joint in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 203:78, 1993.
- A prospective study in which 30 canine elbow joints suspected of having an FMCP were evaluated, comparing the accuracy of diagnosis of five imaging techniques (plain film radiography, xeroradiography, linear tomography, arthrography, and computed tomography) to surgical observation.
- Fox SM, Burbidge HM, Bray JC, et al: Ununited anconeal process: Lag-screw fixation. *J Am Anim Hosp Assoc* 32:52, 1996.
- The description of a new technique for lag-screw fixation of UAP and the clinical results in eight dogs (10 elbow joints).
- Gilson SD, Piermattei DL, Schwarz PD: Treatment of humeroulnar subluxation with a dynamic proximal ulnar osteotomy. *Vet Surg* 18:114, 1989.
- The clinical results of surgically treating humeroulnar subluxation in 13 dogs with 18 affected elbows by proximal ulnar osteotomy.
- Huibregtse BA, Johnson AL, Muhlbaier MC, et al: The effect of treatment of fragmented coronoid process on the development of osteoarthritis of the elbow. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:190, 1994.
- A retrospective clinical study comparing surgical versus medical treatment of FMCP of the elbow joint during evaluation of clinical function and the development of osteoarthritis.
- Olsson SE: Pathophysiology, morphology, and clinical signs of osteochondrosis in the dog. In: Bojrab MJ, ed: *Disease Mechanisms in Small Animal Surgery*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, p 777.
- An in-depth review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of canine elbow dysplasia with an emphasis on osteochondrosis as the underlying cause.
- Piermattei DL: An Atlas of Surgical Approaches to the Bones and Joints of the Dog and Cat, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
- A comprehensive atlas, descriptions and illustrations, of surgical approaches to the bones and joints of the dog and cat.
- Roy RG, Wallace LJ, Johnston GR: A retrospective long-term evaluation of ununited anconeal process excision on the canine elbow. *Vet Comp Orthop Traum* 7:94, 1994.
- Seven dogs were clinically evaluated at a mean of 65 months following surgical removal of a UAP.
- Sjostrom L, Kasstrom H, Kallberg M: Ununited anconeal process in the dog: Pathogenesis and treatment by osteotomy of the ulna. *Vet Comp Orthop Traum* 8:170, 1995.
- A prospective study of UAP in 22 canine elbow joints (20 dogs) treated with proximal ulnar osteotomy.
- Thomson MJ, Robins GM: Osteochondrosis of the elbow: A review of the pathogenesis and a new approach to treatment. *Aust Vet J* 72:375, 1995.
- A review of the causes of elbow dysplasia and the case presentation of 7 dogs treated with proximal ulnar osteotomy.
- Wind AP: Elbow dysplasia. In: Slatter D, ed: *Textbook of Small Animal Surgery*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 1966.
- An in-depth review of the pathophysiology, diagnosis and treatment of canine elbow dysplasia with an emphasis on asynchronous growth of the radius and ulna and insufficient development of the ulnar trochlear notch as the underlying causes.

Тендосиновит сухожилия двуглавой мышцы у собак

Дэниел Стоби

Тендосиновит сухожилия двуглавой мышцы — это воспаление, которое поражает сухожилие двуглавой мышцы плеча и окружающее синовиальное влагалище. Это заболевание приводит к легкой или средней хромоте у собак с повышенной массой тела, которая может нарушить нормальную активность животного. Это частая причина хромоты грудных конечностей у взрослых собак (*Brinker et al., 1990*).

АНАТОМИЯ

Двуглавая мышца плеча начинается от бугра лопатки. Ее длинное сухожилие идет через плечевой сустав, продолжается дистально вдоль плечевой кости по межбугорковой борозде. Внутри борозды сухожилие удерживает поперечная плечевая связка. Сухожилие инвагинируется в суставную капсулу этой области, которая окружает это сухожилие, образуя синовиальное влагалище. У собак нет настоящей бursy между сухожилием двуглавой мышцы и плечевой костью. Эту внекапсулярную и вне синовиальную область и поражает тендосиновит двуглавой мышцы (*Lincoln et al., 1984; Stobie et al., 1995*).

ЭТИОЛОГИЯ

В большинстве случаев этиология заболевания остается неясной. Было отмечено, что у собак тендосиновит сухожилия двуглавой мышцы встречался после сильной травмы сухожилия, растяжения и разрыва сухожилия и вхождения суставной мышцы в сухожильное влагалище (*Lincoln et al., 1984*). Это может быть результатом постоянной нагрузки на эту область и хронически повторяющейся травмы сухожилия. Повреждение сухожилия под действием биомеханического напряжения или травмы приводят к воспалению, которое вызывает хромоту.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Заболеванию подвержены все породы собак, однако в основном тендосиновит сухожилия двуглавой мышцы развивается у собак средних и крупных пород в зрелом и старом возрасте. Никакой породной и половой предрасположенности выявлено не было. Заболевание может быть одно- и двусторонним. Бывают поражены как активные, с хорошо развитой мышечной массой собаки, так и малоподвижные собаки с ожирением в плохой физической форме. Повышенная физическая нагрузка у спортивных собак, возможно, приводит к травмам сухожилия и, следовательно, вызывает заболевание. Этиология заболевания у собак в плохой физической форме не выяснена.

В анамнезе пораженных собак всегда отмечена перемежающаяся или прогрессирующая хромота под действием веса тела, которая усиливается после физической нагрузки. После отдыха хромота уменьшается. Поскольку скольжение сухожилия вдоль кости вызывает боль, собаки стоя могут переносить вес тела на пораженную конечность. Однако при ходьбе и беге собака воздерживается от сгибания и разгибания плечевого сустава, что нарушает плавность ходьбы. В основном хромота поддается лечению пероральными нестероидными противовоспалительными средствами, кортикостероидами и полисульфатированными гликозаминогликанами.

Боль при нажатии пальцами на сухожилие двуглавой мышцы в районе межбугорковой борозды, особенно при сгибании и разгибании плечевого сустава, является классическим клиническим симптомом тендосиновиита сухожилия двуглавой мышцы. У некоторых собак также наблюдается атрофия надостной и подостной мышц из-за снижения нагрузки.

ДИАГНОСТИКА

Тендосиновит сухожилия двуглавой мышцы очень трудно диагностировать из-за тонкой природы клинических и рентгенографических симптомов. Комбинация результатов анамнеза, общего осмотра, рентгенографии и анализа синовиальной жидкости позволяет исключить другие заболевания плечевого сустава и поставить предварительный диагноз тендосиновиита сухожилия двуглавой мышцы. Важно тщательно оценить больную собаку, чтобы исключить другие нарушения. В одном исследовании при оценке собак с уже установленным тендосиновиитом сухожилия двуглавой мышцы был обнаружен ряд сопутствующих заболеваний, таких как остеосаркома проксимальной части плечевой кости, остеосаркома шейного отдела позвоночника, заболевание дисков шейного отдела позвоночника с компрессией нервных корешков, неоплазия плечевого сплетения, полиартрит и подмышечная саркома (*Stobie et al., 1995*).

В острых случаях тендосиновиита сухожилия двуглавой мышцы рентгенография часто не дает результатов. При более хронической форме болезни можно увидеть остеофиты в межбугорковой борозде и дистрофическую минерализацию сухожилия двуглавой мышцы (рис. 1). У большинства собак также присутствуют некоторые признаки дегенерации плечевого сустава, которые выражаются в околосуставных остеофитах с каудальной стороны головки плечевой кости и каудальной стороны гленоидального края. Поскольку рентгенографические симптомы очень малозаметны даже в хронических случаях, результативность рентгенографии можно повысить при съемке межбугорковой борозды в краниодистальной-кранио-проксимальной проекции в дополнение к стандартным краниокаудальным и медиолатеральным снимкам плечевого сустава. Эту проекцию можно получить, если расположить собаку в дорсальном положении, пораженным плечевым суставом в состоянии гиперфлексии и конечностью, повернутой наружу примерно на 30° (рис. 2). Данная проекция изолирует межбугорковую борозду и позволяет идентифицировать мелкие неровности борозды и минерализацию сухожилия (рис. 3). Эти нарушения можно не увидеть на обычном снимке из-за наложения межбугорковой борозды и проксимального конца плечевой кости.

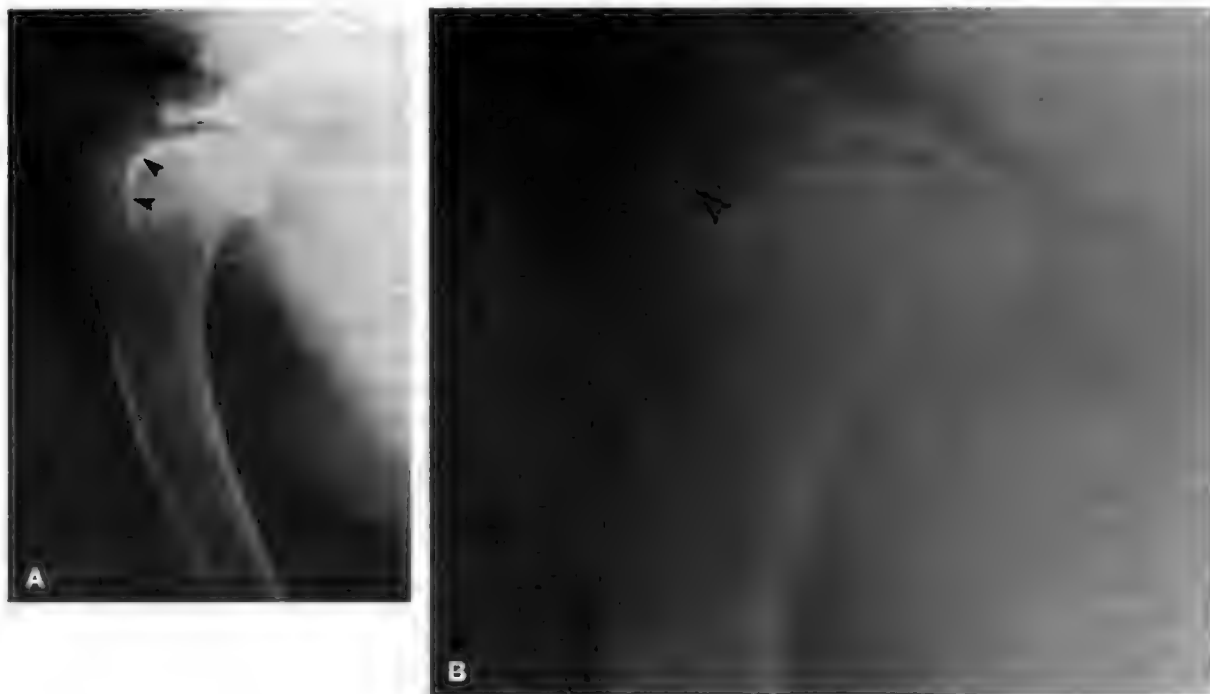


Рис. 1. Медиалатеральный рентгеновский снимок плечевого сустава двух собак с хроническим тендосиновитом сухожилия двуглавой мышцы. **А.** В межбугорковой впадине можно видеть остеофиты (стрелки). **В.** Видна очаговая минерализация сухожилия двуглавой мышцы (стрелка). (Приведено из Stobie D, Wallace LJ, Lipowitz AJ et al. Chronic bicipital tenosynovitis in dogs: 29 cases (1985–1992). *J Am Vet Med Assoc*, 1995)

При нормальных результатах обычной рентгенографии для идентификации нарушений, связанных с теносиновитом сухожилия двуглавой мышцы, можно использовать позитивную контрастную артрографию. У большинства собак артрография демонстрирует дефекты заполнения и неровности вдоль сухожилия двуглавой мышцы (рис. 4). В одном исследовании отмечалось, что у собак с тендосиновитом сухожилия двуглавой мышцы артрограммы показали нарушения в 92% случаев (Stobie et al., 1995). Дефекты заполнения обычно соответствуют пролиферации синовиальной оболочки,

спайкам между сухожильным влагалищем и сухожилием или суставной мышцей.

Для диагностики теносиновита и других заболеваний сухожилия двуглавой мышцы у лошадей и людей также используют ультразвуграфию. При этом можно выявить выпоты вокруг сухожилия двуглавой мышцы и неровности между сухожилием двуглавой мышцы и межбугорковой бороздой. Однако результаты последних исследований показали, что ультразвуграфия не имеет такой диагностической точности при постановке диагноза тендосиновита сухожилия двуглавой мышцы (Rivers et al., 1992).

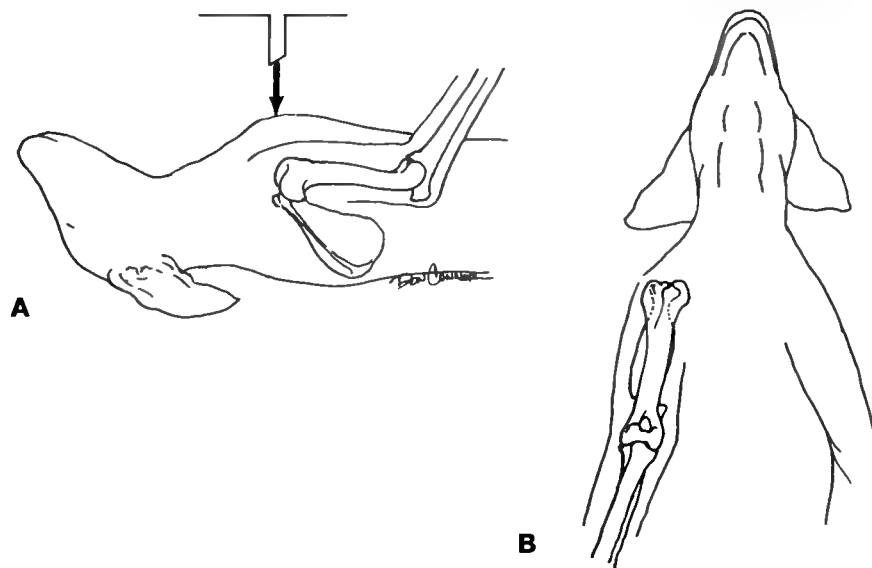


Рис. 2. А и В. Схема положения пациента для получения кранио-дистальных-краниопротимальных рентгенографических снимков плечевого сустава. Собаку укладывают в дорсальное положение с плечевым суставом в гиперфлексии и конечностью, повернутой наружу примерно на 30°. (Приведено из Stobie D, Wallace LJ, Lipowitz AJ et al. Chronic bicipital tenosynovitis in dogs: 29 cases (1985–1992). *J Am Vet Med Assoc*, 1995)

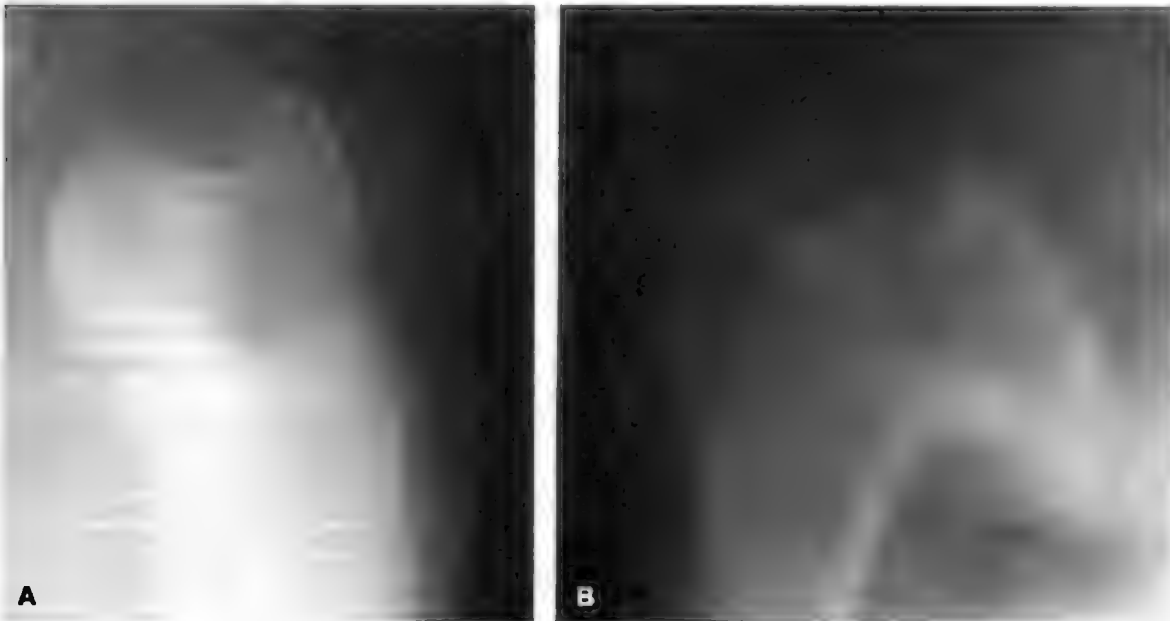


Рис. 3. Краниодистальные-краниопроксимальные рентгенографические снимки двух различных плечевых суставов. **А.** Здоровая собака. **В.** Собака с хроническим тендосиновитом сухожилия двуглавой мышцы. Обратите внимание, как на снимке высветлена область минерализации внутри межбугорковой борозды (стрелка). (Приведено из Stobie D, Wallace LJ, Lipowitz AJ et al. Chronic bicipital tenosynovitis in dogs: 29 cases (1985–1992). *J Am Vet Med Assoc*, 1995)

Артроцентез и цитологический анализ синовиальной жидкости являются полезными вспомогательными тестами для подтверждения диагноза теносиновита сухожилия двуглавой мышцы. Поскольку синовиальное влагалище, окружающее сухожилие двуглавой мышцы, продолжается в капсуле плечевого сустава, в синовиальной жидкости лопаточно-плечевого сустава часто можно обнаружить воспалительные изменения. При цитологии в основном выявляют повышенное количество мононуклеарных клеток (как и при дегенеративной болезни суставов), которое варьируется от 1 500 до 4 800 клеток на мкл. Содержание муцина и вязкость жидкости обычно в норме. Повышенное количество мононуклеарных клеток в синовиальной жидкости позволяет клиницисту исключить другие артропатии, такие как сепсис и иммунообусловленные заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Острые случаи

Целью лечения тендосиновита сухожилия двуглавой мышцы является снятие и профилактика воспаления сухожилия двуглавой мышцы и синовиального влагалища. Медикаментозная терапия заключается в асептической инъекции метилпреднизолона ацетата (Depo-Medrol, *Upjohn*), 1 мг/кг (в основном 20–40 мг) в сухожилие и сухожильное влагалище и ограничении активности на 2–3 недели. Для инъекции нужно пальпировать сухожилие чрескожно и ввести метилпреднизолон прямо в него. С другой стороны можно выполнить артроцентез лопаточно-плечевого сустава. После аспирации синовиальной жидкости, подтверждающей необходимость лечения, метилпреднизолон вводят прямо в сустав. Продолжением капсулы лопаточно-плечевого сустава является сухожильное влагалище, поэтому внутрисуставная инъекция

позволяет распределить кортикостероид по пораженным тканям.

Если после первой инъекции и ограничения активности не наблюдается улучшений, делают вторую инъекцию и полностью ограничивают подвижность собаки. Большинство острых случаев тендосиновита сухожилия двуглавой мышцы хорошо поддаются такому лечению, при плохой же реакции нужно обратиться к хирургу-ортопеду. У некоторых собак может начаться рецидивирующая хромота через несколько месяцев или лет. В этих случаях используют то же лечение.

Хронические случаи

Собаки с хроническим тендосиновитом сухожилия двуглавой мышцы и рентгенографическими симптомами заболевания намного меньше поддаются медикаментозному лечению. Вначале нужно попытаться применить медикаментозную терапию, однако положительная реакция на нее наблюдается менее чем у 50% собак. В последнем исследовании всем собакам для успешного лечения потребовалась одна или две инъекции метилпреднизолона ацетата (Stobie et al., 1995). Несмотря на то, что после инъекций кортикостероидами осложнений не наблюдалось, их использования следует избегать, потому что они нарушают биохимические свойства и метаболизм суставного хряща, что может привести к некрозу коллагена и разрыву сухожилия. При отсутствии улучшения после 1–2 инъекций кортикостероидов нужно рассмотреть возможность хирургического лечения.

Целью хирургического лечения собак с тендосиновитом сухожилия двуглавой мышцы является снятие боли, которую вызывает контакт сухожилия двуглавой мышцы с воспаленным сухожильным влагалищем, устранение спаек сухожильного влагалища или остеофитов



Рис. 4. Позитивная контрастная артрограмма собаки с хроническим тендосиновитом сухожилия двуглавой мышцы. Обратите внимание на дефекты заполнения неровности вдоль сухожилия двуглавой мышцы (стрелки). (Приведено из Stobie D, Wallace LJ, Lipowitz AJ et al. Chronic bicipital tenosynovitis in dogs: 29 cases (1985–1992). J Am Vet Med Assoc, 1995)

в межбугорковой борозде. Это должно сопровождаться перемещением сухожилия путем тенодеза. Данные процедуры выполняют через краниальный подход к плечевому суставу. Открывают поперечную связку плечевой кости и суставную капсулу для выделения сухожилия и межбугорковой борозды. Во время операции можно увидеть большие нарушения в виде остеофитов вдоль краев межбугорковой борозды, минерализацию сухожилия, пролиферацию синовиальной оболочки и фиброзных спаек между сухожилием и его влагалищем. Эти изменения подтверждают диагноз тендосиновита сухожилия двуглавой мышцы. В сомнительных случаях нужно взять биоптат для подтверждения диагноза. Гистологические результаты заключаются в синовиальной пролиферации, отеке, фиброзе и лимфоцитарно-плазмочитарной инфильтрации сухожилия и синовиальной оболочки. В некоторых биоптатах можно найти дистрофическую минерализацию или хрящевую метаплазию как следствие хронического воспаления.

Тенодез можно проводить несколькими методами. При первой процедуре разрезают поперек начало сухожилия двуглавой мышцы от надгленоидального бугорка, а затем сухожилие проводят в медиально-латераль-

ном направлении через отверстие, просверленное в большом бугорке. Свободный конец сухожилия прикрепляют к плечевой кости путем пришивания его к надкостной мышце, суставной капсуле и/или надкостнице нерассасывающимся шовным материалом, костными винтами или шипованными шайбами. При второй процедуре сухожилие оставляют прикрепленным к надгленоидному бугорку, а разрезают его латерально после остеотомии большого бугорка. Большой бугорок затем перемещают и прикрепляют к плечевой кости двумя маленькими проволоками Киршнера (Brinker et al., 1990). После операции не требуется никакого внешнего удерживания костных структур, но физическую нагрузку ограничивают на 6–8 недель.

В исследовании 29 случаев тендосиновита сухожилия двуглавой мышцы хорошие или прекрасные результаты были получены для всех собак после хирургической операции, по сравнению с 48% ремиссии после медикаментозного лечения. Все собаки смогли вернуться к нормальной жизни после операции (Stobie et al., 1995). Хирургическое перемещение сухожилия двуглавой мышцы не изменяет стабильности плечевого сустава и функций сухожилия (Vasseur et al., 1983). Обе процедуры тенодеза очень эффективны для лечения хромоты, связанной с теносиновитом, но латеральное перемещение сухожилия через отверстие в большом бугорке не дает осложнений, связанных с миграцией имплантата, которые наблюдаются после остеотомии большого бугорка.

Несмотря на благоприятный послеоперационный прогноз, для некоторых собак необходимо продолжительное время для возвращения к нормальной активности. Время восстановления до клинически нормального состояния после операции по тенодезу составляет 3–4 месяца.

Литература

- Banker WO, Piermattei DL, Flo GL: Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Management, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990, p 472. A brief overview of bicipital tenosynovitis as well as diagrams and descriptions of the anatomy and surgical procedures for tenodesis of the biceps tendon.
- Lincoln JD, Potter K: Tenosynovitis of the biceps brachii tendon in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 20:385, 1984. Description of the pathophysiology and treatment options for bicipital tenosynovitis as well as six case reports of the disease.
- Rivers B, Wallace L, Johnston GR: Biceps tenosynovitis in the dog: Radiographic and sonographic findings. Vet Comp Orthop Trauma 5:51, 1992. A prospective study comparing the accuracy of arthrography and ultrasonography for diagnosing bicipital tenosynovitis in dogs.
- Stobie D, Wallace LJ, Lipowitz AJ, et al: Chronic bicipital tenosynovitis in dogs: 29 cases (1985–1992). J Am Vet Med Assoc 207:201, 1995. This paper reports the clinical features and diagnostic findings in a large series of cases of canine bicipital tenosynovitis and compares the outcomes of medical and surgical therapy for this condition.
- Vasseur PB, Pool RR, Klein K: Effects of tendon transfer on the canine scapulohumeral joint. Am J Vet Res 44:811, 1983. Scientific biomechanical study demonstrating the effects of transposing the biceps tendon on the stability and function of the scapulohumeral joint.

Использование хондромодулирующих препаратов для профилактики и лечения остеоартрита у собак

СТИВЕН К. БАДСБЕРГ
РОРИ ДЖ. ТОДХАНТЕР
ПОЛ С. МАКНАМАРА-МЛ.

Термин *хондропротективные средства* вызывает много споров в медицинском научном сообществе. Вместо обсуждения терминологии данная статья посвящена обзору патологий хряща при остеоартрите (дегенеративной болезни суставов), идеям о замедлении этого процесса и практическим результатам применения различных препаратов. Главной целью любого лечения этой болезни является подавление аномальных ферментных и дегенеративных процессов внутри хряща. С этой точки зрения была разработана альтернативная терминология для классификации препаратов. Все средства определены как медленно действующие средства против остеоартрита (МДСОА). Все МДСОА можно подразделить на симптоматические медленно действующие средства (СМДСОА) и препараты-модификаторы остеоартрита (ПМОА). СМДСОА предназначены для снижения боли и улучшения функций через определенное время применения (недели и месяцы), но они могут сохранять постоянное действие даже после прекращения применения. ПМОА предназначены для профилактики, снижения и восстановления хрящевых нарушений при остеоартрите (ОА). Средства, ранее называвшиеся хондропротективными, в данной статье определены как ПМОА (*Theiler et al., 1994*).

ОСТЕОАРТРИТ

На клеточном уровне ОА характеризуется прогрессирующим истощением макромолекул матрикса суставного хряща. Нехватка хондроцитов для восстановления функций матрикса в поврежденном суставе хряще вместе с повышенным метаболизмом является ярким показателем ОА. По имеющимся данным можно предположить, что потеря матрикса связана с повышенной активностью протеолитических ферментов (металлопротеиназ), которые разрушают протеогликаны и макромолекулы матрикса различных коллагеновых типов (*Caron et al., 1996*). Большая группа молекул действуют как растворимые медиаторы воспаления, их называют цитокинами. Цитокины, в виде интерлейкина-1 и факторов роста, продуцируют хондроциты и клетки синовиальной выстилки. Эти цитокины и другие медиаторы являются ключевым фактором в синтезе и высвобождении нейтральных матриксных металлопротеиназ (*Caron et al., 1996*).

Внутри сустава происходят взаимодействия между хондроцитами, матриксными макромолекулами, металлопротеиназами и цитокинами. Разрушение этих связей в процессе остеоартрита приводит к появлению клинических симптомов. Болезнь прогрессирует незаметно, поэтому на момент появления клинических симптомов

структура хряща уже может быть сильно нарушена. Пока нет фактов того, что можно восстановить измененный хрящ, следовательно, нет никаких данных о том, что остеоартрит поддается излечению.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРИТА

Всегда нужно помнить, что на момент диагностики ОА уже существует сильное нарушение хрящевого матрикса. Следовательно, все терапевтические рекомендации направлены на улучшение и помощь. Для снятия клинических симптомов успешно применяются снижение веса, изменение характера физической нагрузки, лекарственная терапия для обезболивания и борьбы с воспалением. Однако это лечение не может изменить патологический процесс в суставном пространстве и окружающих тканях. Для лечения ОА используют несколько классов лекарственных средств. Некоторые из них могут защитить процесс метаболизма в хондроцитах и сам хрящевой матрикс. Далее будут рассмотрены основные из них.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП имеют обезболивающие и противовоспалительные свойства. С клинической точки зрения НПВП являются быстродействующими симптоматическими препаратами, но они также оказывают действие на хрящевой метаболизм. Несмотря на то, что многие не рассматривают НПВП как потенциальные модификаторы хряща, их продолжительное использование оказывает сильное действие на хрящевой метаболизм. Есть данные *in vitro*, что некоторые НПВП могут оказывать как защищающее действие на хрящевую ткань, так и усиливать ее повреждение. Разрушение хряща может быть вызвано супрессией синтеза протеогликанов и коллагена. И наоборот, некоторые НПВП могут замедлять прогрессирование разрушения хряща путем снижения синтеза металлопротеиназ, частично благодаря уменьшению синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) и простагландинов (*Ghosh, 1993*). Степень повреждения хряща может играть важную роль в его чувствительности к метаболическому действию этих веществ. Также нужно помнить, что данные о действии фармацевтических препаратов *in vitro* могут не совпадать с их действием *in vivo* (*Ghosh, 1993*).

Аспирин — самый распространенный НПВП в ветеринарной практике. Несмотря на вариации в рекомендуемых дозировках, для собак часто назначают начальную дозу в 10–20 мг/кг каждые 12 часов. Аспирин может повреждать как здоровую хрящевую ткань, так и патологи-

чески измененную. Однако по нашему мнению, пока нет достоверных данных о неблагоприятных последствиях использования аспирина для кратковременного лечения. И наоборот, существует по крайней мере два НПВП, которые не повреждают хрящ и даже защищают его от разрушающего действия медиаторов. Это карпрофен (Римадил, *Pfizer*) и этодолак (Этодвесик, *Fort Dodge*). Карпрофен принадлежит к классу арил-пропионовых кислот, его рекомендуют в дозировках 2,2 мг/кг каждые 12 часов. Этодолак принадлежит к классу пиранокарбоксильных кислот и улучшает функцию тазовых конечностей у собак с хроническим ОА тазобедренного сустава, его применяют в дозировке 10–15 мг/кг каждые 24 часа (*Budberg et al., 1999*). И, наконец, пироксикам (*Pfizer*) является примером продукта, который собрал противоречивые данные о своем действии на хрящ, поэтому затруднительно давать рекомендации о его использовании. Пироксикам является представителем семейства оксикамов, это обратимый ингибитор циклооксигеназы, его часто назначают собакам с остеоартритом.

Сложные сахара

Полисульфатированный гликозаминогликан

Полисульфатированные гликозаминогликаны (ПСТАГ) (Адекван, *Luitpold Pharmaceuticals*) являются МДСОА (*Todhunter and Lust, 1994*). Адекван был опробован на собаках в США. С середины 1960-х годов в Европе применяют другой полисульфатированный гликозаминогликан (Артепарон, *Liutpold*, Германия). Интересующиеся читатели могут прочитать обзор ПСТАГ (*Todhunter, 1994*). ПСТАГ являются смесью высокосульфатированных гликозаминогликанов, основной компонент которых хондроитин сульфат (CS) выделяют из трахеи и легких крупного рогатого скота. Он лицензирован для внутрисуставного и внутримышечного использования для лошадей, но пока не лицензирован для собак.

Есть биохимические и рентгенографические доказательства внедрения некоторых компонентов ПСТАГ в суставной хрящ и мениск после внутрисуставных, внутримышечных и подкожных инъекций у многих видов животных. Концентрация ПСТАГ в суставном хряще должна быть достаточно высокой, чтобы подавить активность протеиназы. Анаболический эффект ПСТАГ был продемонстрирован на эксплантатах суставного хряща, изолированных хондроцитах и синовиальных фибробластах, но результаты пока противоречивы. Гиалуронат (полимер п-ацетил-гликозаминовой и глюкуроновой кислот) является основным компонентом синовиальной жидкости и играет роль пограничной смазки синовиальной оболочки. После лечения людей ПСТАГ было отмечено повышение концентрации гиалуроната в синовиальной жидкости (*Verbruggen and Veys, 1979*).

ПСТАГ снижают хрящевой катаболизм. *In vitro* ПСТАГ уменьшали разрушающее действие ферментов на суставной хрящ (*Ghosh, 1993*). В модели Понда-Ники ОА собак, при которой проводили поперечное рассечение краниальной крестообразной связки, концентрация активной и латентной коллагеназы в суставном хряще у собак, которых лечили ПСТАГ, была значительно ниже, чем в контрольной группе (*Altman et al., 1989*). Лечение ПСТАГ вызвало снижение концентрации активных нейтральных металлопротеиназ в суставном хряще кроли-

ков с ОА после частичной медиальной менискэктомии (*Howell et al., 1986*), но этого не наблюдалось у лошадей с частичными или полнослойными дефектами (*Yovich et al., 1987*). Непосредственное назначение ПСТАГ сразу после операции приносит вред (*Todhunter, 1994*). Поэтому авторы всегда начинали лечение ПСТАГ суставов с остеохондральными дефектами через 7–10 дней после операции.

ПСТАГ в основном оказывают протективное действие на хрящевой гомеостаз, что выражалось в снижении микроскопических структурных изменений, задержке протеогликанов в хряще и уменьшении активности протеиназ по сравнению с группой контрольных собак (*Ghosh, 1993*). При назначении ПСТАГ (5 мг/кг в/м 2 раза в неделю) молодым собакам, предрасположенным к дисплазии тазобедренного сустава, у этих животных формировалась более нормальная конфигурация тазобедренного сустава, чем у контрольных собак без лечения (*Lust et al., 1992*). При анализе общего количества патологических и биохимических изменений при ОА можно сделать вывод, что эти препараты оказываются модификаторами болезни. Однако большое клиническое исследование собак с дисплазией тазобедренного сустава и ОА не показало значительного положительного эффекта ПСТАГ на этих животных (*de-Hann et al., 1994*).

При экспериментальном лечении собак с ОА применяли различные дозировки ПСТАГ. На основе работы *Lust* и его коллег (1992) мы применили для собак с ОА ПСТАГ в их дозировке (5 мг/кг в/м 2 раза в неделю). Средняя дозировка составила 4,4 мг/кг 2 раза в неделю, а затем по необходимости. Пока нет никаких клинических данных о эффективности ПСТАГ для снятия симптомов или изменения течения болезни. Перед рекомендацией каких-либо терапевтических методов ПСТАГ нужно провести контрольное клиническое опробование. Также следует учитывать, что *Lust* и его коллеги проводили терапию молодых собак с дисплазией тазобедренного сустава, начиная с возраста 6 недель до 8 месяцев, то есть в начальной стадии ОА. По нашему мнению, не стоит рекомендовать этот режим всем молодым собакам с дисплазией. Следовательно, кандидатами на лечение ПСТАГ являются собаки с болезнями роста суставов (остеохондрозом, фрагментированным медиальным венечным отростком, отрывом крючковидного отростка и дисплазией тазобедренного сустава) и собаки после операций по стабилизации коленного сустава. Назначение ПСТАГ является вспомогательным лечением ОА у животных, а не панацеей. Мы считаем, что чем раньше начнется лечение, тем скорее уменьшатся симптомы синовита, а хрящ будет защищен от разрушения ОА.

ПСТАГ повышали у собак активированный парциальный тромбопластин, активированное свертывание крови и время кровотока (*Beale et al., 1990; Lust et al., 1992*). ПСТАГ противопоказаны животным с гиперчувствительностью, шоковыми состояниями или тенденцией к кровотечениям, у людей были отмечены осложнения (включая тромбоцитопению).

Пентозана полисульфат

Пентозана полисульфат (PPS) является другим МДСОА, который могут назначать в инъекциях или перорально. Молекулярная основа PPS выделена из древесной цел-

люлозы бука и состоит из повторяющихся цепочек ксиланопираноза, сульфатированных синтетически. Поскольку PPS редко применяется для собак в США, мы даем только краткое описание его действия на процесс ОА. В большинстве случаев действие PPS на суставной хрящ и синовиальную оболочку сходно с действием ПСГАГ. Он модулирует действие цитокинов и сохраняет содержание протеогликанов в суставном хряще при ОА у животных (*Rogachevsky et al., 1993*).

В экспериментальных исследованиях ОА у собак его назначали по 2 мг/кг внутримышечно раз в неделю в течение 3 недель, что привело к значительному сокращению повреждения суставного хряща, о чем можно было судить по внешней и гистологической оценке, а также анализе содержания протеогликанов в хряще (*Rogachevsky et al., 1993*). В сравнительном исследовании собак с фрагментированным медиальным венечным отростком и рассекающим остеохондритом лечили PPS (3 мг/кг внутримышечно) и стандартными хирургическими методами (*Bouck et al., 1995*). На основе обследования усиливающей пластинки был сделан вывод, что более быстрое возвращение функций произошло у собак, которых лечили PPS, а через 9 месяцев уже не наблюдалось различий в параметрах походки между группами собак. Следует отметить, что в данном исследовании не было контрольной группы, которой бы назначили плацебо, поэтому нет результатов сравнения действия PPS с консервативной терапией. Осталось неизвестным, будет ли клиническое состояние группы, которую лечили PPS, на протяжении оставшейся жизни таким же, как и у собак после хирургической операции. Было отмечено несколько осложнений после применения этого препарата. Он увеличивает время свертывания крови и действие антитромбина III, а также может вызывать тромбоцитопению из-за взаимодействия с рецепторами тромбоцитов.

Кормовые добавки

В отличие от парентерального назначения сложных сахаров, которые являются чистыми и модифицированными препаратами, пероральные продукты рассматриваются как пищевые добавки и не требуют утверждения FDA. Эти ПМОА имеют то же действие, что и парентеральные ПМОА, такие как ПСГАГ, а именно они оказывают положительное влияние на синтез в синовиальной оболочке хрящевого матрикса гиалуронана и ингибирующее действие на катаболические ферменты. Кормовые добавки содержат предшественники для синтеза гиалинового хряща, и было отмечено, что они обеспечивают суставы этими предшественниками в сверхфизиологических количествах. Но пока не было проведено должных контрольных исследований действия этих кормовых добавок на животных с ОА.

В большинстве кормовых добавок содержатся глюкозамин и СС в очищенной, экстрагированной или сложной форме. Двумя наиболее распространенными продуктами являются Гликофлекс (*Vetriscience Laboratories*) и Козеквин (*Nutramax Laboratories*). Гликофлекс является экстрактом из экзоскелета моллюска *Perna canaliculus*, который содержит глюкозамин и СС. Козеквин содержит очищенный глюкозамин, СС и аскорбат марганца. Глюкозамин является убиквитинным аминомоносахаридом, который необходим для синтеза дисахаридных

единиц в гликозаминогликанах. Гликозаминогликаны образуют боковые цепочки центральных белков агрекана (большого агрегированного протеогликана) и мелкие неагрегированные протеогликаны, которые присутствуют в гиалиновом хряще. Существуют различные соединения глюкозамина – глюкозамин сульфат, глюкозамин гидрохлорид и глюкозамин гидрохлорид. Хондроитин сульфаты являются гликозаминогликанами, которых находят в гиалиновом хряще. Марганец – микроэлемент, который необходим как кофактор для биосинтеза гликозаминогликанов.

Биологическая усвояемость пероральных аминосахаров, гликозаминогликанов остается сомнительной, если сравнивать ее с эффективностью ПМОА. Стоит вопрос, способны ли полимеры глюкозаминов и хондроитин сульфатов пройти желудочно-кишечный барьер в целом виде или хотя бы в виде активных составляющих частей. В тонком кишечнике не ионизируется примерно 54% глюкозамина, большая его часть ионизируется в кислой среде желудка (*Setnikar et al., 1991*). Это создает благоприятные условия для абсорбции из тонкого кишечника, но не из желудка. На основании анализа радиоактивности кала после перорального приема глюкозамина с радиоизотопами был сделан вывод, что абсорбировалось примерно 87% глюкозамина (*Setnikar et al., 1991*). Количество абсорбированного в целом виде глюкозамина осталось невыясненным. У собак, крыс и людей наблюдается оральная абсорбция СС, о чем был сделан вывод по результатам анализа сывороточного уровня молекул СС после перорального приема СС с изотопами ^{35}S . СС с большим молекулярным весом были обнаружены в крови, что позволило предположить, что СС усваивались нетронутыми (*Morrison and Schjeide, 1974*).

Была выдвинута гипотеза, что при ОА потребность в предшественниках гиалинового хряща или «строительных кирпичиках» превышает нормальный синтез в организме. Авторы не обладают более точной информацией по этому вопросу. Экзогенное введение этих «строительных кирпичиков» позволит повысить скорость синтеза и преодолеть разрушение хряща путем более эффективно хрящевого гомеостаза (*Hansen, 1996*). Более того, ряд компонентов этих продуктов может напрямую подавлять процесс разрушения в остеоартритном суставе. Пероральные глюкозамины могут стимулировать синтез гликозаминогликанов, протеогликанов и коллагена в хондроцитах и фибробластах (*Karzel and Domenjoz, 1971*).

Несмотря на то, что существует множество неподтвержденных отчетов об улучшении подвижности суставов и снятии болей после приема кормовых добавок, научных доказательств эффективности этих продуктов, как и ПМОА, пока нет. Основные данные, которые используют производители для рекламы своей продукции, были получены после клинического опробования пищевых добавок людьми в Европе и Южной Америке. Есть множество исследований перорального назначения глюкозамина для лечения ОА. В большинстве исследований считается, что увеличение подвижности и снижение боли явились реакцией на терапию. Было проведено несколько исследований отдельных компонентов Козеквина, которые продемонстрировали отсутствие токсических и вредных эффектов. В ветеринарной литературе мы нашли один отчет, в котором сообщалось о клинически

здоровых собаках, которым давали Козеквин в течение 30 дней, там были отмечены не относящиеся к данной проблеме изменения в гематологических и гемостатических функциях, о которых свидетельствовали результаты тромбоцитарных тестов (McNamara *et al.*, 1996). Продукт выглядит безопасным, по крайней мере для кратковременного использования. У собак и мышей не было отмечено никаких побочных эффектов даже при постоянном (1 год) пероральном приеме (Setnikar *et al.*, 1991). У мышей не было выявлено ЛД₅₀ даже при приеме насыщенного раствора СС, а у собак при приеме 500 мг хондроитина сульфата не было выявлено никаких побочных эффектов. Пероральные препараты выглядят безопасными, но нужны дополнительные исследования. Авторы использовали Козеквин в рекомендуемых производителем дозах. Как и в случае ПСТАГ, наблюдалось некоторое улучшение клинических симптомов через 4–6 недель лечения, но нам не удалось получить согласия владельцев на более продолжительное лечение.

Гиалуронан

Гиалуронан (ГА), который также известен как гиалуроновая кислота и гиалуронат натрия, является линейным полидисахаридом. Это полианионный, несulfатированный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных 1–3-х гликозидными связями. ГА считается СМДСОА внутрисуставным агентом. Несмотря на исследования и эксперименты по применению ГА для лошадей с ОА, существует очень мало информации об использовании ГА для домашних животных. Большинство отчетов сосредоточено на применении ГА для лечения собак с ОА по схеме лечения ОА у людей. Непроверенные исследования указывают на эффективность ГА для собак, однако из-за отсутствия подтвержденных научных исследований ГА его эффективность остается спорной.

Литература

- Altman RD, Dean DD, Muniz OE, *et al*: Prophylactic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acid ester. *Arthritis Rheum* 32:759, 1989. An experimental study evaluating whether pretreatment with a glycosaminoglycan product can prevent formation of experimentally induced OA.
- Beale BS, Goring RL, Clemmons RM, *et al*: The effect of semi-synthetic polysulfated glycosaminoglycan on the hemostatic mechanism in the dog. *Vet Surg* 19:57, 1990. A paper evaluating the effects of polysulfated glycosaminoglycan on both the intrinsic and the extrinsic hemostatic systems in healthy dogs.
- Bouck GR, Miller CW, Taves CL: A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the canine elbow. *Vet Comp Orthop Traumatol* 1:105, 1995. A prospective trial that examined ground reaction forces in dogs with clinical lameness attributable to either fragmented coronoid process or OCD lesions. Dogs were treated with either PPS or surgery. The study period was limited to 9 months.
- Buddsberg SC, Johnston S, Schwarz P, *et al*: Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of hip joints in dogs. *J Am Vet Med* 214:1, 1999. A paper discussing the results of a well-controlled blinded clinical trial evaluating the efficacy of etodolac in dogs with OA in the hip.
- Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, *et al*: Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 39:1535, 1996. An experimental project examining the ability of an IL-1 receptor agonist to reduce the amount of induced OA that forms in dogs.
- deHann JJ, Goring RL, Beale BS: Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet Surg* 23:177, 1994. A prospective clinical trial examining the efficacy of polysulfated glycosaminoglycan in eliminating the clinical signs in dogs with chronic hip OA.
- Ghosh P: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and chondroprotection: A review of the evidence. *Drugs* 46:834, 1993. Review of the data involving NSAIDs and cartilage metabolism.
- Ghosh P, Smith M, Wells C: Second-line agents in osteoarthritis. In: Dixon JS, Furst DE, eds: *Second-Line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases*. New York: Marcel Dekker, 1993, pp 363-27. A review of the therapeutic options currently used in human medicine for the treatment of rheumatic diseases.
- Hansen R: Mode of action of oral Chondroprotective agents: Round table discussion of degenerative joint disease in dogs. *Canine Pract* 21:9, 1996. Transcripts of an informal discussion of veterinarians, detailing their personal views on the potential uses of products claiming Chondroprotective effects.
- Howell DS, Carreno MR, Pelletier JP, *et al*: Articular cartilage breakdown in a lapine model of osteoarthritis: Action of glycosaminoglycan polysulfate ester (GAGPS) on proteoglycan enzyme activity, hexuronic acid, and cell counts. *Clin Orthop Rel Res* 213:69, 1986. Experimental study evaluating the effect of a glycosaminoglycan compound's ability to modulate certain aspects of articular cartilage damage in induced OA.
- Karzel K, Domenjoz R: Effects of hexosamine derivatives and uronic acid derivatives on glycosaminoglycan metabolism of fibroblast cultures. *Pharmacology* 5:337, 1971. In vitro study examining the effects of certain hexosamine and uronic acid derivatives on metabolism of fibroblasts.
- Lust G, Williams AJ, Burton-Wurster N, *et al*: Effects of intramuscular injections of glycosaminoglycan polysulfates on signs of incipient hip dysplasia in growing dogs. *Am J Vet Res* 53:1836, 1992. A prospective study looking at the use of glycosaminoglycan polysulfates prophylactically on the development of OA in young growing dogs who were prone to the formation of hip dysplasia.
- McNamara P, Barr S, Erb H: Hematologic, hemostatic and biochemical effects in dogs receiving an oral Chondroprotective agent for thirty days. *Am J Vet Res* 57:1390, 1996. A study examining the effects of Cosequin on standard hematologic, hemostatic, and platelet function test in healthy dogs.
- Morrison L, Schjeide O: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of acid mucopolysaccharides administered to animals and humans. In: *Coronary Heart Disease and the Mucopolysaccharides (Glycosaminoglycans)*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974, pp 109-127. Review of data collected on the pharmacodynamics of mucopolysaccharides in different species.
- Rogachefsky RA, Dean DD, Howell DS, *et al*: Treatment of canine osteoarthritis with insulin like growth factors-1 (IGF-1) and sodium pentosan polysulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1:105, 1993. Experimental study evaluating the effects of IGF-1 and PPS ability to modulate certain aspects of articular cartilage damage in induced OA.
- Setnikar I, Giacchetti C, Zanolo G: Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and in man. *Arzneim Forschung* 36:729, 1991. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucosamine in dogs and humans.
- Setnikar I, Pacini M, Revel L: Antiarthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models. *Arzneim Forschung* 41:542, 1991. Review of data collected on the potential beneficial effects of glucosamine in different animal models.
- Theiler R, Ghosh P, Brooks P: Clinical, biochemical and imaging methods of assessing osteoarthritis and clinical trials with agents claiming "chondromodulating" activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2:1, 1994. A review of methods for clinically assessing the outcome efficacy of products claiming chondrocyte modification.
- Todhunter RJ, Lust G: Polysulfated glycosaminoglycan in the treatment of osteoarthritis. *Am J Vet Med Assoc* 204:1245, 1994. An

excellent review of the scientific data currently available on polysulfated glycosaminoglycan and its potential usage in the treatment of OA.

Todhunter RJ, Minor RR, Wootton JAM, et al: Effects of exercise and polysulfated glycosaminoglycan on the repair of articular cartilage defects in the equine carpus. J Orthop Res 11:782, 1993. An experimental study evaluating the effects of intra-articular polysulfated glycosaminoglycan and exercise on healing of full-thickness defects in ponies.

Verbruggen G, Veys EM: Influence of an oversulphated heparinoid upon hyaluronate metabolism of the human synovial cell in vivo. J Rheuma-tol 6:554, 1979. An experimental study evaluating the effects of oversulphated heparinoid on hyaluronate metabolism.

Yovich J, Trotter GW, McIlwraith CW: Effects of polysulphated glycosaminoglycan on chemical and physical defects in equine articular cartilage. Am J Vet Res 48:1407, 1987. An experimental study evaluating the effects of polysulphated glycosaminoglycan on histologic healing of full and partial articular cartilage defects in horses.

Переломы крестцовой кости и повреждения крестцовых и хвостовых позвонков у собак и кошек

ЧАРЛЗ А. КУНТС

Переломы крестцовой кости и повреждения крестцовых и хвостовых позвонков у собак и кошек встречаются относительно не часто. Отчеты об исследованиях этих потенциально опасных нарушениях редко встречаются в ветеринарной литературе. Переломы крестцовой кости и повреждения крестцовых и хвостовых позвонков часто остаются незамеченными на обычных рентгеновских снимках; для постановки диагноза необходимы точные данные о предшествующей травме таза. Диагноз часто ставят на основании характерных неврологических симптомов, которые начинаются из-за повреждения нервов внутри или рядом с позвоночным каналом. Знание анатомии крестцовой кости и относящихся к ней нервов, а также физиологии нормального мочеотделения и дефекации очень важно для постановки диагноза и прогноза.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

Крестцовая кость представляет собой слияние тел и отростков трех крестцовых позвонков. Тело первого крестцового позвонка и краниальная часть второго полуподвижно соединяются с крыльями подвздошной кости через частично фиброзный и частично синовиальный сустав. Дорсальное и вентральное крестцовые отверстия лежат латерально от тел слившихся позвонков. Латерально к крестцовому отверстию находятся слитые поперечные отростки. Краниально поперечные отростки S1 и S2 образуют крылья крестцовой кости. Три слившихся дорсальных остистых отростка образуют средний крестцовый гребень. Вентральная часть крестцовой кости гладкая и является краниальной частью дорсальной границы тазового канала. Крестцовая кость является грузонесущей структурой между тазовыми конечностями и поясничными позвонками. Крестцовая кость содержит часть конского хвоста, который составляют крестцовые и хвостовые нервы. Три крестцовых нерва выходят через три отверстия S1-2, S2-3 и S3-Cd1.

Иннервация внутренних органов (мочевого пузыря, ободочной и прямой кишок) играет важную роль в нор-

мальном мочеотделении и дефекации, которые зависят от соматической и автономной иннервации. Спинной мозг заканчивается на уровне L6 у собак и L7 у кошек. Дистальное продолжение нервных волокон каудально к окончанию спинного мозга называется конским хвостом (*cauda equina*). Соматическая иннервация органов тазовой полости осуществляется через срамной нерв, который обычно начинается от трех крестцовых нервов. Он напрямую отвечает за сокращение и расслабление внешнего уретрального сфинктера через каудальный прямокишечный нерв. Промежностный нерв — ветвь срамного нерва — отвечает за кожную чувствительность промежности. Парасимпатическая иннервация мочевого пузыря и прямой кишки осуществляется тазовым нервом, который соединяется с тремя крестцовыми нервами. Парасимпатическая иннервация ответственна за рефлекс мочеиспускания и дефекации. Симпатическая иннервация органов тазовой полости осуществляется подчревным нервом, который соединяется с тазовым нервом и образует тазовое сплетение. Подчревные нервы представляют собой постганглионные соединения между каудальным мезентериальным ганглием, который лежит краниально к бифуркации аорты, и тазовым сплетением. Симпатическая стимуляция позволяет наполняться мочевому пузырю. S1 и S2 также участвуют в образовании седалищного нерва.

Нормальные функции мочевого пузыря можно разделить на фазу наполнения и фазу опорожнения. Наполнение облегчается симпатической стимуляцией мочевого пузыря и внутреннего уретрального сфинктера. Эфферентные бета-адренергические волокна внутри стенки мочевого пузыря являются ингибиторами и позволяют клеткам гладких мышц расслабляться, а мочевому пузырю наполняться. Во внутреннем уретральном сфинктере эфферентные волокна являются возбуждающими и предотвращают опорожнение. Опорожнение начинается, когда объем мочи в пузыре достигнет порогового значения, тогда по афферентным парасимпатическим нервным волокнам импульс пойдет в конец головного мозга и

будет стимулировать эфферентные парасимпатические нервные волокна, которые будут побуждать мышечный слой мочевого пузыря сокращаться и опорожнять его содержимое. В этот момент, если опорожнение нежелательно, произвольное сокращение внешнего уретрального сфинктера может предотвратить опорожнение. Для этого нужна связь с головным мозгом и здоровый спинной мозг. Аналогичной рефлекторной системой обладают дистальный отдел прямой кишки, ободочная кишка и внутренние и внешние анальные сфинктеры, которые ответственны за накопление и испражнение каловых масс. Переломы и повреждения крестцовой кости и позвонков могут нарушить нервные структуры, которые контролируют эти процессы.

ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА

Переломы крестцовой кости и нарушения крестцовых и хвостовых позвонков у собак и кошек почти всегда являются результатом травмы, полученной при столкновении с автомобилем. Переломы таза, которые являются самыми распространенными ортопедическими нарушениями, также чаще всего являются результатом автомобильной аварии (*Kolata et al., 1974*). В одном исследовании было отмечено, что у 20% кошек с переломом тазовых костей были сопутствующие переломы крестцовой кости. Поэтому так важна тщательная оценка травмированных животных: у 70% таких животных могут быть сопутствующие повреждения грудной клетки (пневмоторакс, гидроторакс, контузия легких, переломы ребер и травматический миокардит). При обследовании пациента необходимо оценить целостность мочевой системы, провести абдоминальную пальпацию и рентгенографию. Животные всегда должны мочиться через несколько часов после гидратации, назначенной для лечения травмы. Из 100 собак с переломами таза после удара тупым предметом у 39 было сопутствующее повреждение мочевой системы (разрыв мочеточников и мочевого пузыря, трещины в уретре, неровности слизистой оболочки мочевого пузыря, смещение и грыжи мочевого пузыря, гидроуретер и гидронефроз) (*Selcer, 1982*). По крайней мере у трех собак с нарушением мочевой системы были переломы крестцовой кости, а у большего количества животных были вывихи крестцово-подвздошного сустава.

Для начальной оценки целостности тазовых костей нужно выполнить ректальный осмотр. Оценивают тонус анальных мышц. Затем для прогноза и оценки размера повреждений нужно выполнить полную неврологическую оценку пациента. Для этого проводят обследование миотактильных рефлексов, промежностной чувствительности, тонуса мочевого пузыря, произвольной подвижности и чувствительности хвоста и пальпируют мочевой пузырь. Также оценивают способность начать и закончить опорожнение мочевого пузыря и измеряют остаточный объем мочи. Аномальные результаты ректальной пальпации, неврологический дефицит органов тазовой полости и неспособность ходить усиливают подозрение относительно переломов таза и крестцовой кости.

У собак и кошек с переломами крестцовой кости и денервацией хвоста почти всегда наблюдается денервация органов тазовой полости. У животных с нормальным промежностным рефлексом и анальным тонусом, но большим остаточным объемом мочи, скорее всего, будет

целый половой нерв, но нарушенные тазовые нервы. Это происходит потому, что тазовые нервы считаются более хрупкими, чем волокна полового нерва. Мочевой пузырь таких пациентов выделить очень легко. Неспособность к полному опорожнению после начала мочеиспускания возможно, является следствием нарушения рефлексов мышечного слоя мочевого пузыря. Шанс этих животных на выздоровление выше, чем у животных с нарушением промежностной чувствительности и тонуса анальных мышц. У собак и кошек с отсутствием тонуса анальных мышц, большим и легко выделяемым мочевым пузырем и промежностной гипоальгезией будут сильно повреждены срамной и тазовый нерв, восстановление функций которых маловероятно.

У некоторых животных невозможно прямо оценить функции мочевого пузыря из-за других повреждений мочевой системы, таких как разрыв мочевого пузыря и уретры. Однако существует высокая степень совпадения между удержанием мочи и удержанием кала, потому что эти функции зависят от срамного и тазового нерва. Поэтому недержание кала сопряжено с недержанием мочи.

У некоторых собак и кошек с переломом крестцовой кости наблюдается дефицит седалищного нерва, который характеризуется дефицитом сознательной проприоцепции, сгибанием тазовых конечностей, ослаблением большеберцовой и икроножной мышц и рефлекса отдергивания (*Kuntz et al., 1995*). Возможно, этот дефицит является результатом повреждения крестцовых компонентов седалищного нерва или повреждения периферических крестцовых нервов при ипсилатеральных переломах таза, которые часто сопутствуют нарушениям крестцовой кости и хвостовых позвонков.

РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Рентгеновские снимки таза нужно делать вне зависимости от того, предполагают ли результаты общего осмотра и неврологической оценки повреждения крестцовой кости и хвостовых позвонков. Нужно проявить максимальную осторожность, чтобы еще больше не повредить нервные структуры во время рентгенографии тазовой области, поэтому необходимы седативные агенты. Чувствительность рентгенографии для оценки пациентов с переломами крестцовой кости остается неподтвержденной, но из опыта автора можно заключить, что у большинства пациентов с переломами таза при рентгенографической оценке были обнаружены и переломы крестцовой кости, которые не были замечены при общем осмотре. Чаще всего неправильно диагностируют вывихи крестцово-подвздошного сустава при переломах крестцовой кости. По обычным рентгеновским снимкам в основном можно поставить диагноз, особенно если неврологический дефицит усиливает подозрения относительно более серьезных повреждений. Для диагностики людей с переломами крестца обычные рентгеновские снимки оказываются нечувствительными, только компьютерная томография обеспечивает нужную точность результатов. Другими методами диагностики переломов крестцовой кости являются линейная томография, ядерная скintiграфия и рентгенография в косой проекции.

В прогностических целях была разработана классификация переломов крестцовой кости. Переломы, латеральные к крестцовому отверстию, называются *абакси-*

альными (рис. 1), а медиальные к крестцовому отверстию – аксиальными (рис. 2). По клиническим симптомам, прогнозу и методам хирургического лечения абаксиальные переломы похожи на переломы со смещением крестцово-подвздошного сустава. Они вряд ли вызовут недержание мочи или кала и имеют благоприятный прогноз лечения. Аксиальные переломы почти всегда связаны с неврологическими нарушениями их тазовых органов, а также хвоста и промежности, и влекут за собой менее благоприятный прогноз. Такая же классификационная схема используется в прогностических целях при лечении переломов крестцовой кости у людей, она позволяет предсказать будущий неврологический дефицит.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И УХОД

При удерживании мочи мочевого пузыря нужно периодически опорожнять, чтобы не допустить его атонии из-за сильного и постоянного растяжения стенок. Это можно делать вручную или через мочевой катетер. Постоянный катетер полезен для лежачих пациентов, потому что через него можно полностью эвакуировать всю мочу, избежать болезненного растяжения мочевого пузыря и раздражения кожи мочой. Последнее может причинять пациенту сильный дискомфорт, инфицировать хирургическое место, увеличивать раны и, тем самым усиливать недовольство хозяина. Раздражения кожи мочой следует избегать любой ценой, даже если придется каждый день мыть животное. Для уменьшения раздражения вокруг половых губ или препуция нужно накладывать вазелин. Использование антибиотиков для пациентов с постоянным мочевым катетером остается под вопросом, но в основном не рекомендуется, потому что в результате приема антибиотиков могут развиться устойчивые к ним штаммы бактерий. Нужен постоянный мониторинг за пациентом – анализы и бакпосевы мочи. При развитии системного заболевания или пиелонефрита необходимо назначение антибиотиков на основе результатов теста на чувствительность к антибиотикам. Начало пиелонефрита может характеризоваться лихорадкой, болями и лейкоцитозом, но часто проявляются только симптомы инфекции мочевыводящих путей. Пиелонефрит диагностируют по результатам анализа мочевого осадка и посева культур. Для подтверждения нужна контрастная рентгенография почечных лоханок или ультрасонография. Посев мочи и тест на чувствительность к антибиотикам нужно сделать через неделю после удаления постоянного мочевого катетера.

Уретральный спазм из-за нарушения альфа-адренергической иннервации можно устранить альфа-антагонистом феноксибензамином (дибензилином, *Smith, Kline and French*), (1 мг/кг 3 раза в сутки), но его нельзя назначать животным с гипотензией. Полного опорожнения мочевого пузыря можно добиться назначением парасимпатомиметика, бетанекола (урехолин, *Merck, Sharp and Dohme*) (1–2 мг/кг 2–3 раза в сутки). Бетанекол нельзя применять животным с повышенным тонусом уретры, это может привести к разрыву мочевого пузыря. Указанные препараты можно принимать в течение нескольких дней для стимуляции функции мочевого пузыря. Для снятия спазма внешнего уретрального сфинктера также можно назначать релаксанты полосатых мышц (диазепам в дозе 1,25–2,5 мг/кг), их преимущество заключается в более быстром действии. Для кошек нельзя исполь-



Рис. 1. Рентгеновский снимок собаки с абаксиальным переломом крестцовой кости



Рис. 2. Рентгеновский снимок собаки с аксиальным переломом крестцовой кости

зовать диазепам: последние исследования показали, что он может вызывать смертельный гепатоцеллюлярный некроз у некоторых кошек. Копростаз у животных с неврологическими нарушениями наблюдается редко. Если переломы таза приводят к копростазу, необходимо назначать слабительные средства.

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРЕЛОМОВ КРЕСТЦОВОЙ КОСТИ

Для собак и кошек с аксиальными переломами крестцовой кости рекомендуют хирургическую декомпрессию корней крестцовых нервов путем дорсальной ламинэктомии крестцовой кости (Taylor, 1981). Результаты совпали с авторскими в том, что никакой декомпрессии не проводилось (Kuntz et al., 1995). Главной трудностью является идентификация компрессии корней крестцовых нервов. Для животных с сильными болями при отсутствии неврологического дефицита можно провести декомпрессионную и диагностическую хирургическую операцию. Хирургическую стабилизацию абаксиальных переломов, сходных с переломами со смещением крестцово-подвздошного сустава, рекомендуется проводить по правилам, разработанным для восстановления других переломов тазовых костей. Показаниями для восстановления переломов таза являются переломы суставов, разрушение основных несущих структур, компрессия нервов и явное смещение фрагментов перелома, что приводит к сужению тазового канала. Хирургическое восстановление заключается в установке одного или двух винтов с латеральной стороны крыла подвздошной кости к телу крестцового позвонка (DeCamp and Braden, 1985). Это сложная операция.

У собак с абаксиальными переломами крестцовой кости очень благоприятный прогноз полного восстановления функций. Прогноз для собак с аксиальными переломами благоприятный. Если их не подвергли эвтаназии в посттравматический период, они могут практически полностью преодолеть даже сильную неврологическую дисфункцию сразу после травмы (Kuntz et al., 1995). Следует отметить, что настоящее восстановление неврологических функций у собак начнется только после выписки из госпиталя, некоторые собаки с полным недержанием мочи и кала дома восстанавливали нормальное мочеотделение и дефекацию. Не нужно подвергать собак эвтаназии в госпитале даже при отсутствии улучшений в неврологических функциях. Для восстановления им нужен достаточно большой период времени, но владельцы должны знать, что хотя в большинстве случаев и наступает полное восстановление функций, но есть исключения.

ПОВРЕЖДЕНИЯ КРЕСТЦОВЫХ И ХВОСТОВЫХ ПОЗВОНКОВ У КОШЕК

Смещение крестцовых и хвостовых позвонков (КХП) у кошек выделена в отдельный клинический синдром, который сильно отличается от переломов крестцовой кости у собак и кошек (Smeak and Olmstead, 1985). Сепарация КХП происходит при отделении хвоста под действием внешней силы, а переломы крестцовой кости являются результатом удара тупым предметом. Смещение КХП может произойти при переезде хвоста колесом автомобиля или защемлении тяжелой дверью. Денервация хвоста, тазовых органов и тазовых конечностей является результатом разрыва конского хвоста и отрывов нервных ко-

решков от конца спинного мозга. Анатомия повреждения такая же, как и у собак.

Клинические симптомы зависят от степени повреждения нервов и присутствия других ортопедических и мягкотканевых травм. Распространена гиперестезия основания хвоста. У некоторых кошек может наблюдаться парализ, который проходит в течение нескольких недель после травмы. У большинства кошек со смещением КХП наблюдаются аналгезия и нарушение двигательных функций хвоста. Это может быть единственным неврологическим симптомом у некоторых кошек (группа 1). У других кошек присутствует остаточный объем мочи и денервация хвоста при нормальном тоне анальных мышц, промежностной чувствительности и способности сохранять нормальную позу при мочеиспускании (группа 2). У кошек со сниженным тонусом анальных мышц и промежностной чувствительностью, а также неспособностью сохранять нормальную позу при мочеиспускании бывают повреждены один или оба срамной и тазовый нервы или же произошел разрыв спинного мозга (группа 3). У кошек с отсутствием тонуса анальных мышц и промежностной чувствительности отмечается полное недержание мочи и кала (группа 4). Для групп 1 и 2 прогноз будет очень благоприятным. У всех кошек восстановятся функции хвоста, а у большинства из 2-й группы восстановится и нормальное мочеотделение. При соответствующем медикаментозном лечении у кошек из группы 3 будет относительно благоприятный прогноз. Примерно 75% этих кошек выздоравливают полностью. У кошек из 4-й группы будет осторожный прогноз, но примерно половина восстанавливается полностью. Приемлемым результатом считается восстановление большей части неврологических функций в течение первого месяца после травмы, и если оно не происходит к этому моменту, то вряд ли произойдет вообще. Хирургическая декомпрессия нервных корней у кошек с КХП-сепарацией имеет спорные результаты, но в основном не рекомендуется, потому что повреждение в основном не компрессионное, а разрывное. Не следует сразу выполнять ампутацию хвоста после первоначальной диагностики. Показаниями для ампутации хвоста являются ишемический некроз, частое загрязнение калом и мочой и постоянные боли.

Литература

- DeCamp CE, Braden TD: The surgical anatomy of the canine sacrum for lag screw fixation of the sacroiliac joint. *Vet Surg* 14:131, 1985. *Describes salient surgical anatomy relative to the placement of lag screws used to repair sacroiliac luxations.*
- Kolata RJ, Kraut NH, Johnston DE: Patterns of trauma in urban dogs and cats: A study of 1000 cases. *J Am Vet Med Assoc* 164:499, 1974. *Describes clinical findings in dogs and cats sustaining trauma in urban areas.*
- Kuntz CA, Waldron D, Martin RA, et al: Sacral fractures in dogs: A review of 32 cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 31:142, 1995. *Describes clinical findings and classification scheme for dogs with sacral fractures.*
- Selcer BA: Urinary tract trauma associated with pelvic trauma. *J Am Anim Hosp Assoc* 19:785, 1982. *Evaluates urinary tract trauma in 100 dogs with pelvic fractures.*
- Smeak DD, Olmstead ML: Fracture/luxations of the sacrococcygeal area in the cat. *Vet Surg* 14:319, 1985. *Describes neurologic deficits and other clinical signs seen with sacrococcygeal separations in cats.*
- Taylor RA: Treatment of fractures of the sacrum and sacrococcygeal region. *Vet Surg* 10:119, 1981. *Describes decompression of sacral nerve roots in eleven dogs and cats with sacrococcygeal fractures.*

Диагностика и лечение переломов тазовых костей и вывихов крестцово-подвздошного сустава

СТИВЕН К. ШРЕДЕР

Переломы таза и вывихи крестцово-подвздошного сустава часто встречаются у собак и кошек. На переломы тазовых костей приходится 20–30% всех переломов у собак и кошек (Brinker et al., 1990). Переломы таза и вывихи крестцово-подвздошного сустава часто находят одновременно, и почти всегда они являются результатом травмы тупым предметом.

Существует несколько моментов, на которые следует обратить внимание при диагностике. Поскольку очень часто данным нарушениям сопутствуют травмы соседних мягких тканей (брюшной стенки, мочевого пузыря, уретры, пояснично-крестцовой части туловища или крестцовых нервов) и костей (поясничных, крестцовых и хвостовых позвонков), то успешное лечение пациентов с переломами таза и вывихами крестцово-подвздошного сустава часто зависит от своевременной идентификации и соответствующего лечения этих сопутствующих повреждений (см. предыдущую статью). Часто переломы таза долгое время могут не вызывать потери функций (нарушения походки, констипации) или изменения внешнего вида животного (рис. 1 и 2). Большинство переломов таза восстанавливаются без выправления и фиксации. Однако даже небольшие смещения фрагментов вертлужной впадины могут привести к развитию дегенеративных изменений суставов и их клиническим последствиям, а сильные смещения подвздошной кости и вертлужной впадины могут повлиять на нормальное мочеиспускание и дефекацию. Сужение тазового канала имеет большое клиническое значение для кошек и очень малое — для собак.

ДИАГНОСТИКА

Общий осмотр

Учитывая большое количество сопутствующих травм при предполагаемых переломах таза и вывихах крестцово-подвздошного сустава, необходимо проведение тщательного общего осмотра. Нужна внимательная оценка каудальной части брюшной стенки на предмет грыж и обследование мочевого пузыря и уретры на предмет разрывов. Травмы уретры, связанные с переломами таза, чаще наблюдаются у самцов, чем у самок. Следует определить чувствительность хвоста, анального отверстия и промежности. Оценивают тонус анальных мышц и анальные рефлексы. Переломы поясничных, крестцовых и хвостовых позвонков могут изменить чувствительность и двигательные функции этих структур, в этих случаях болезненность определяют путем манипуляций с основанием хвоста или надавливая пальцами на место переломов (см. предыдущую статью).

Неврологический статус конечностей нужно определять у всех животных с предполагаемыми переломами таза. Тесная взаимосвязь пояснично-крестцовой части туловища/крестцовых нервов и соседних костных структур

(крестцовой кости, крестцово-подвздошного сустава и подвздошной кости) предрасполагает их к одновременным повреждениям. В одном исследовании отмечалось, что примерно у 11% собак и кошек с переломами таза наблюдались и повреждения периферических нервов (Jacobson and Schrader, 1987). Повреждения пояснично-крестцовой части туловища и крестцовых нервов могут привести к различным нарушениям проприоцепции и нарушению чувствительности дорсальных, латеральных и мякишных поверхностях ступней. Точная оценка проприоцептивного, сенсорного и двигательного статуса животного часто бывает очень трудной. Животное с переломами таза и вывихами крестцово-подвздошного сустава часто отказывается переносить вес тела на какую-либо конечность, не отвечает на стимулы, потому что движение конечности вызывает боль, а отек мягких тканей изменяет произвольные движения и проприоцепцию. Тяжелые разрывные, раздавливающие и лацеративные повреждения пояснично-крестцовой части туловища и крестцовых нервов могут привести к нарушению или отсутствию рефлекса отдергивания, потере произвольных двигательных функций дистально к коленному суставу и легкой или средней гиперфлексии предплюсны при перенесении на нее веса тела. Благодаря способности животного разгибать коленный сустав полная денервация мышц, которые разгибают скакательный сустав, не приводит к его явной гиперфлексии и плоскостопию. Может присутствовать переразгибание колена и усиленный рефлекс сухожилия коленной чашечки с денервацией двуглавой мышцы (потеря антагонистов). Зашемление



Рис. 1. Кобель миттельшнауцера (возраст 5 месяцев) после травмы тупым предметом, которая вызвала множественные переломы таза, вывих правого крестцово-подвздошного сустава и образование грыжи в вентральной части брюшной полости. Вылечена была только грыжа. У собаки не было явных изменений в походке или симптомов констипации, а на момент фотографирования практически не наблюдалось внешних проявлений травмы



Рис. 2. Вентродорсальный рентгеновский снимок собаки, показанной на рис. 1

периферических нервов дает болезненную реакцию, о защемлении пояснично-крестцовых или крестцовых нервов свидетельствуют как постоянная боль, так и явная реакция на манипуляции с конечностью. Поэтому при оценке животных с переломами таза так важны манипуляции с минимальной болезненной реакцией.

Результаты общего осмотра животных с переломами таза и вывихами крестцово-подвздошного сустава можно предсказать, зная патологию результатов травмы. Кости обычно смещены в сторону от направления прямого удара. При вывихе крестцово-подвздошного сустава происходит краниальное смещение подвздошной кости, при переломах подвздошной кости и вертлужной впадины подвздошная кость обычно смещается медиально (рис. 3). Крестцовая кость, крестцово-подвздошные суставы, подвздошная кость, седалищная кость, лонная кость и тазовое сращение образуют непрерывную структуру (тазовое кольцо). Нарушение одной части этой структуры почти всегда сопровождается нарушением и с другой стороны. Поэтому так маловероятен единичный перелом таза или вывих одного крестцово-подвздошного сустава. Хотя на первый взгляд может показаться, что таз является очень хрупкой структурой, его форма и защита окружающими мышцами делают его очень устойчивым к переломам. Для нарушения тазового кольца нужно приложить значительную кинетическую энергию. Это объясняет частое травмирование окружающих костей и мягких тканей. Могут быть сильные повреждения мягких тканей, размер которых можно определить по отеку только на 3–4-й день после травмы.

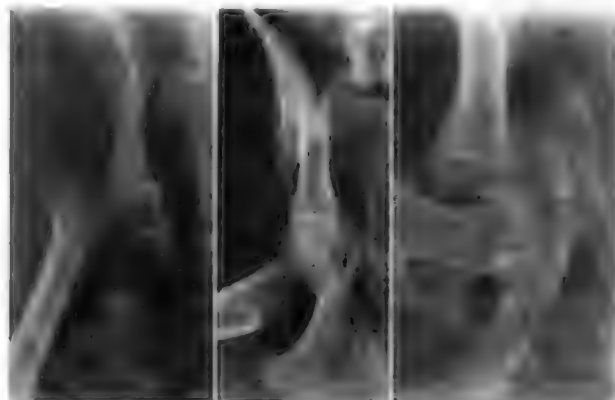


Рис. 3. Вентродорсальные рентгеновские снимки распространенных повреждений тазовых костей. Краниодорсальное смещение подвздошной кости часто связано с нарушением крестцово-подвздошного сустава (слева). Перелом подвздошной кости (в центре) и вертлужной впадины (справа) обычно приводит к медиальному смещению костных фрагментов и бедренной кости. Повреждение пояснично-крестцовых и крестцовых нервов часто связано с вывихом крестцово-подвздошного сустава (слева) или переломом подвздошной кости, который приводит к краниомедиальному смещению подвздошной кости (в центре)

У животных с переломами таза и вывихами крестцово-подвздошного сустава может наблюдаться различная степень потери функций конечностей. Некоторые животные не могут или не желают вставать и наступать на пораженную конечность, другие могут вставать и ходить. Улучшение функций конечностей происходит иногда очень резко через 48–72 часа после травмы.

При манипуляции конечностью (тазобедренным суставом) часто можно услышать крепитацию в тазовой области. Ректальный осмотр одновременно с такими манипуляциями облегчает обнаружение крепитации и движение костных фрагментов, позволяет сразу оценить тонус анальных мышц и рефлексы, состояние прямой кишки, форму и размер тазового канала. Для определения сужения тазового канала ректальный осмотр точнее, чем рентгенографическая оценка. При ректальном осмотре можно даже идентифицировать внутритазовую часть крестцового нерва и уретры.

У животных с краниодорсальным вывихом крестцово-подвздошного сустава (рис. 3) область вокруг подвздошного гребня может быть опухшей, либо подвздошный гребень сильнее выражен и легче пальпируется, чем с другой стороны. Большой бугорок менее выражен или его труднее пальпировать у животных с медиальным смещением при переломах подвздошной кости или вертлужной впадины (рис. 3).

Рентгенографическая оценка

Для диагностики переломов таза и вывихов крестцово-подвздошного сустава, как правило, достаточно обычных вентродорсальных и латеральных рентгеновских снимков. По-видимому, животные с этими травмами лучше переносят дорсовентральные снимки с согнутым тазобедренным суставом («поза лягушки») (рис. 4), чем вентродорсальные снимки с вытянутыми тазовыми конечностями (рис. 5), однако дорсовентральные снимки оценивать намного труднее, чем вентродорсальные (сравните

рис. 4 и 5). Особенно показательны вентродорсальные снимки при переломах крестцовой кости и повреждениях крестцово-подвздошного сустава. Поскольку даже небольшое ротационное мальпозиционирование может вызвать расширение обоих крестцово-подвздошных суставов, то вывихи крестцово-подвздошных суставов не диагностируют, пока не обнаружится неравное расширение этих суставов или краниальное смещение подвздошной кости (рис. 6).

При вентродорсальной и латеральной рентгеновской съемке также можно оценить проксимальную часть бедренной кости, последние 2–3 поясничных позвонка, крестцовые и хвостовые позвонки и каудальную часть брюшной полости (мочевой пузырь, брюшную стенку). При подозрении на травму таза каждая из этих структур должна быть тщательно обследована. Для всех животных после травмы тупым предметом рекомендуют проводить и торакальную рентгенографию, потому что часто встречаются сопутствующие повреждения грудной клетки, которые можно пропустить при общем осмотре.

Результаты рентгенографии при переломах таза и вывихах крестцово-подвздошного сустава заключаются только в предсказании сопутствующих повреждений мягких тканей, тяжести дисфункции конечностей и степени сужения тазового канала. В связи с этим выбор терапии следует осуществлять только по объединенным результатам рентгенографии и общего клинического осмотра, делая упор на последнее.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Сопутствующие повреждения мягких тканей

Абдоминальные грыжи, разрывы мочевого пузыря и уретры или подозрение на повреждение периферических

нервов требуют серьезных решений. Лечение этих повреждений обычно происходит до восстановления связанных с ними переломов и вывихов.

В случае повреждения периферических нервов хирургическое лечение заключается во вправлении суставов и восстановлении костей. Повреждение пояснично-



Рис. 5. Вентродорсальный рентгеновский снимок тазовой области собаки с рис. 4 с вытянутыми тазовыми конечностями. Несмотря на то, что собаки и кошки хуже переносят это позиционирование, для диагностики эти снимки предпочтительнее, поскольку что яснее передают повреждения костных структур



Рис. 4. Дорсовентральный рентгеновский снимок тазовой области собаки с согнутыми тазовыми конечностями («лягушачьи ноги») со множественными переломами таза и вывихом правого крестцово-подвздошного сустава

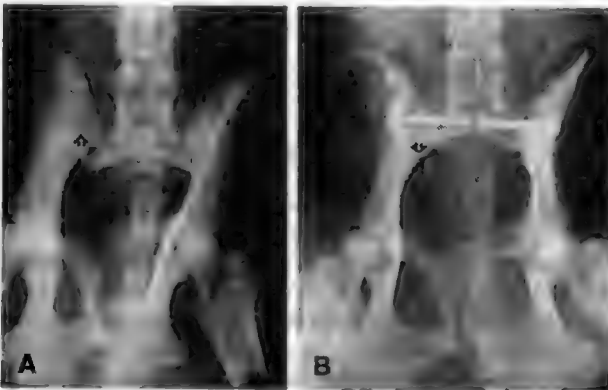


Рис. 6. Дооперационный (А) и послеоперационный (В) вентродорсальные рентгеновские снимки таза собаки с двухсторонним вывихом крестцово-подвздошного сустава и переломом тазового симфиза. С обеих сторон нарушена нормальная сливающаяся граница кости, созданная соединением медиальной части подвздошной кости и телом крестцового позвонка (пунктирные стрелки, правый сустав), это нарушение подтверждается вывихом крестцово-подвздошного сустава. После вправления (В) слияние было восстановлено с правой стороны (пунктирные стрелки). Вывих левого сустава был слегка перевыправлен, поэтому подвздошная кость сдвинута немного каудально к ее нормальной позиции (сплошные стрелки)

крестцовых и крестцовых нервов чаще всего связано с краниодорсальным вывихом крестцово-подвздошного сустава и переломами подвздошной кости, когда каудальные фрагменты смещаются медиально и краниомедиально (рис. 3). Хирургическая диагностика показана при серьезных неврологических нарушениях, сильных болях или постоянных болях и рентгенографических доказательствах смещения костных фрагментов, которое может вызывать постоянное ослабление функций пояснично-крестцовых и крестцовых нервов (см. выше). Диагностическая операция показана даже при результатах неврологической оценки, свидетельствующих о сильном повреждении или полном разрушении нервов. В одном исследовании (*Jacobson and Schrader, 1987*) функции конечностей были восстановлены у 6 из 8 собак и кошек со средним или сильным ослаблением функций, повреждением или растяжением пояснично-крестцовых и крестцовых нервов на момент хирургической диагностики. Операцию нужно проводить как можно быстрее, чтобы убрать защемление нервов, предотвратить их дальнейшее повреждение и улучшить прогноз. Если периферические нервы частично целы, то вправляют вывихи и восстанавливают и фиксируют переломы. При полной лацерации применяют ампутацию или перемещение сухожилий (*Lesser, 1990*). Анастомоз нервов не практикуется, потому что нервные окончания часто сильно повреждены, их трудно выделить и даже в идеальных условиях реиннервация конечностей не будет полной.

Дисфункции конечностей (боли)

При переломах таза и вывихах крестцово-подвздошного сустава может наблюдаться различная степень дисфункции конечностей. Дисфункция конечностей может быть результатом разрыва мягких тканей, нестабильности костей и связанных с этим болей. По степени дисфункции можно судить о целесообразности вправления и фиксации повреждений.

Вне зависимости от результатов рентгенографии собаки и кошки с переломами таза и вывихами крестцово-подвздошного сустава, которые могут вставать и ходить без посторонней помощи, обычно не нуждаются в хирургическом вмешательстве (за исключением описанного выше). Эти животные выздоравливают медленнее, чем после открытого вправления и внутренней фиксации, но результат обычно тот же. Несмотря на то, что животные с переломом вертлужной впадины могут переносить вес тела на пораженную конечность, им рекомендуется раннее открытое вправление и внутренняя фиксация, потому что персистирующая неконгруэнтность и нестабильность сустава приводит к дегенерации суставных поверхностей (см. «Перелом вертлужной впадины»).

При отсутствии других повреждений, которые требуют немедленного хирургического вмешательства, лучшим способом оценки дисфункции конечностей является серийный осмотр каждые 2–3 дня. Большинство животных, которые вначале не могли или не хотели ходить и казались явными кандидатами на хирургическое вмешательство, начинают ходить на 3-й день. И наоборот, принятие решения о хирургическом вмешательстве нельзя затягивать (не больше 3–4 дней после травмы), потому что со временем вправление становится все более трудным.

Сильное сужение тазового пространства

Сильное сужение тазового пространства может затруднять дефекацию и мочеиспускание. Сильное сужение обычно наблюдается после медиального смещения в результате перелома подвздошной кости или вертлужной впадины. Реже при двухстороннем краниодорсальном вывихе крестцово-подвздошного сустава происходит краниодорсальное смещение лонных костей и симфиза, что уменьшает дорсовентральный размер входа в таз.

Размер сужения таза лучше всего определять при ректальном осмотре. Даже сильное уменьшение тазового пространства (на 30–40%) редко вызывает симптомы констипации и кишечной непроходимости у собак весом меньше 10 кг. Однако относительно небольшое сужение таза у кошек (15–20%) может привести к таким симптомам. Попытки расширить тазовое пространство путем манипуляций пальцами через прямую кишку очень опасны и не приносят успеха. У кошек симптомы констипации или кишечной непроходимости могут стать очевидными только через несколько недель или даже месяцев, то есть после заживления переломов. Хроническое защемление прямой кишки приводит к хроническому растяжению ободочной кишки (мегаколон). После развития мегаколона у кошек попытки расширения тазового пространства путем тазовой остеотомии или остэктомии не приносят успеха (*Schrader, 1992*). В таких ситуациях иногда помогает субтотальная колэктомия вместе с расширением таза (*Matthiesen et al., 1991*). Разумно проведение открытого вправления и внутренней фиксации при подозрениях на сужение тазового пространства или появлении симптомов констипации у кошек с сужением таза после его переломов. Также необходимо хирургическое вмешательство для племенных самок любого вида животных вне зависимости от того, есть сужение тазового пространства или нет, особенно если они склонны к трудным родам (брахицефальные породы).

Переломы вертлужной впадины

На основании результатов общего осмотра определяют, произошло ли защемление периферических нервов, значительная дисфункция конечностей (боли) или сильное сужение тазового канала у животных с переломами таза и вывихами крестцово-подвздошного сустава. Несмотря на то, что общий осмотр нужен и для диагностики переломов вертлужной впадины, для подтверждения диагноза и разработки плана лечения и прогноза необходима и рентгенографическая оценка.

Для собак и кошек с переломами вертлужной впадины рекомендуют хирургическое вмешательство. Анатомическое вправление и плотная фиксация помогают избежать последствий неконгруэнтности и нестабильности сустава (дегенерации суставных поверхностей) и любых ограничений подвижности, связанных с медиальным смещением. Тщательная оценка рентгеновских снимков помогает ветеринару определить форму, размер, количество и место фрагментов, а также возможны ли анатомическая реконструкция и фиксация дефекта. Особенно тяжело восстанавливать оскольчатые переломы.

Если невозможно провести удовлетворительное вправление и фиксацию фрагментов вертлужной впадины, рекомендуют проводить экзизионную артропластику головки и шейки бедренной кости. Также экзизион-

ная артропластика может быть достойной альтернативой реконструкции вертлужной впадины при малом весе животного (менее 15 кг), потому что в этом случае прогноз будет вполне благоприятным. Вне зависимости от вида процедуры (реконструкция или артропластика) нельзя медлить с хирургическим вмешательством для животных с переломами вертлужной впадины. Реконструкция вертлужной впадины сильно затрудняется уже через несколько дней после травмы, а прогноз экзизионной артропластики становится все менее благоприятным из-за прогрессирующей атрофии мышц и ограничения подвижности тазобедренного сустава.

Хирургическое вмешательство может не потребоваться при отсутствии смещения фрагментов, особенно у молодых животных с неразвитым скелетом. Обычно не требуется восстанавливать переломы каудальной 1/4–1/3 части вертлужной впадины, если тазобедренный сустав стабилен и в нем отсутствует крепитация, что означает, что костные фрагменты не мешают движению. В этих случаях состояние тазобедренного сустава лучше всего определять пальпацией животного под общим наркозом. Есть доказательства, что у большинства собак с переломами каудальной части вертлужной впадины, которых лечили нехирургическими методами, наблюдается ограничение безболезненной подвижности и развиваются дегенеративные изменения в суставах (Boudrieau and Kleine, 1988).

Факторы, негативно влияющие на восстановление после нехирургических методов лечения

При сравнении нехирургических методов лечения переломов таза и вывихов крестцово-подвздошного сустава с хирургическими можно сделать вывод, что в последнем случае выздоровление наступает быстрее, а при открытом вправлении и внутренней фиксации первоначальная дисфункция конечности будет меньше. В большинстве случаев это является единственной причиной использования хирургического вмешательства. Особенно это полезно при повреждении обеих конечностей. Плотная фиксация переломов таза способна вернуть пациенту статус амбулаторного больного, а следовательно, снизить вероятность осложнений, вызванных лежачим положением (инфекция, пролежни, загрязнение калом и мочой). Восстановление переломов таза и вывихов крестцово-подвздошного сустава ускоряет восстановление переломов на других конечностях. Внутренняя фиксация особенно необходима очень крупным, ожиревшим или ослабленным животным либо животным с сопутствующими заболеваниями суставов (артрит других суставов), которые мешают им нормально ходить. К сожалению, некоторые владельцы не могут или не хотят обеспечить своим животным должный уход при нехирургических методах лечения.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Специальные методы вправления вывихов и фиксации переломов описаны в учебниках по хирургии. Несмотря на то, что детальное обсуждение этих методов выходит за пределы данной статьи, мы должны остановиться на некоторых основных моментах.

1. Единичные переломы «тазового кольца» встречаются крайне редко (рис. 7).



Рис. 7. Вентродорсальный рентгеновский снимок области таза собаки с множественными переломами тазовых костей. Нарушение «тазового кольца» с одной стороны почти неизбежно сопровождается повсеместными нарушениями. Рентгенопрозрачная линия — мочевого катетер, у собаки разрыв уретры

2. Вправление и фиксация одного нарушенного сегмента «тазового кольца» часто выравнивает и стабилизирует другие нарушенные сегменты. Таким образом, в большинстве случаев требуется только одна (односторонняя) хирургическая операция (рис. 7 и 8).
3. Переломы лонной и седалищной кости и тазового симфиза обычно не требуют восстановления, вправление и фиксация обычно нужны для переломов вертлужной впадины или подвздошной кости и вывихов крестцово-подвздошного сустава, то есть для восстановления соединения костей тазобедренного сустава и позвоночника (рис. 7 и 8).
4. Анатомическое вправление переломов подвздошной кости и вывихов крестцово-подвздошного сустава не требуется при стабильной фиксации и успешном достижении других целей (декомпрессии нервов и увеличении тазового канала).
5. Большинство переломов подвздошной кости восстанавливают через латеральный разрез (Piermattei and Greeley, 1979), самыми распространенными методами являются фиксация пластиной или винтами, но здесь существует большое разнообразие методов.
6. Краниальную часть подвздошной кости и крестцово-подвздошный сустав можно наблюдать через краниодорсальный разрез (Piermattei and Greeley, 1979). Чаще всего винт или винты устанавливают для фиксации



Рис. 8. Вентродорсальный рентгеновский снимок области таза собаки с рис. 7 после вправления и фиксации перелома левой подвздошной кости. Восстановление левой подвздошной кости заключалось в стабилизации соединения между левой тазовой конечностью и позвоночником, восстановлении диаметра тазового канала и восстановлении переломов лонной и седалищной костей. Открытое вправление и внутренняя фиксация переломов лонной и седалищной костей требуется редко

крестцово-подвздошного сустава (рис. 6), не следует устанавливать винты в спинальном или тазовом канале и на поясничных позвонках или пояснично-крестцовом суставе.

7. Трудно выделить вертлужную впадину без сильного повреждения околосуставных мягких тканей, хороший доступ можно обеспечить только через остеотомию вертела (*Piermattei and Greeley, 1979*).
8. Весьма трудно сохранить стабильность сустава, достигнуть анатомического вправления и эффективной фиксации фрагментов при переломах вертлужной впадины, такие переломы должен восстанавливать только опытный хирург.

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Консервативные методы лечения переломов таза и вывихов крестцово-седалищного сустава заключаются в ограничении подвижности и физической нагрузки и использовании анальгетиков. Ограничение подвижности и физической нагрузки может быть как основным, так и последующим лечением после открытого вправления и внутренней фиксации. Животных нужно содержать в ограниченном пространстве, пол и постель должны быть чистыми, сухими и с хорошим сцеплением. Бега и прыжков следует из-

бегать в течение 3–4 недель, потом ограничение активности уже не нужно. В первые 10–14 дней животные могут отказываться вставать и ходить, однако их нужно заставлять это делать, чтобы избежать атрофии мышц и ригидности суставов, а также это нужно для профилактики пролежней и загрязнения кожи калом и мочой. Функции конечностей восстанавливаются намного быстрее, если заставлять животное вставать и ходить хотя бы несколько раз в день. Владелец должен помогать животному вставать и ходить, а также беречь его от падений, пропустив длинное полотенце под каудальной частью брюшной полости и удерживая его концы, когда животное находится в стоячем положении. Для подтверждения улучшения функций конечности, мониторинга неврологического статуса и оценки размера тазового пространства путем ректальной пальпации ветеринар должен осматривать животное каждые 10–14 дней. Рентгенографическая переоценка необходима даже при отсутствии внутренней фиксации.

Литература

- Belts CW: Pelvic fractures. In: Slatter D, ed: Textbook of Small Animal Surgery, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 1769. *An overview of surgical and nonsurgical treatments of pelvic fractures.*
- Boudrieau RJ, Kleine LJ: Nonsurgically managed caudal acetabular fractures in dogs: 15 cases (1979–1984). *J Am Vet Med Assoc* 193:701, 1988. *Found that degenerative joint disease and hip pain developed in dogs having caudal acetabular fractures that were not surgically repaired.*
- Brinker WO, Piermattei DL, Flo GL: Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Treatment. Philadelphia: WB Saunders, 1990, p76. *Describes various methods of open reduction and internal fixation of pelvic fractures and sacroiliac dislocation.*
- Jacobson A, Schrader SC: Peripheral nerve injury associated with fracture or fracture-dislocation of the pelvis in dogs and cats: 34 cases (1978–1982). *J Am Vet Med Assoc* 190:569, 1987. *Describes the diagnosis, treatment, and outcome of treatment in 34 animals having peripheral nerve injury due to pelvic trauma.*
- Lesser AS: Tendon transfer for treatment of sciatic paralysis. In: Bojrab MJ, ed: Current Techniques in Small Animal Surgery, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990, p 59. *Describes a method of salvaging limb function following severe sciatic nerve injury.*
- Matthiesen DT, Scavelli TD, Whitney WO: Subtotal colectomy for the treatment of obstipation secondary to pelvic fracture malunion in cats. *Vet Surg* 20:113, 1991. *Found that subtotal colectomy helped alleviate signs of constipation and obstipation in cats having pelvic narrowing due to pelvic fracture.*
- Olmstead ML: Surgical repair of acetabular fractures. In: Bojrab MJ, ed: Current Techniques in Small Animal Surgery, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990, p 656. *Describes surgical methods for open reduction and internal fixation of acetabular fractures.*
- Piermattei DL, Greeley RG: An Atlas of Surgical Approaches to the Bones of the Dog and Cat, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979. *Comprehensive guide to the surgical exposure of the bones and joints of dogs and cats.*
- Schrader SC: Pelvic osteotomy as a treatment for obstipation in cats with acquired stenosis of the pelvic canal: Six cases (1978–1989). *J Am Vet Med Assoc* 200:208, 1992. *Found that procedures used to widen the pelvic canal of cats having signs of constipation and obstipation were not effective in alleviating signs once megacolon had developed (5 to 6 months).*
- Tarvin GB, Lenehan TM: Management of sacroiliac dislocations and ilial fractures. In: Bojrab MJ, ed: Current Techniques in Small Animal Surgery, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990, p 649. *Description of the management of sacroiliac dislocations and ilial fractures, including specific methods of open reduction and internal fixation.*

Рваные и скальпированные раны конечностей у собак и кошек

СТЕФАНИ Л. БЕРДСЛИ

Травмы конечностей часто встречаются у собак и кошек. Эти повреждения часто являются результатом столкновения с автомобилем и наблюдаются главным образом у молодых животных любых пород. По тяжести ранения могут варьироваться от простой лацерации до скальпирования с отсутствием кожи и нижележащих мягких тканей, что, естественно, связано с повреждением костей и суставов. Рваные и скальпированные раны часто сильно загрязнены из-за обнажения костей, суставов и связок. Нарушение кровоснабжения, прямое повреждение мягких тканей и загрязнение могут привести к инфекциям. Отсутствие поддерживающих тканей приводит к нестабильности суставов, что вызывает нарушение походки и положения тела. Рваные раны чаще всего встречаются на дистальной части конечностей на медиальной стороне предплюсневой-плюсневой области.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ОЦЕНКА

Перед лечением скальпированных ран, угрожающих жизни, нужно стабилизировать состояние пациента. Необходимо выполнить тщательный общий осмотр, потому что более чем у 70% собак с рваными и скальпированными ранами будут сопутствующие повреждения: лацерация кожи, переломы и сердечно-легочные проблемы (Beardsley and Schrader, 1995). Если лечение раны откладывается, то ее нужно обработать и наложить стерильную повязку для профилактики инфицирования (иммобилизации) сустава. Во многих случаях для осмотра и оказания помощи требуются седация и анестезия. Общее физическое состояние животного и степень повреждений диктуют степень и форму анестезии или анестезии. Нейролептоанальгетики, такие как ацепромазина малеат (Ацепромазин, *Fermenta Animal Health Co*) и буторфанол тартрат (Торбуджесик, *Fort Dodge Laboratories Inc.*) или оксиморфон (Нуморфан, *DuPont Merck Pharma*), с местным обезболиванием или без него, позволяют снять боль и осмотреть животное. При более тяжелых ранениях и стабильном состоянии животного нейролептоанальгетики можно назначить в комбинации с кетамин (Кетасет, *Fort Dodge Laboratories Inc.*) и диазепам (Валиум, *Steris Laboratories Inc.*) или ингаляционной анестезией. После ограничения подвижности животного и снятия боли можно начинать лечение ран.

ПЕРВИЧНАЯ ОБРАБОТКА РАН

Санация и лаваж

Главной целью лечения ран является скорейшее удаление загрязнения и омертвевших или загрязненных тканей. Во-первых, тщательно и широко удаляют волосы вокруг раны. Для предотвращения загрязнения раны с удаленными волосами на нее накладывают стерильные тампоны или стерильный водорастворимый гель (*K-Y Jelly, Johnson & Johnson*). Соблюдая правила асептики,

обрабатывают кожу вокруг раны, предотвращая ее загрязнение.

Затем рану тщательно промывают, чтобы удалить инородные частицы, экссудат и уменьшить количество бактерий. Какой раствор для лаважа лучше — спорный вопрос. Можно использовать различные средства: от стерильной воды до стерильных физиологических растворов, таких как солевой раствор или Рингер-лактат с добавлением антисептиков (хлоргексидина или бетадина). Мы рекомендуем 0,05%-ный раствор хлоргексидина или 1%-ный раствор бетадина. Несмотря на то, что некоторые исследователи отмечают относительно вредные последствия применения растворов, последнее исследование показало, что нет зависимости между применяемым раствором и временем заживления раны (Beardsley and Schrader, 1995). Более важными факторами являются количество лаважа и давление, под которым он направляется на рану. Большое количество лаважа может удалить такой инородный материал, как трава или почва, и значительно снизить количество бактерий. Трава и почва содержат инфекционно-потенцирующие факторы (ИПФ), которые путем взаимодействия с лейкоцитарным фагоцитозом и другими гуморальными факторами нарушают способность тканей сопротивляться инфекциям. По этим причинам рану следует лаважировать до и после хирургической санации, чтобы в ней не осталось омертвевших частиц ткани и инородного материала. Раствор для лаважа следует направлять под средним давлением (7–8 пси), для этого можно использовать шприц на 35 мл с иглой 18 G. Среднее давление необходимо для удаления максимума ИПФ и бактерий и минимального повреждения тканей. Лаваж под низким давлением не сможет удалить большое количество бактерий, а под высоким направит бактерии вглубь раны и травмирует ткани. Автор использует лаваж стерильной водой при среднем давлении до, во время и после хирургической санации раны. В завершение следует промыть рану физиологическим раствором, потому что стерильная вода является гипотоническим раствором и способствует развитию отеков при попадании в нижележащие ткани.

Хирургическая и ферментативная санация

Следующим шагом является санация раны, которая заканчивается хирургической операцией, ферментативной обработкой и перевязкой. Существуют различные ферментативные санационные препараты, содержащие протеазу или трипсин *Bacillus subtilis* (Гранулекс, *Beecham Inc.*). Ферменты разрушают некротические ткани и разжижают содержащий бактерии тромб, который образует поверхность раны, что дает возможность антибиотикам достичь бактерий. Ферментативные санационные препараты стоят дорого и действуют медленнее, чем хирурги-

ческая санация, поэтому они редко используются. Хирургическая санация раны является практичным и эффективным методом лечения. Удаляют все ткани, которые кажутся некротическими или нежизнеспособными, но следует помнить, что нужно оставить достаточно ткани для заживления и реконструкции раны. Цвет и кровотечение тканей не являются надежными показателями их жизнеспособности. Если жизнеспособность ткани находится под вопросом, то ее оставляют и вновь оценивают во время следующей перевязки. Обычно ткани, склонные к некрозу, некротизируются уже в первые 48 часов после травмы. При сильном повреждении и загрязнении тканей требуется обширная хирургическая санация. Использование самоклеящегося перевязочного материала облегчает санацию во время следующих перевязок (см. «Перевязки и контактный слой»).

Закрытие

Степень загрязнения, количество поврежденных тканей и отсутствующей кожи определяет, нужно ли рану закрывать сразу первым натяжением. Только скальпированные раны с минимальным повреждением нижележащих тканей, которые легко очистить лаважом, являются кандидатами на закрытие первым натяжением сразу после первой санации (Swaim, 1988). В основном при малейших сомнениях в эффективности первой санации и жизнеспособности тканей раны оставляют полностью или частично открытыми. В одном исследовании сразу закрывали только 10% рваных ран (Beardsley, 1995). Если есть достаточное количество кожи, но рана загрязнена, то ее оставляют открытой до снижения степени загрязнения, а затем закрывают первым натяжением. Это считается отсроченным закрытием первым натяжением и обычно происходит на 3–5-й день после травмы. По сравнению с непосредственным закрытием первым натяжением это закрытие раны способствует уменьшению инфекции и ускоряет заживление.

Если идентифицированы окончания основных нервов или сухожилий, проводят их анастомоз, однако восстановление проводят позже, когда рана освободится от некротических тканей и инфекции. При отсроченном восстановлении сухожилия его отрезанные концы можно стянуть шовным материалом или сделать анастомоз, чтобы облегчить идентификацию сухожилия при последующем восстановлении. Конечность должна быть иммобилизована для уменьшения натяжения анастомозов (Swaim, 1990).

Перевязки и контактный слой

После лаважа и санации рану нужно закрыть сухими или влажными марлевыми тампонами. Удаление этих тампонов при перевязке позволит устранить выделившийся экссудат, инородный материал и некротические ткани. Повязки со слоями сухой-к-сухому позволяют санировать рану от большого количества жидкого экссудата. Жидкость впитывается в сухой контактный слой, а при его высыхании удаляется вместе с экссудатом и некротическими тканями, оставшимися на марле. Таким образом, повязка удаляется вместе с остатками некротической ткани. При выделении вязкого экссудата накладывают увлажненные марлевые тампоны. Влага на марлевых тампонах растворяет экссудат, что улучшает его

впитывание в марлевый слой. Контактный слой марлевых тампонов должен быть стерильным, а для увлажнения используют физиологический раствор и раствор Рингера. Повязки меняют ежедневно, пока не образуется здоровый слой гранулирующей ткани, а дренирование не станет минимальным. На практике тампоны со слоями сухой-к-сухому или влажный-к-сухому часто готовят неправильно, поэтому тампоны не успевают высохнуть к моменту перевязки. Поверх контактного слоя нужно положить абсорбирующий материал, например, хлопковую вату. Его количество зависит от дренажа из раны. До момента перевязки дренирующая жидкость должна полностью пропитать повязку, чтобы все бактерии перешли в тампон. Поверх абсорбента кладут несколько слоев марли, а затем защитный самоклеящийся материал, такой как Vetrap (Johnson & Johnson) или Co-Flex (Andover).

Для перевязок в первые дни обычно нужны нейролептоанальгетики или общий наркоз. По необходимости, во время перевязок проводят хирургическую санацию и лаваж. В одном исследовании отмечалось, что в среднем за период госпитализации в 4,6 дней на собаку приходится в среднем 1,7 хирургических и обезболивающих процедур (Beardsley and Schrader, 1995).

Антибиотики

Для большинства животных со скальпированными ранами системно назначают антибиотики, это обусловлено обширными травмами тканей и сильной контаминацией. Антибиотики широкого спектра эффективны против наиболее распространенных бактерий, присутствующих в ранах (*Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. и колибактерий). Это цефалоспорины (цефалексин — Кефлекс, Biocraft Laboratories), системные сульфаниламиды (сульфаметаксазол триметоприм — SMZ-TMP, Goldline Laboratories) или амоксициллин с клавулановой кислотой (Клавамокс, SmithKline Beecham Animal Health). Антибиотики для местного применения или антисептики должны быть в водорастворимой форме. Мази затрудняют очистку раны и могут удерживать остатки тканей в ране. Было отмечено, что использование препаратов местного действия не влияет на ускорение заживления ран. Предполагается, что здоровая грануляционная ткань устойчива к инфекциям, что не требует ни местного, ни системного назначения антибиотиков.

ДОЛГОСРОЧНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

После грануляции и при отсутствии необходимости в санации на рану накладывают неклеящиеся повязки, которые не мешают грануляции тканей. Ткань выглядит красной и гранулированной и легко кровоточит при малейших повреждениях. Автор предпочитает использовать полуюкклюзивные марлевые тампоны, пропитанные вазелином (Johnson & Johnson), которые способствуют грануляции и усиливают затягивание раны и в то же время не препятствуют дренированию. Часто используют полуюкклюзивные повязки из двух слоев перфорированного полиэтилена, между которыми располагается слой хлопковой ваты (Telfa-Pads, Kendall Healthcare Products или Meliolite, Smith & Nephew Inc). Они плохо впитывают жидкость, поэтому их нельзя применять при ранах с вы-

раженным отделяемым. Относительно недавно для лечения открытых ран стали использовать два типа окклюзивных повязок — гидрогелевые (Curity Conforma Gel, Kendall Canada Inc) и гидроколлоидные (Comfeel Systems, Smith & Nephew Inc). Преимуществом этих повязок является отсутствие абсорбции жидкости из раны и, таким образом, увеличение в ней питательных веществ, необходимых для заживления. Недостатками являются повышенное количество бактерий в ране и возможная мацерация из-за большой влажности. В одном сравнительном исследовании отмечалось медленное заживление полнослойных ран при использовании гидроколлоидных повязок и одновременное заживление при использовании гидрогелевых повязок и повязок из перфорированного полиэтилена (Morgan et al., 1994). Для оценки этих материалов нужны дальнейшие исследования. При сильной грануляции следует избегать применения этих материалов, потому что они способствуют избыточной грануляции.

Когда необходимость в санации устранена и на поверхности раны присутствует здоровая грануляция, повязки можно менять раз в несколько дней или раз в неделю в зависимости от состояния повязки и количества отделяемого. При намокании второго слоя повязки или загрязнении внешнего слоя повязку заменяют. Вероятность инфекции зависит от количества отделяемого, поэтому повязки нужно менять в соответствии с этим. Инфекцию в ране следует предполагать при избыточном, персистирующем и, тем более, гнойном отделяемом, при избыточной и обесцвеченной грануляции и при медленном заживлении. Если рана выглядит инфицированной, то рекомендуется ежедневно проводить дренаж, санацию некротических и инфицированных тканей, ежедневные перевязки, а также системно назначить антибиотики, пока не появится здоровая грануляционная ткань. Не бойтесь применять антибиотики для устранения инфекции. Изменения в лечении ран является продуктивным способом избавления от инфекций.

До полного заживления ран на конечность нужно накладывать защитную повязку. Она будет предохранять рану от загрязнения, самотравмирования (вылизывания и выкусывания) и расхождения краев раны. Повязка будет собирать экссудат и снижать натяжение швов и краев раны, особенно в области суставов. Плотные повязки уменьшают расхождение ран и их деформацию, а также снижают боль. Проблемы, связанные с продолжительной иммобилизацией конечности (ригидность суставов, атрофия мышц), встречаются редко, как правило, это временные и легкие нарушения, особенно если суставы не задеты. Некоторая ригидность сустава может быть даже полезна при начальной нестабильности. Для профилактики деформаций и осложнений, вызванных повязкой, нужно применять правильные конструкции повязок и целенаправленно ухаживать за животным.

Нестабильность сустава после разрыва связок наблюдается примерно у 60% животных с рваными и скальпированными ранами (Beardsley and Schrader, 1995). Для полной оценки повреждений нужна тщательная пальпация сустава. Для лечения рваных ран, вызвавших нестабильность сустава, необходима его некоторая

стабилизация. Лонгета (внешний фиксатор) обеспечивает поддержку суставу на время лечения раны. Для животных с нестабильностью суставов автор предпочитает использовать латеральные стержневые алюминиевые лонгеты. По мнению автора, они лучше готовых пластиковых (Mason-Meta, Quick-Splint). Стержневые лонгеты можно использовать вне зависимости от размера животного; стержень может быть коленчатым, чтобы можно было уложить конечность повернутой наружу и внутрь и поддержать растянутые связки; сустав будет фиксирован в нормальном положении вне зависимости от прочности стержня, а также металлические стержни дешевле. Для полного заживления околосуставных тканей ношение лонгеты может быть необходимо в течение 6–10 недель. Для большинства животных с нестабильными суставами будет достаточно внешней фиксации. В одном исследовании было показано, что для 85% животных с нестабильностью суставов вследствие рваных ран для выздоровления было достаточно только внешних лонгет (Beardsley and Schrader, 1995). Если сустав остается нестабильным и через 3–4 недели лечения, то необходимо хирургическое вмешательство с установкой искусственного связок и артрорезом. Если рваные раны сопровождаются переломами, то показана внутренняя фиксация или установка внешних фиксаторов. Тип и место переломов определяют методы лечения.

Продолжительность заживления скальпированных ран зависит от их загрязненности, величины повреждений и типа раны. Большинство небольших ран с минимальным кожным дефектом, который остался открытым, заживают за 3 недели, а при обнажении костей и суставов требуется 6–8 недель. Для заживления ран с нестабильностью суставов необходимо 7–9 недель. Несмотря на то, что определяющими факторами продолжительности заживления являются размер раны и степень загрязнения, автор считает, что даже серьезные рваные и скальпированные раны успешно заживают при использовании описанных методов лечения. Для немногих животных требуется ампутация конечности, артрорез сустава или реконструкция кожных дефектов. В одном большом исследовании животных с различными рваными и скальпированными ранами благоприятный прогноз был у 91% животных.

Литература

- Beardsley SL, Schrader SC: Treatment of dogs with wounds of the limbs caused by shearing forces: 98 cases (1975-1993). J Am Vet Med Assoc 207:1071, 1995. *A retrospective study of the overall treatment and outcome of 98 dogs with shearing injuries to the extremities.*
- Johnston DE: Care of accidental wounds. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:27, 1990. *A review of wound management from the initial presentation to healing.*
- Morgan PW, Binnington AG, Miller CW, et al: The effect of occlusive and semi-occlusive dressings on the healing of acute full-thickness wounds on the forelimbs of dogs. Vet Surg 23:494, 1994. *Compares the use of hydrogel, hydrocolloid, and semi-occlusive dressings on full-thickness wounds.*
- Swaim SF: Bandages and topical agents. Vet Clin North Am Small Anim Pract 20:47, 1990. *A guide for wound management and selection of bandage materials for various types of wounds.*
- Swaim SF, Pope ER: Early management of limb degloving injuries. Semin Vet Med 3:274, 1988. *A useful discussion and review of how to treat shearing and degloving injuries.*

Офтальмологические заболевания

ТОМАС ДЖ. КЕРН

МАРК П. НЭССИС

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Диагностика слепоты	1128
Дифференциальный диагноз гиперемии глаз	1132
Дифференциальный диагноз анизокории	1135
Заболевания век	1141
Диагностика и лечение конъюнктивита у собак	1143
Эпифора	1145
Поражения глаз при герпесвирусе-1 у кошек	1147
Сухой кератоконъюнктивит	1151
Заболевания роговицы, протекающие без изъязвления	1157
Язвенный кератит	1161
Глаукома у собак	1165
Гипертоническая ретинопатия	1172
Экзофтальм	1176
Критические офтальмологические ситуации	1180
Неоплазия глаз	1185

Диагностика слепоты

Холли Л. Хэмилтон
Сьюзан А. МакЛафлин

Двустороннюю потерю зрения может вызывать множество заболеваний. Слепота может быть результатом повреждений, которые нарушают формирование образа на сетчатке, его передачу или интерпретацию в зрительной коре.

ДИАГНОСТИКА СЛЕПОТЫ

Первым шагом диагностики возможной потери зрения является подтверждение слепоты. Для этого нужны наблюдения за передвижением животного в смотровом кабине и преодолением им препятствий. Оценку выполняют как при ярком, так и при приглушенном освещении. Некоторые животные, особенно кошки, не будут ходить по незнакомому помещению. Наблюдения за реакцией животных на бесшумные предметы, такие как ватные шарики, падающие в их поле зрения, помогают в оценке неамбулаторных пациентов. Защитная реакция (на угрожающие жесты рукой по направлению к глазам) может быть использована для оценки зрения, она должна приводить к закрытию век, если не затронут лицевой нерв (VII черепной нерв). Но при этом нужно соблюдать осторожность, чтобы не стимулировать тройничный нерв путем касания животного, его усов или создания потоков воздуха. Эти стимулы могут индуцировать рефлексы век (V и VII черепные нервы). Для избежания потоков воздуха перед животным ставят пластинку из плексигласа или делают вертикальные движения рукой. Зрение также оценивают по зрительным реакциям и позам. Можно поставить животное напротив стола и побуждать его двигаться к столу. Если оно видит стол, то подойдет к нему и поставит передние конечности на стол.

В этой статье причины слепоты классифицируются в зависимости от уровня повреждения проводящих зрительных путей. Рассмотрены нарушения, которые чаще всего встречаются в ветеринарной практике. Слепые глаза могут выглядеть совершенно здоровыми, в таких случаях необходимы дополнительные тесты. Большинство офтальмологических нарушений не являются патогномичными для какого-либо этиологического агента. Даже при выявлении структуры, вызывающей слепоту, нужны дополнительные тесты для выяснения этиологии.

Зрачковый рефлекс на свет

Зрачковый рефлекс (ЗР) нужно оценивать в темной комнате при помощи узконаправленного луча света. Определяют *прямой* (сужение стимулированного зрачка) и *согласованный* (сужение нестимулированного зрачка) ЗР. Отсутствие прямого и согласованного ЗР у слепого животного является следствием поражения сетчатки, зрительного нерва, зрительного сплетения или зрительных проводящих путей. Аномальные прямые и согласованные рефлексы могут наблюдаться и без слепоты при следующих двусторонних нарушениях: синехии (спайка радужки с хрусталиком или роговицей), атрофии радужки, при топическом применении мидриатических препара-

тов или дефиците глазодвигательного нерва (III ЧН). У испуганных или нервных животных может отсутствовать ЗР из-за стимуляции симпатической нервной системы. Если ЗР понижен или отсутствует, то животное нужно вновь оценить позднее, когда оно успокоится и привыкнет к окружающей обстановке. Двусторонние повреждения латерального коленчатого ганглия, зрительного нерва или зрительной зоны коры обуславливают центральную или внутричерепную слепоту, которая связана с потерей зрения без потери ЗР. Присутствие ЗР не исключает слепоты как следствия заболеваний сетчатки, потому что некоторые виды дегенерации или отслоений сетчатки могут вызывать слепоту, но не сопровождаются потерей ЗР. В большинстве подобных случаев ЗР не будет нормальным.

ПОМУТНЕНИЕ РОГОВИЦЫ И СВЕТОПРЕЛОМЛЯЮЩИХ СРЕД

Помутнение прозрачных сред глаза (роговицы, внутриглазной жидкости, хрусталика и стекловидного тела) может помешать формированию образа на сетчатке.

Помутнение роговицы

Слепота как следствие заболеваний роговицы может наступить только после двусторонних, тяжелых и диффузных повреждений роговицы, которые мешают оценке внутриглазных структур. Причинами могут быть пигментация роговицы после постоянного раздражения, нарушения век (заворот, выворот, лагофтальм, паралич лицевых нервов), сухой кератоконъюнктивит и хронический поверхностный кератит (паннус). Диффузные и тяжелые отеки роговицы из-за эндотелиальной дистрофии и дегенерации и эндотелиита могут привести к слепоте. Диффузный отек роговицы также может наблюдаться и при глаукоме или переднем увеите. Инфильтрация кровеносных сосудов клетками, шрамы, симблефарон (сращение конъюнктивы с роговицей) и наследственная дистрофия роговицы также могут быть причинами помутнения роговицы.

Помутнение внутриглазной жидкости

Помутнение внутриглазной жидкости может вызвать слепоту. Причинами этого помутнения может быть разрушение барьера между кровеносными сосудами и внутриглазной жидкостью (увеит). Нужно исследовать основную причину заболевания. Помутнение внутриглазной жидкости могут вызывать эритроциты (*гифема*), лейкоциты (*гипопион*), липиды или сгустки фибрина. Клеточные экссудаты обычно оседают вентрально, но если передняя камера диффузно поражена настолько, что не видны радужка и другие внутриглазные структуры, то результатом может быть слепота. Гипопион может быть следствием воспалительных, неопластических (лимфосаркома) или инфекционных заболеваний (бластомикоз,

криптококкоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, токсоплазмоз, инфекционный перитонит кошек, прототеккоз, бруцеллез, бактериальный сепсис). Гифема может быть результатом коагулопатии (дефициты факторов свертывания крови, отравления варфарином, иммунообусловленной тромбоцитопении), инфекционных заболеваний (эрлихиоза, риккетсиоза), травмы, неоплазии и отслоения сетчатки. Липимическая внутриглазная жидкость наблюдается у животных с липемией (повышенное содержание в крови триглицеридов) и сопутствующим нарушением гемато-офтальмического барьера. Гипертриглицеридемия может быть как основной причиной, так и следствием сахарного диабета, гипернадпочечниковизма или гипотиреоза. Для оценки задней камеры глаза, которая также может быть поражена, особенно при отслоениях сетчатки, можно использовать ультразвуграфию. Таким пациентам также необходим общий осмотр. При увеличении лимфатических узлов, а также в присутствии абсцессов и флегмон нужно провести их аспирацию. Для диагностики нужна лабораторная база данных (полный анализ крови, биохимический анализ сыворотки и анализ мочи) и рентгенография грудной клетки. Также большое значение имеют серологическая диагностика и коагулограмма.

Помутнение хрусталика (катаракта)

Катаракта — частая причина слепоты у собак, в основном она является наследственной. Катаракта также может быть следствием сахарного диабета, дегенерации сетчатки, гипокальциемии, травмы, дефицита питательных веществ, электрошока, увеита и вывиха хрусталика. Катаракта редко встречается у кошек, в данном случае ее причинами являются увеит или вывих хрусталика. Для того чтобы стать причиной слепоты, весь хрусталик должен быть поражен катарактой, либо катаракта должна быть достаточно плотной, чтобы помешать исследованию глазного дна. Катаракта не мешает ЗР. Если ЗР нарушен, то катаракте сопутствуют повреждения зрительного нерва и зрительных проводящих путей, из-за которых зрение не восстановится после удаления катаракты. Катаракту следует дифференцировать от старческого ядерного склероза хрусталика — нормальных возрастных изменений в хрусталике. Мутность хрусталика при ядерном склерозе обусловлена уплотнением хрусталиковых ядерных волокон, что вызывает частичное отражение света. При ядерном склерозе можно увидеть глазное дно при прямой или косвенной офтальмоскопии. Расширение зрачка с помощью тропикамида облегчает дифференциацию катаракты и ядерного склероза.

Помутнение стекловидного тела

Слепота из-за помутнения стекловидного тела может быть следствием врожденных дефектов, таких как первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело (ППГСТ), которое является нарушением развития, вызванным недостаточным регрессом стекловидных сосудов в первичном стекловидном теле с пролиферацией задней части сосудистой оболочки, окружающей растущий хрусталик. Лейкокория (белый зрачок) является результатом образования фиброзно-сосудистой бляшки рядом с задней капсулой хрусталика. ППГСТ является наследственным заболеванием доберманов и стаффорд-

ширских бульдогов, но может спорадически наблюдаться и у других пород.

Тяжелые диффузные кровотечения или клеточные инфильтраты в стекловидное тело также могут вызывать слепоту. В стекловидном теле нет сосудов, и оно содержит только несколько клеток, поэтому воспаление и кровотечение являются результатом заболевания соседних тканей. Кровоизлияние в стекловидное тело может наблюдаться при системной гипертензии, отслоении сетчатки, дискразии крови, неоплазии и травме (см. «Гифема и отслоение сетчатки»). При воспалительных клеточных инфильтратах в стекловидное тело (см. *Хориоретинит*) показан центез стекловидного тела с получением образцов для цитологических, бактериальных и грибковых исследований.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТКИ

Хориоретинит

Сетчатка — это тонкая внутренняя оболочка глаза, которая плотно прилегает к сосудистой оболочке, поэтому воспаление сетчатки часто сопровождается воспалением сосудистой оболочки и называется хориоретинитом. Тяжелый диффузный двусторонний хориоретинит вызывает слепоту со снижением или отсутствием ЗР. Хориоретинит характеризуется мутными, не отражающими свет нарушениями или при сильном поражении светло-серыми нарушениями на тапетуме и за его пределами. В тяжелых случаях может наблюдаться частичный подъем сетчатки или даже ее полное отслоение. В дифференциальный диагноз входят микозы (*Blastomycosis dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* и *Fusarium* spp.), *Ehrlichia canis*, *Rickettsia rickettsii*, вирус чумы собак, *Toxoplasma gondii*, вирус инфекционного перитонита кошек, прототеккоз, *Brucella canis*, бактериальный сепсис, внутриглазная миграция личинок и неоплазия. Заболеванию может сопутствовать передний увеит. Диагностические мероприятия такие же, как при увеите. Если выявление этиологического агента невозможно неинвазивными методами, то показан центез стекловидного тела для культурологических бактериальных и грибковых исследований.

Отслоение сетчатки

Отслоение сетчатки обычно происходит между пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и фоторецепторами (палочками и колбочками). Отслоение может быть вызвано разрывом сетчатки (фрагментированное отслоение сетчатки), которое может быть следствием катаракты, вывиха хрусталика, глаукомы или эндофтальмита. Нефрагментированное отслоение наблюдается при скоплении жидкого экссудата между ПЭС и палочками и колбочками. Отслоение сетчатки вследствие накопления воспалительного экссудата обычно имеет белый или желтоватый цвет и обусловлено инфекцией (см. «Хориоретинит»).

Отслоение сетчатки из-за большого накопления экссудата часто наблюдается при гипертензии, повышенной вязкости крови и часто сопровождается кровоизлияниями. Вторичная гипертензия встречается чаще, чем первичная, ее причинами могут быть заболевания почек, сердца, гипертиреоз у кошек и собак. Диагностика включает измерение кровяного давления, тщательный общий осмотр с пальпацией шейного региона и входа в грудную

клетку на предмет выявления увеличенной щитовидной железы, развернутые исследования крови, мочи и определение концентрации гормонов щитовидной железы в сыворотке.

Отслоение сетчатки также может быть следствием таких иммунообусловленных заболеваний, как увеодерматологический синдром (синдром Вогта-Коянаги-Харада) и системная красная волчанка. Причиной увеодерматологического синдрома является иммунообусловленная реакция на пигмент. Другими клиническими симптомами будет депигментация кожи и шерстного покрова вокруг носа, глаз и губ. Отслоение сетчатки часто сопровождается передним увеитом и вторичной глаукомой.

Наследственные и врожденные заболевания, такие как аномалия глаз у колли или дисплазия сетчатки, также могут приводить к отслоению сетчатки в тяжелых случаях. Может наблюдаться и идиопатическое отслоение сетчатки, но этот диагноз ставят только после исключения всех остальных причин.

Дегенерация сетчатки

Дегенерация сетчатки является частой причиной слепоты у собак. Типичная клиническая картина — ослабление сосудистого рисунка, диффузная гиперрефлексивность тапетума, побледнение диска зрительного нерва и пятна на внетапетальной части глазного дна. При недиффузных поражениях сетчатки, но очаговой или многоочаговой гиперрефлексивности тапетума и депигментации его окружения следует искать другую причину слепоты и проводить дополнительную диагностику. У животных с дегенерацией сетчатки будет характерная электроретинограмма.

Прогрессирующей атрофией сетчатки (ПАС) называется группа наследственных заболеваний сетчатки, в которую входят дисплазия, а затем дегенерация фоторецепторов. ПАС чаще встречается у собак, чем у кошек. Поскольку вначале поражаются палочки, то первым симптомом будет снижение остроты ночного зрения. После поражения колбочек заболевание прогрессирует до полной слепоты. Возраст появления симптомов и скорость прогрессирования заболевания варьируют у различных пород. Прогрессирование потери зрения может происходить постепенно, поскольку у животных хорошая компенсация, поэтому владелец может и не заметить потерю зрения, пока животное не попадет в незнакомую обстановку. В результате животные приводят к ветеринару полностью ослепшим.

Центральная прогрессирующая атрофия сетчатки (ЦПАС) — редкое заболевание у собак в США. ЦПАС является дистрофией пигмента эпителия сетчатки с вторичной дегенерацией сетчатки. Другими причинами дегенерации сетчатки могут быть дефицит таурина у кошек, дефицит витамина Е и глаукома. Глаукома на последней стадии вызывает диффузную дегенерацию сетчатки, которая сопровождается глаукоматозным углублением и буфтальмом.

Внезапная приобретенная дегенерация сетчатки (ВПДС) может вызывать ночную слепоту, которая в некоторых случаях продолжается несколько недель. В большинстве случаев вначале ЗР отсутствует или понижен, но сетчатка и зрительный нерв выглядят нормально. ВПДС подтверждается характерной электроретинограммой. Причины ВПДС неизвестны. Обычно заболевают

суки различных пород с ожирением. В анамнезе некоторых собак с ВПДС присутствуют полиурия, полидипсия и сниженный аппетит. Через несколько недель или месяцев после наступления слепоты развиваются дегенеративные изменения в сетчатке (диффузная гиперрефлексивность тапетума, ослабление сосудистого рисунка и побледнение диска зрительного нерва), их следует дифференцировать от других причин дегенерации сетчатки на последней стадии. При гистологических анализах выявляют сильное повреждение фоторецепторов сразу после потери зрения, причем палочки и колбочки поражены в равной степени.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Двустороннее поражение зрительного нерва мешает передаче образа в зрительную кору и приводит к слепоте и потере ЗР.

Неврит зрительного нерва

Воспаление зрительных нервов (неврит зрительных нервов) могут вызывать инфекционные патогены (вирус чумы собак, *Blastomycosis dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, вирус инфекционного перитонита кошек), гранулематозный менингоэнцефалит (ГМЭ), неоплазия, травма и идиопатические причины. Симптомом неврита является отек диска зрительного нерва, находящегося не в фокусе, возможно с кровотечением. В воспаление также может быть вовлечена окологлазничная часть сетчатки, в ней могут наблюдаться кровотечения и отслоение. Неврит зрительного нерва нужно дифференцировать от отека диска зрительного нерва, который представляет собой опухание диска без воспаления, слепоты или дефицита ЗР. Неврит зрительного нерва за пределами глазного яблока (ретробульбарный неврит зрительного нерва) приводит к слепоте при нормальном глазном дне. Эти случаи нужно дифференцировать от ВПДС по ЭРГ, которая будет нормальной при заболевании зрительного нерва. В диагностику должны входить сбор лабораторной базы данных, результаты общего осмотра, аспирация увеличенных лимфатических узлов, рентгенография грудной клетки и цитологические, бактериологические и серологические исследования спинномозговой жидкости.

Атрофия зрительного нерва

Атрофию зрительного нерва диагностируют по уменьшению, осветлению или пигментации диска зрительного нерва и уменьшению количества сосудов в нем, что сопровождается гиперрефлексивностью тапетума и сниженным или отсутствующим ЗР. Причинами атрофии зрительного нерва могут быть предшествующий неврит зрительного нерва, травма, ретробульбарное воспаление или компрессия, глаукома или последняя стадия дегенерации сетчатки.

Врожденные нарушения зрительного нерва

Атрофию зрительного нерва нужно дифференцировать от гипоплазии зрительного нерва, которая является врожденной причиной слепоты и характеризуется маленьким зрительным нервом при нормальном глазном дне. Другим врожденным нарушением зрительного нерва, вызывающим слепоту, является колобома зрительного нерва, кото-

рая представляет собой желобчатый дефект этого нерва. Обширные колобомы могут вызывать слепоту и предрасполагают к отслоению сетчатки. Колобома зрительного нерва является составляющей частью аномалии глаз у колли и часто встречается у животных с микрофтальмом.

СЛЕПОТА ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

В головном мозге проводящие пути зрительного анализатора имеют большую протяженность. Нарушения зрительного перекреста, зрительных трактов приводят к нарушению передачи зрительного образа. Отклонения в зрительном участке коры головного мозга приводят к неправильной интерпретации зрительных ощущений. Двусторонние нарушения зрительного перекреста или зрительных трактов приводят к слепоте с нарушением ЗР. Нарушения позади ответвления зрочковых нервных волокон (в латеральном коленчатом теле, зрительной коре) приводят к слепоте с нормальным зрочковым рефлексом. У животных с внутричерепной слепотой обычно глазное дно выглядит нормально, пока не началась ретроградная дегенерация зрительного нерва. ЭРГ у них в норме. Причиными внутричерепной слепоты могут быть неоплазия, ГМЭ, инфекционные патогены (вирус чумы собак, системный микоз, *T. gondii*, вирус инфекционного перитонита кошек), травма, инфаркт спинного мозга у кошек, обструктивная гидроцефалия, различные болезни накопления и гипоксия. У этих животных могут наблюдаться и симптомы поражения ЦНС. В последнем исследовании собак с неоплазией зрительного перекреста отмечалось отсутствие у них симптомов поражения ЦНС (Davidson et al., 1991).

ДИАГНОСТИКА

Диагностика внутричерепной слепоты включает сбор лабораторной базы данных, общий и неврологический осмотр, анализ спинномозговой жидкости и компьютерную томографию (КТ) или магнитный резонанс (МР).

Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ) показан для животных с невритом зрительного нерва и центральной слепотой. СМЖ отправляют на культурологические исследования и проводят цитологический анализ, можно также провести серологический анализ СМЖ. Во время цистернальной пункции необходима общая анестезия, чтобы избежать движений животного.

ЭРГ показывает массивную реакцию сетчатки на световые стимулы. По ЭРГ в основном оценивают внешний слой сетчатки, ЭРГ сильно уменьшается или отсутствует при слепоте вследствие ВПДС или на последней стадии дегенерации сетчатки. На ранних стадиях глаукомы ЭРГ может быть нормальной, потому что глаукома поражает ганглиозные клетки и внутренние слои нервных волокон сетчатки, а потом уже внешние слои (фоторецепторы). ЭРГ можно снимать и без анестезии, но для этого требуется специальное оборудование, поэтому данный метод доступен только в крупных центрах. Форма и амплитуда волн ЭРГ зависит от анестезирующих веществ, оборудования, породы и возраста животного.

МР и КТ могут быть показаны для оценки внутричерепных нарушений и поражения зрительного нерва. Для

этих очень точных и неинвазивных методов нужен общий наркоз, их использование может быть ограничено только крупными центрами.

Ультразвуковое исследование глаз может быть показано при помутнении внутриглазных сред, с ее помощью можно идентифицировать отслоение сетчатки или внутриглазные образования. Для большинства животных УЗИ проводят под местной анестезией. УЗИ можно использовать для оценки зрительного нерва, но КТ и МР являются более совершенными методами.

Центез стекловидного тела проводят под общим наркозом. Иглу №23 G вводят на 6–8 мм позади лимба роговицы и направляют к заднему полюсу. Аспирацию выполняют медленно, для цитологических и бактериальных анализов берут 0,1–0,2 мл стекловидного тела. Существует определенный риск кровотечения и отслоения сетчатки. У молодых здоровых животных стекловидное тело имеет гелеобразную консистенцию и его трудно аспирировать. При воспалениях заднего сегмента стекловидное тело разжижается, и аспирация проходит легче. Также можно провести бактериологические и цитологические исследования внутриглазной жидкости, но это проводят редко. Центез внутриглазной жидкости показан для подтверждения внутриглазной лимфосаркомы и присутствия антител к таким инфекционным агентам, как *T. gondii*. В лимб вводят иглу №25–30 G и медленно набирают 0,1 мл жидкости для исследования.

Для оценки зрительных проводящих путей за сетчаткой и зрительной коры используют вызванный зрительный потенциал (ВЗП). ВЗП продуцирует электрическую активность в зрительной коре в ответ на световую стимуляцию глаза, которую регистрируют электроды, прикрепленные к голове. ВЗП является не такой стандартной процедурой, как ЭРГ, но может использоваться при слепоте, обусловленной повреждением зрительного нерва, зрительных трактов и зрительных бугров.

Литература

- Davidson MG, Nasisse MP, Breitschwerdt EB, et al: Acute blindness associated with intracranial tumors in dogs and cats: Eight cases (1984-1989). *J Am Vet Med Assoc* 199;755, 1991. *A retrospective study of 7 dogs and 1 cat with optic chiasm tumors causing acute blindness and no other neurologic deficits.*
- Hendrix DV, Nasisse MP, Cowen P, Davidson MG: Clinical signs, concurrent diseases, and risk factors associated with retinal detachment in dogs. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 3:87, 1993. *A retrospective study of 46 dogs with retinal detachment to identify cause and type of detachment and prognosis for reattachment with comparisons to 1,847 cases of retinal detachment from the Veterinary Medical Data Base.*
- McLaughlin SA, Hamilton HL: Acute vision loss. In Ettinger SJ, Feldman EC, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p 208. *A review of the diagnosis and causes of acute vision loss.*
- Millichamp NJ: Retinal degeneration in the dog and cat. *Vet Clin North Am [Small Anim Pract]* 20:799, 1990. *A review of retinal anatomy, physiology, and inherited and acquired causes of retinal degenerations in dogs and cats.*
- van der Woerd A, Nasisse MP, Davidson MG: Sudden acquired retinal degeneration in the dog: Clinical and laboratory findings in 36 cases. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1:11, 1991. *A retrospective analysis of 36 dogs with blindness due to SARD including history, signalment, ophthalmoscopy, ERG, and laboratory data.*

Дифференциальный диагноз гиперемии глаз

Диана В. Г. Хендрикс

«Красные глаза» — наиболее частый клинический симптом, который отмечают владельцы домашних животных. Покраснение глаз как клинический симптом не может свидетельствовать о тяжести заболевания, его типе или прогнозе. Первым шагом диагностики является локализация покраснения. Оно может быть очаговым и генерализованным, внешним и внутренним и распространяться на конъюнктиву, третье веко, окологсклеральную область и роговицу. Покраснение глубоких сред глазного яблока обычно вызвано кровотечением в передней камере глаза или стекловидном теле. Покраснение глаз может быть единственным симптомом таких болезней, приводящих к слепоте, как глаукома или передний увеит. Целью этой статьи является описание причин, вызывающих покраснение глаз. За более точной информацией о специфических заболеваниях и их лечении следует обратиться к другим источникам.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИСТОЧНИКА ГИПЕРЕМии ГЛАЗ

При покраснении глаз у животного важна локализация патологического процесса (рис. 1). Покраснение бывает очаговым и генерализованным. Очаговое покраснение может представлять кровотечение или наличие тканевых элементов. Генерализованное покраснение обычно вызывают конъюнктивит, заболевание роговицы или патология глубоких глазных сред. Наиболее важным и трудным шагом в локализации покраснения является дифференциация сосудов конъюнктивы и склеры. Истинный конъюнктивит мало вредит зрению, но некоторые заболевания, которые вызывают гиперемию конъюнктивы/склеры, могут привести к быстрой слепоте. Если такие серь-

езные заболевания, приводящие к слепоте, как глаукома или передний увеит, лечить как простой конъюнктивит, то результаты будут неутешительные. В покраснение при конъюнктивите в основном вовлечены капилляры конъюнктивы. Эти поверхностные сосуды быстрее светлеют при местном применении фенилэфрина или эпинефрина, чем более глубокие сосуды, окружающие склеру. Конъюнктивальные сосуды также более подвижны, чем эписклеральные. Ветеринарный врач может потерять пальцами конъюнктиву через закрытые веки, либо после местной анестезии можно постараться выдвинуть конъюнктиву поверх склеры при помощи влажного ватного тампона. Если увеличенные сосуды подвижны, значит они принадлежат конъюктиве.

Поверхностное покраснение, вызванное патологией нижележащих тканей, обычно вовлекает эписклеральные сосуды. Эписклеральные сосуды большие и неподвижные. Эти сосуды не будут быстро светлеть после местного применения фенилэфрина или эпинефрина. Они могут распространяться каудально от лимба роговицы, как это наблюдается при глаукоме, либо они проходят по окрестности лимба, как при переднем увеите.

Хроническое заболевание роговицы может привести к ее васкуляризации с возможной грануляцией ткани роговицы. Гифема может заполнить всю камеру, тогда вся роговица будет красной и полностью закроет радужку и отверстие зрачка. Кровотечение в стекловидном теле также может вызвать покраснение глаз (это следует отличать от нормального красного отражения глазного дна у собак и кошек-альбиносов). Отслоение сетчатки может выглядеть как кровеносные сосуды против каудальной стороны хрусталика.

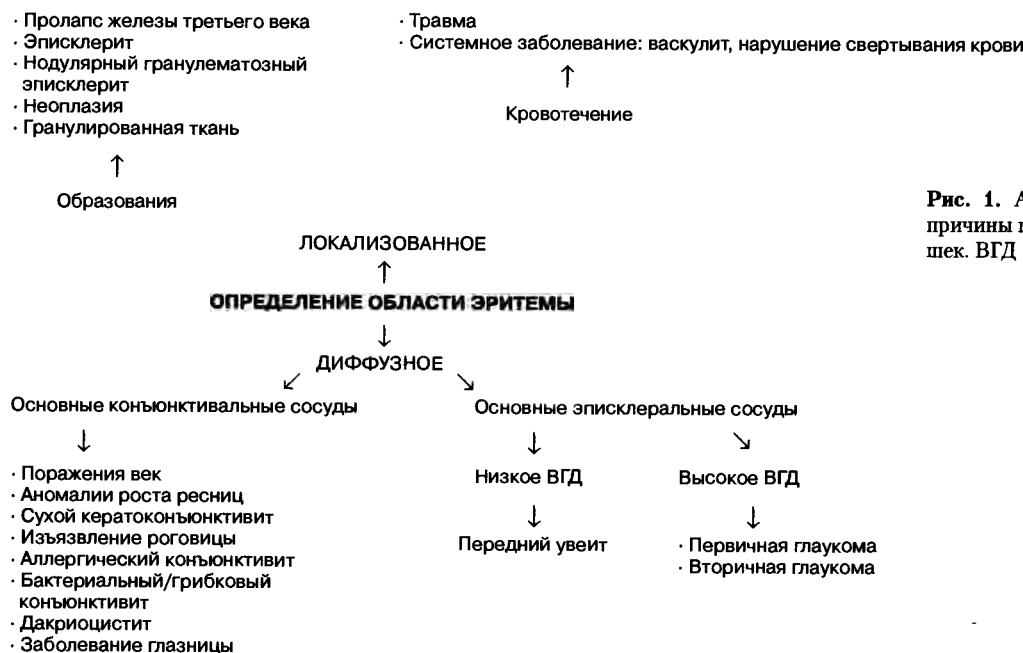


Рис. 1. Алгоритм для определения причины гиперемии глаз у собак и кошек. ВГД – внутриглазное давление

После локализации покраснения следует провести полное обследование глаза, чтобы диагностировать сопутствующие заболевания, дать прогноз и назначить лечение. Для этого определяют зрачковый рефлекс, мигательный рефлекс, внутриглазное давление, обследуют внутриглазную жидкость, проводят окрашивание роговицы флюоресцином, слезный тест Ширмера, а также тщательно осматривают веки, роговицу, радужку, хрусталик, стекловидное тело и глазное дно.

ОЧАГОВАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Очаговое покраснение обычно обусловлено кровотечением или наличием тканевых элементов. Самой частой причиной субконъюнктивального кровотечения является травма. Несмотря на то, что кровотечение может казаться сильным, не требуется никакого лечения, если все остальные структуры не повреждены. Если в анамнезе нет травмы, то нужно исследовать возможность системных нарушений свертывания крови. Пролапс железы третьего века является основной причиной появления красных масс. Железу возвращают на место, прикрепив к глазнице или удерживая ее на месте при помощи специального кармана. Неоплазия конъюнктивы встречается редко, но всегда показана биопсия любых сомнительных образований. Эписклерит и нодулярный гранулематозный эписклерит являются воспалительными заболеваниями, которые часто поражают латеральные стороны лимбов роговицы и поддаются местному и/или системному лечению преднизолом и азатиоприном.

ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ГИПЕРЕМИЯ

Покраснение конъюнктивы

После локализации покраснения в конъюнктиве ставят диагноз конъюнктивита. Но он не может быть окончательным, так как необходимо дифференцировать еще множество заболеваний. Следует помнить, что у собаки с болезненностью глазного яблока, как при переднем увеите или глаукоме, часто присутствует гиперемия конъюнктивы, так же как и при эписклеральной инъекции, поэтому никогда нельзя исключать эти заболевания. В данных случаях внутриглазные заболевания следует лечить в первую очередь. При полном обследовании собак и кошек с явным конъюнктивитом выявляют отсутствие окрашивания роговицы флюоресцином, нормальное внутриглазное давление и нормальный зрачковый рефлекс.

Причины конъюнктивальной гиперемии

Основная причина бактериального конъюнктивита у собак — сухой кератоконъюнктивит. Его клиническими симптомами являются слизистые или слизисто-гнойные выделения и отекшая, изъязвленная или пигментированная роговица с увеличенными кровеносными сосудами. Из-за высокой заболеваемости собак кератоконъюнктивитом всем собакам с конъюнктивитом показан слезный тест Ширмера. Диагностическими результатами для сухого кератоконъюнктивита являются значения увлажнения ниже 8 мм/мин. Увлажнение 8–14 мм/мин предполагает сухой кератоконъюнктивит, поэтому лечение должно быть основано на клинических симптомах и результатах повторного теста, проведенного позже. Лечение сухого кератоконъюнктивита заключается в использовании искусственных слез, ликвидации вторичной инфекции при помощи антибиотиков широкого спектра

действия (бацитрацин-неомицин-полимиксин В — TriOptic P, *Smith Kline Beecham Animal Health*) и стимуляции слезной продукции при помощи местного нанесения циклоспориновой мази (Оптиммун — *Schering Plough Animal Health*) 2 раза в день.

Механическое раздражение также является распространенной причиной конъюнктивальной гиперемии у собак. Механическое раздражение могут вызывать дистихия, энтропия и эктопия ресниц и трихиаз. Клиническими симптомами являются конъюнктивальная гиперемия, эпифора и слизистые выделения, также может наблюдаться заболевание роговицы. В этих случаях необходимо полное обследование глаз, потому что причиной могут быть другие заболевания. Если причиной является одно из заболеваний века, проводят соответствующее хирургическое лечение.

Аллергический конъюнктивит с атопией часто является сезонным. У предрасположенных к нему собак и кошек наблюдаются конъюнктивальная гиперемия и эпифора. Другим типом конъюнктивита, который, как считается, тоже могут вызывать местные антигены, является фолликулярный конъюнктивит. Он обычно встречается у молодых собак крупных пород. При обследовании глаза отмечают большое количество лимфоидных фолликулов, конъюнктивальную гиперемию и эпифору. Чаще всего фолликулы появляются на конъюнктиве глазного яблока, но могут распространяться и по всей конъюнктиве. При цитологических анализах соскобов фолликулов выявляют большое количество лимфоцитов. Небольшое количество стероида, например, гидрокортизона, быстро снимает симптомы. Для лечения необходимо механическое вскрытие фолликулов. Его проводят после введения нескольких доз местной анестезии при помощи аппликатора с ватным концом. После санации лечение гидрокортизоном обычно очень эффективно.

Вирус чумы собак часто вызывает конъюнктивит с эпифорой, слизистыми или гнойными выделениями. Вместе с системными симптомами могут наблюдаться и сухой кератоконъюнктивит, изъязвление роговицы, хориоретинит и неврит зрительного нерва. При цитологическом исследовании соскобов с железы третьего века обычно выявляют цитоплазматические включения. Также можно провести прямой или косвенный иммунофлюоресцентный анализ антител. Показано лечение антибиотиками местного действия для профилактики вторичной инфекции и использование искусственной слезы.

Первичный бактериальный конъюнктивит очень редко встречается у собак и кошек. Обычно его вызывает *Staphylococcus* spp. У этих собак наблюдаются слизисто-гнойные выделения с отеком краев века или без него. Следует провести цитологические и бактериологические исследования назолакримальных смывов, чтобы исключить дакриоцистит. До получения результатов культивирования и теста на чувствительность к антибиотикам можно использовать офтальмологические препараты бацитрацин, неомицин, полимиксин В при грамположительных инфекциях и офтальмологические бацитрацин, неомицин, полимиксин В, гентамицин или тобрамицин при грамотрицательных инфекциях. Системные антибиотики назначают при поражении века или дакриоцистите. Выбор этих антибиотиков должен быть основан на результатах бакпосева и теста на чувствительность к антибиотикам.

Если нет быстрой реакции на лечение, то нужно провести повторные исследования.

Иногда в анамнезе собак и кошек присутствует ожог глаз химическими веществами. В этих случаях язвы роговицы исключают при помощи окрашивания флюоресцином. Роговицу и конъюнктиву промывают стерильным физиологическим раствором. Автор часто применяет мази с антибиотиками широкого спектра действия для смазки и профилактики инфекции, которая может присутствовать на любых изъязвленных поверхностях.

Клиническими симптомами изъязвления роговицы являются блефароспазм, гиперемия конъюнктивы, фотофобия, васкуляризация роговицы и миоз. Диагностическим показателем является задержка флюоресцина на роговице. Следует обязательно установить причину изъязвления роговицы при помощи полного и тщательного офтальмологического обследования. Большинство изъязвлений роговицы быстро устраняются местным применением антибиотиков широкого спектра действия и холиномиметиками, например, атропина. При глубоких или перфорированных язвах может потребоваться пересадка роговицы.

Частой причиной конъюнктивита у кошек является герпесвирус-1 кошек (ГВК-1) или вирус ринотрахеита кошек. Инфекция ГВК-1 характеризуется чиханием и выделениями из субконъюнктивальных мешков и носовой полости у новорожденных и растущих котят. Обычно конъюнктивит, обусловленный ГВК-1, сопровождается двусторонней гиперемией конъюнктивы и сильными выделениями из субконъюнктивальных мешков. Могут развиваться слизистые и слизисто-гнойные выделения и опухание конъюнктивы. В основном заболевание купируется через 10–14 дней. Большинство кошек становятся латентно инфицированными. У многих взрослых кошек наблюдается односторонний конъюнктивит без симптомов заболевания верхних дыхательных путей — у этих животных заболевание может перейти в хроническую или рецидивирующую форму. Для диагностики острой инфекции используют флюоресцентные анализы антител, полимеразную цепную реакцию и выделение вируса. Поскольку конъюнктивальная форма часто самокупирующаяся, то противовирусные препараты обычно не применяют. Для профилактики вторичной инфекции, как правило, используют антибиотики местного применения — тетрациклин или хлорамфеникол.

Инфекция *Chlamydia* также является частой причиной конъюнктивита у кошек. Клиническое заболевание обычно вначале одностороннее, а затем уже становится двусторонним. Наблюдаются хемоз и сильные истечения из субконъюнктивальных мешков, которые могут быть гнойными. При цитологическом исследовании выявляют цитоплазматические включения, также необходимо провести и флюоресцентные анализы на антитела. Глазная тетрациклиновая мазь применяется 4 раза в день, лечение должно продолжаться еще 2 недели после исчезновения клинических симптомов.

Mycoplasma также может вызывать конъюнктивит у кошек. Клиническими симптомами являются односторонняя или двусторонняя эпифора, гипертрофия сосочков конъюнктивы, хемоз и образование псевдомембран. Эффективным будет лечение тетрациклином для офтальмологического применения (4 раза в день). Роль микоплазм в конъюнктивите кошек является спорной, по-

тому что эти микроорганизмы часто выделяют и у здоровых кошек.

Заболевания глазницы также могут вызывать вторичную гиперемию конъюнктивы из-за воспаления. В присутствии экзофтальма и малой подвижности глазного яблока (при движении вглубь глазницы) следует предполагать заболевание глазницы.

Эписклеральная гиперемия

Передний увеит

Клиническими симптомами переднего увеита являются увеличение количества внутриглазной жидкости / гипопион / гифема, миоз и резистентность зрачка на действие мидриатических препаратов, передняя и задняя синехия, потемнение радужки и пониженное внутриглазное давление (при вторичной глаукоме внутриглазное давление будет повышено). Патогномоническими признаками переднего увеита являются увеличение количества внутриглазной жидкости и присутствие белка и/или клеток. Для определения количества внутриглазной жидкости на роговицу фокусируют самое малое белое световое пятно на прямом офтальмоскопе. При увеличении количества внутриглазной жидкости свет будет рассеиваться и непрерывный луч света будет распространяться от роговицы к хрусталику. Уменьшение количества внутриглазной жидкости лучше определять в полной темноте, так же как и идентификацию слегка мiotического зрачка.

Передний увеит — полиэтиологическое заболевание. Целью лечения является устранение воспаления и профилактика его последствий. Воспаление может привести к синехии, образованию катаракты, вторичной глаукоме и слепоте. Вне зависимости от этиологии назначают глазных капли. Парасимпатолитические препараты, такие как атропин (1%-ные глазные капли или мазь) и тропикамид (1%-ный офтальмологический раствор), снимают боль, парализуя мышцы цилиарных тел, и расширяют зрачок, следовательно, уменьшают контакт между хрусталиком и радужкой, тем самым, уменьшая или предотвращая образование спаек (синехии). Кортикостероиды, такие как преднизона ацетат (Эконпред Плюс 1%-ная суспензия, *Alcon, Humacao, Puerto Rico*), используют для снятия воспаления. Кортикостероиды противопоказаны при изъязвлении роговицы. Также можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты местного действия, однако они малоэффективны, их преимуществом является то, что их можно применять при изъязвлениях роговицы.

Гифема

Владельцы животных могут обнаружить гифему. Поскольку она является формой переднего увеита, у таких животных часто наблюдаются эписклеральная инъекция и гиперемия передней камеры глаза. У гифемы множество причин, самой распространенной являются травмы. Единичное кровоизлияние рассасывается быстро. Рецидивирующие кровотечения, которые являются следствием отслоения сетчатки, могут привести к вторичной глаукоме или синехии. Если обследование сетчатки невозможно из-за гифемы, то для идентификации отслоения сетчатки используют УЗИ глаза. Необходимо определить и лечить первичное заболевание, одновременно

проводя местное лечение глаз, как для переднего увеита. Если кровотечения рецидивируют, нужно постоянно измерять внутриглазное давление и проводить лечение вторичной глаукомы.

Глаукома

Глаукому на ранних стадиях часто не диагностируют как причину гиперемии. Ранняя глаукома (внутриглазное давление меньше 35 мм рт. ст) часто вызывает гиперемии глаз, иногда с эпифорой при отсутствии других клинических симптомов. У этих собак часто лечат конъюнктивит, несмотря на явную эписклеральную инъекцию. Позднее по мере роста внутриглазного давления появляются другие клинические симптомы – боль, отек роговицы, мидриаз, слепота, углубление в диске зрительного нерва, дегенерация сетчатки, буфтальмоз и вывих

хрусталика. Тонометрию следует проводить всем собакам и кошкам с красными глазами, если нет сильного изъязвления роговицы или трещин в глазном яблоке. К глаукоме существует породная предрасположенность.

Литература

- Gelatt KN, ed: *Veterinary Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. *An in-depth review of all of the diseases that can cause a red eye.*
- Kaswan RL, Martin CL: Surgical correction of third eyelid prolapse in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 186:83, 1983. *A description of the surgical technique for repairing prolapse of the gland of the third eyelid by tacking the gland to the ventral orbital rim.*
- Morgan RM, Buddy JM, McClurg K: Prolapse of the gland of the third eyelid in dogs: A retrospective study of 89 cases (1980-1990). *J Am Anim Hosp Assoc* 29:56, 1993. *A description of the pocket technique of surgical replacement of prolapse of the gland of the third eyelid.*

Дифференциальный диагноз анизокории

Нэнси Б. Коттрилл

Анизокория, или различный размер зрачков, является аномалией. Роль клинициста заключается в определении нормального зрачка и основной причины нарушения – офтальмологической, неврологической или какой-либо еще. Целью данной статьи является описание правил диагностики по результатам первого обследования нормального зрачка и зрачкового рефлекса, а затем выявления причин нарушения. После определения этиологии можно прогнозировать течение заболевания и ответить на вопросы клиента. Что нарушено? Какова причина нарушения? Как его лечить? Будет ли улучшение? И сколько это будет стоить?

Существует два типа анизокории: динамическая и статическая. Динамической называется анизокория, при которой различный размер зрачков зависит от того, какой зрачок стимулируют. Для зрачка, воспринимающего прямую стимуляцию, нормально быть более миотическим, чем другой зрачок, потому что перекрест нервных волокон в двух местах – зрительном перекресте и предтектальных ядрах – приводит к большему количеству импульсов в стимулированном глазу. В первом месте, зрительном перекресте, нервные волокна перекрещиваются на контралатеральную сторону, а во втором месте, претектальных ядрах, – в ипсилатеральную сторону. Статической называется анизокория, когда оба зрачка получают одинаковые стимулы, но расширяются по-разному.

Необходим тщательный сбор анамнеза, не только офтальмологического или неврологического. Стандартные вопросы должны касаться всех болезней или лечения, назначаемых медикаментов, сопутствующих состояний и симптомов. Владелец должен рассказать обо всех травмах, а также пребывании животного в незнакомом окружении. Иногда ветеринары при осмотре используют атропин вместо быстродействующего мидриатическо-циклоплегичес-

кого тропикамида. К сожалению, при отсутствии воспаления атропин может действовать до 2 недель, мешая диагностике. Владельцы могут использовать домашние средства, которые также вызывают изменение размера зрачков.

Нужно провести полное офтальмологическое обследование. Эта оценка должна включать тонометрию и включать другие тесты (окрашивание флюоресцином, слезный тест Шриммера и т. д.), если они показаны.

Необходима запись всех результатов обследования, это поможет принять решение об этиологии анизокории в данном случае.

ЗРАЧОК

Анатомия

Афферентная ветвь зрачкового рефлекса (ЗР) состоит из сетчатки, зрительного перекреста и зрительного тракта. Нервные волокна в назальной части сетчатки перекрещиваются с противоположным зрительным трактом. У собак примерно 75% нервных волокон перекрещиваются с противоположным зрительным трактом, а оставшиеся волокна остаются ипсилатеральными. У кошек перекрещивается примерно 65% нервных волокон. В зрительный тракт входят сенсорные зрительные волокна и нервы, отвечающие за движение зрачка. Предназначение этих двух типов волокон различно, поэтому по отсутствию зрения в том или ином глазу можно судить о локализации повреждений. Нервные волокна, отвечающие за движение зрачка, проходят до предтектальных ядер, и здесь их большая часть перекрещивается с парасимпатическими ветвями глазодвигательного нерва контралатеральной стороны. В этом втором перекресте импульс возвращается на первоначальную сторону. Зрительные нервные волокна проходят последовательно латеральное коленчатое тело и затылочную кору. Следовательно, наруше-

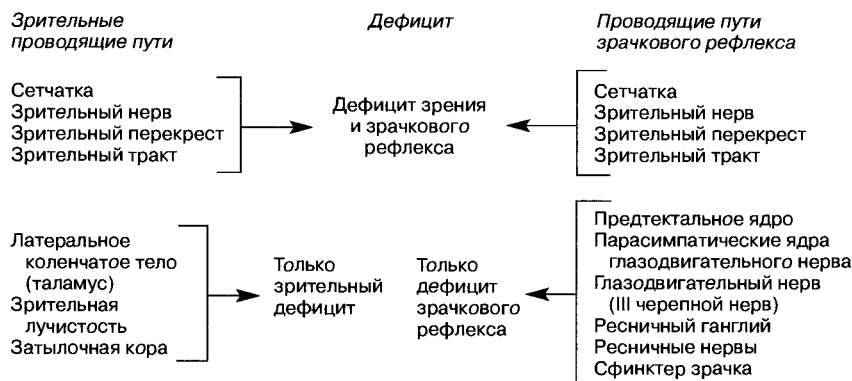


Рис. 1. Дефицит при нарушении зрительных и зрачковых проводящих путей. (Из *Oliver JE, Lorenz Md, Kornegey JN, eds. Blindness, anisocoria, and abnormal eye movements. In: Handbook of Veterinary Neurology, 3rd ed. Philadelphia: WB Sanders, 1997*)

ния, вызывающие анизокорию и изменяющие зрачковый рефлекс и зрение, ограничиваются сетчаткой, зрительным нервом, зрительным перекрестом и зрительным трактом. Нарушения, поражающие зрение, но не ЗР, сосредоточены в латеральном коленчатом теле или затылочной коре головного мозга. Нарушения, поражающие зрительный перекрест и парасимпатические ядра III черепного нерва, обычно бывают двусторонними (рис. 1).

Эфферентная ветвь ЗР состоит из парасимпатических волокон глазодвигательного нерва, который проходит в ресничный ганглий, ресничные нервы и заканчивается в мышцах, сокращающих радужку (рис. 3). Существуют явные различия в составе постганглионных нервных волокон (ресничных нервов) у собак и кошек. Поэтому короткие ресничные нервы собак считаются «смешанными». Нарушения ресничного нерва собак приводят к постоянному среднему размеру зрачка из-за отсутствия автономных нервных волокон. У кошек же оба коротких ресничных нерва полностью состоят из парасимпатических волокон. Эти нервы являются назальными и височными. Поражение назального нерва правого глаза приводит к D-образному зрачку в этом глазу, а поражение височного нерва — к образованию D-образного зрачка с выпуклостью в другую сторону.

Эфферентные симпатические нервные волокна иннервируют расширитель зрачка. Путь симпатических аксонов следующий: гипоталамус, преганглионарные клетки спинного мозга в сегментах с T1 до T3, вентральные рога спинномозговых нервов, грудной и шейный отделы симпатического ствола, краниальный шейный ганглий, среднее ухо, пещеристый синус, периорбита, назоцилиарный нерв, длинный ресничный нерв, ресничное тело и расширитель зрачка (рис. 3).

Нормальный зрачковый рефлекс

Прямой зрачковый рефлекс определяют, направляя в глаз узкий пучок яркого света. Идеальным источником света для этих целей являются галогеновые лампы на 3,5 вольт — Finoff transilluminator (*Welch-Allyn*). Лампа Finoff может работать на батарейках, ее прикрепляют к прямому офтальмоскопу или отоскопу. Свет карманного фанарика слишком рассеянный и неяркий. Слабый источник света снижает амплитуду сокращений, увеличивает время и продолжительность сокращения. Сужение зрачка под действием прямой световой стимуляции называется *прямым ЗР*. Сокращение соседнего зрачка — согласованная реакция, поэтому не будет таким полным, как прямая ре-

акция, оно является результатом перекрещивания нервных волокон в зрительном перекресте. Если ЗР не полный, то свет нужно направить в другую часть глазного дна. Различные области сетчатки обладают разной чувствительностью, при измерении сужения зрачка самой чувствительной будет центральная область в дорсотемпоральной области около диска зрительного нерва. Прямой и согласованный рефлекс легко наблюдать, если осторожно приподнять веки животного и направлять свет в тестируемый глаз, в то время как ассистент держит голову животного. Ветеринарный врач легко может наблюдать и согласованный рефлекс, если направляет свет в другой глаз. ЗР в норме заключается в физиологической анизокории, равной реакции зрачков на рассеянный свет, а также в быстрой адаптации зрачка к темноте после максимального расширения.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Зрительный статус

Перед проверкой ЗР нужно определить зрительный статус каждого глаза. Хороший мигательный рефлекс можно получить в начале осмотра, перед тем как в глаза животному будут многократно светить ярким лучом света. Правильно выполненный тест на мигательный рефлекс в тихой и спокойной обстановке является лучшей проверкой зрительной способности. Также хорошим тестом является отслеживание реакции животного на падающий ватный шарик, за которым оно наблюдает одним глазом (второй закрыт). Способность к слежению за предметами лучше проверять при помощи цветных ватных шариков, чтобы они не терялись на фоне белого халата клинициста. Другими тестами являются лабиринт и перемещение предметов. Результаты нужно записать в карту (рис. 2).

Оценка зрачкового рефлекса

Вначале ЗР оценивают при обычном освещении, результаты оценки записывают в карту (рис. 2). Здесь имеют значения все нюансы реакции зрачка на свет.

Тест вспышками света

Тест вспышками света используют для оценки и сравнения сетчатки и зрительного нерва каждого глаза. Яркий свет в течение нескольких секунд направляют в один глаз, а затем в другой. Нормальной реакцией первого зрачка будет полное сужение. После сужения в нормальном глазу может наблюдаться некоторое расширение зрачка. Это повторное расширение является нормальной

	OD	OS
Зрение	-	+
Зрачковый рефлекс		
Прямой	-	+
Согласованный	+	-

Рис. 2. Карта для записи результатов оценки зрительного статуса и зрачкового рефлекса. «+» – нормальный, «-» – отсутствует, I – неполный, M – минимальный. Последние две градации используются для описания сужения зрачка. Термин «неполный» можно использовать при атрофии радужки. Приведен пример карты животного с поражением сетчатки правого глаза или зрительного нерва перед зрительным перекрестом

адаптацией сетчатки на световой стимул и известен как «выскальзывание» зрачка. Аномальной реакцией для второго глаза будет продолжение расширения зрачка при направлении в него света, эта реакция называется *положительным тестом на вспышку света* (или *симптом Маркуса Гунна*) и является показателем поражения афферентных нервных волокон в сетчатке или перед перекрестом зрительного нерва. Отрицательный тест на вспышку света рассмотрен далее.

Тест на адаптацию к темноте

После проведения первоначальных тестов свет в комнате выключают на 2 минуты, чтобы глаза животного (и ветеринарного врача) смогли адаптироваться к темноте. Затем при помощи яркого источника света, укрепленного между глаз диагноста, одновременно оценивают тапетальный рефлекс обоих глаз животного. Будут ли теперь зрачки одинаковы и максимально расширены? Или присутствует анизокория? Результаты нужно записать. Диагност должен повторить тест на вспышку света в темноте, потому что различия могут быть более резкими после адаптации в темноте.

Офтальмологическая оценка

После тестирования зрения и зрачкового рефлекса нужно провести тщательную офтальмологическую оценку глаз. Это поможет включить или исключить офтальмологические причины анизокории.

РАЗЛИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ АНИЗОКОРИИ

Офтальмологические причины анизокории

Офтальмологические причины анизокории можно подразделить на два типа: вызывающие миоз (сужение зрачка) и вызывающие мидриаз (расширение зрачка).

Состояния, вызывающие миоз

Передний увеит распознается по миозу, генерализованному отеку роговицы, мутности передней камеры глаза из-за повышенного содержания белков во внутриглазной жидкости, гиперемичной конъюнктиве и низкому внутриглазному давлению (измеряемому при помощи тонометрии). ЗР могут быть медленными, либо их трудно зафиксировать из-за крайнего миоза.

Задняя синехия, которая является результатом переднего увеита, представляет собой спайку радужки и передней капсулы хрусталика. Передняя синехия часто приводит к неровной форме зрачка. ЗР могут быть замедленными или отсутствовать, в зависимости от величины спай-

ки. Следует помнить, что в некоторых случаях задняя синехия может образоваться при расширенном зрачке.

Изъязвления и разрывы роговицы вызывают рефлекторный миоз, обусловленный тройничным нервом, что провоцирует аксональный рефлекс. Эти состояния легко распознаются по очаговому отеку роговицы, присутствию или отсутствию дефектов роговичной стромы и задержке флюоресцина на поверхности глаза.

Состояния, вызывающие мидриаз

Атрофию радужки распознают по неровным или извилистым краям зрачка и трансиллюминационным дефектам в радужке. Когда свет направляют на глазное дно, то тапетум отражает свет через зрачок. При атрофии радужки свет становится видимым через тело радужки. Первоначальное сужение может быть нормальным или минимальным, его лучше оценивать при увеличении. Сужение будет неполным. Атрофия радужки чаще всего наблюдается у старых пациентов, особенно нуделей и сиамских кошек.

Гипоплазия радужки является врожденным дефектом, который представляет собой неровную область пигментации там, где отсутствует строма радужки. Темная пигментация этой области обусловлена задним пигментированным эпителием радужки. Края зрачка неровные и извилистые, могут наблюдаться трансиллюминационные дефекты. Сужение зрачка соответствует атрофии радужки.

Задняя синехия может образовываться и при расширенном зрачке, потому что часто начинается при глаукоме, которая предшествует переднему увеиту. Особенно склонны к этим осложнениям чау-чау и бассет хаунды. ЗР замедлены или отсутствуют.

Мидриаз могут вызывать и другие состояния. Иридоплагия может стать результатом сильной травмы глаза тупым предметом, которая повредит волокна сфинктера. Признаками глаукомы являются эписклеральный застой, генерализованный отек роговицы и повышенное внутриглазное давление (измеряемое при помощи тонометрии). ЗР замедлены или отсутствуют. Обычно присутствует дефицит зрения.

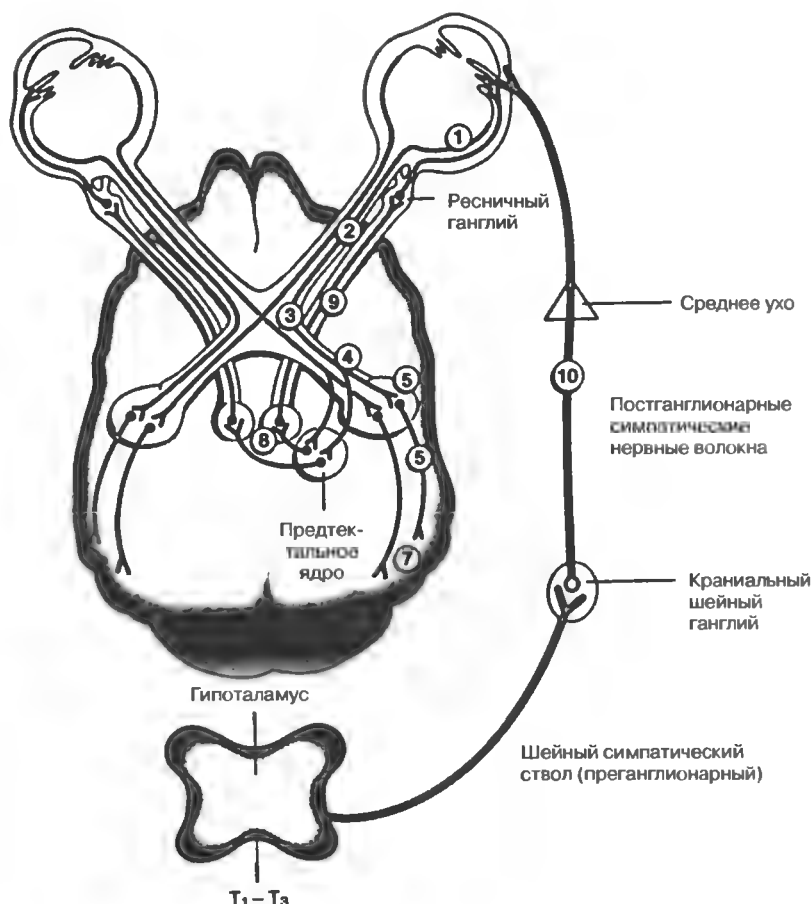
Отслоение сетчатки обычно представляет собой «покрывало», содержащее кровеносные сосуды, которые направлены к наблюдателю. Это «покрывало» зачастую волнистое. Отслоение сетчатки часто предрасполагает к глаукоме, поэтому нужно измерять внутриглазное давление во всех случаях анизокории. ЗР замедлены или отсутствуют. Обычно наблюдается дефицит зрения.

Тяжелый хориоретинит, активный или пассивный, который поражает один глаз больше другого, может вызывать односторонний мидриаз. Области активного хориоретинита дают тусклое тапетальное отражение, они часто серые с мутными краями. Области пассивного хориоретинита дают более яркое отражение света, чем нормальные (из-за атрофии сетчатки), и у них четкие края. Обычно наблюдается дефицит зрения.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ АНИЗОКОРИИ

Фармакологические причины анизокории подразделяются в зависимости от лекарств, вызывающих миоз или мидриаз. Миоз чаще всего вызывает назначение пилокарпина. Мидриаз провоцируют атропин, контакт глаз с дурманом и другими ядовитыми растениями или тоническое назначение офтальмологических или противоотеч-

Рис. 3. Проводящие пути зрительного анализатора, зрачкового рефлекса и симпатические пути глаза. Цифры соответствуют структурам в пораженных местах (таблица 1). (Из Oliver JE, Lorenz Md, Kornegey JN, eds. *Blindness, anisocoria, and abnormal eye movements*. In: *Handbook of Veterinary Neurology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Sanders, 1997)



ных препаратов, содержащих фенилэфрин. Все случаи назначения глазных препаратов, изменяющих размер зрачка, должны быть указаны в анамнезе.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ АНИЗОКОРИИ

Дефекты афферентных и эфферентных проводящих путей ЗР

Здесь диагностика основана на двух правилах. При поражении афферентных проводящих путей зрачки будут одинаково расширены в темноте. При поражении эфферентных проводящих путей после адаптации к темноте расширение зрачков будет разным.

Характеристики нарушений афферентных проводящих путей

Анизокория вследствие нарушения афферентных нервов выражается в одинаковых максимально расширенных зрачках в темноте, поскольку отсутствует стимул (свет) для проявления аномальной реакции (мидриаза). Следовательно, отличительной чертой нарушения афферентных волокон является большая выраженность анизокории на свету. Если размер зрачков остается различным, либо они не полностью расширяются в темноте, то нарушение будет сосредоточено в эфферентных (парасимпатических) проводящих путях ЗР, симпатической эфферентной ветви или по своей природе будет офтальмологическим или фармакологическим. При нарушении афферентных нервов происходит отклонение ЗР в обоих, нормальном и аномальном зрачках (таблица 1, рис. 3).

Характеристики нарушений эфферентных проводящих путей

Нарушения эфферентных проводящих путей вызывают персистирующую анизокорию после адаптации к темноте. Это происходит всегда, исключая нарушения эфферентных проводящих путей ЗР у кошек. Аномалии эфферентных нервов также вызывают нарушенную или отсутствующую реакцию аномального зрачка на прямое или непрямое освещение зрачка. У здорового зрачка будет нормальный ЗР на прямое и непрямое освещение. Нарушения эфферентных нервов парасимпатической нервной системы вызывают анизокорию, которая усиливается на свету, потому что дефицит сужения становится более явным. Аномальный зрачок будет мидриатическим. Нарушения эфферентных проводящих путей симпатической нервной системы будут вызывать анизокорию, увеличивающую в темноте из-за дефицита расширения. Аномальный зрачок будет миотичным. Нарушения эфферентных проводящих путей не вызывают нарушения зрения (таблица 1, рис. 3).

Нарушения афферентных проводящих путей Односторонние нарушения сетчатки и зрительного нерва перед перекрестом

Характерными чертами этих нарушений являются мидриаз на пораженной стороне, медленный или отсутствующий прямой ЗР, но нормальный согласованный ЗР, дефицит зрения и положительный тест на вспышки света. Последний признак является патогенетическим для на-

рушений в этих местах. Нужна проверка глазного дна для определения, какое из этих мест поражено. Если результаты осмотра глазного дна нормальные, для локализации нарушений проводят электроретинограмму (ЭРГ). Если ЭРГ оказывается в норме (сетчатка функционирует), значит, поражен зрительный нерв перед перекрестом.

Односторонний зрительный тракт

Эти нарушения приводят к постоянно миотическому зрачку на стороне нарушения вне зависимости, на какой глаз направляют световой стимул, зрительному дефициту и отрицательному тесту на вспышки света. Зрачок постоянно миотичный из-за отсутствия импульсов, идущих к предтектальному ядру на пораженной стороне. Поскольку большинство (75% у собак и 65% у кошек) нервных волокон перекрещиваются с волокнами контралатеральной стороны, предтектальное ядро больше не получает импульсов и не создает ответных импульсов, которые прошли бы ко второму перекресту на контралатеральные ядра ЧН III, которые затем превратились бы в импульсы для глазодвигательного нерва. Другими словами, контралатеральный зрачок будет слегка мидриатичным вне зависимости от того, на какой глаз направляют световой стимул. У глаза с противоположной стороны будет небольшой дефицит зрения, поскольку большая часть зрительного тракта состоит из назальных нервных волокон сетчатки соседнего глаза.

Зрительный перекрест

Нарушения зрительного перекреста редко вызывают анизокорию, поскольку нарушения в этом месте обычно провоцируют мидриаз обоих зрачков, отсутствие ЗР и потерю зрения.

Нарушения эфферентных проводящих путей

Парасимпатические эфферентные пути

У собак и кошек поражение ядра ЧН III и преганглионарных нервных волокон вызывают сходные симптомы, которые были описаны ранее («Характеристики нарушений эфферентных проводящих путей»). Односторон-

нее нарушение ЧН III, преганглионарных волокон, ресничного ганглия или коротких ресничных нервов у кошек дают такие же симптомы, потому что в этих случаях поражены только парасимпатические волокна. У кошек поражение назального нерва приводит к D-образной форме зрачка на правом глазу, потому что сужается только височная часть радужки, зрачок в форме «обратной D» будет при заболевании височного нерва, следовательно, тогда будет сужаться только назальная часть радужки. Нарушения эфферентных волокон у кошек приводят к симметричным, максимально расширенным зрачкам после адаптации к темноте. У собак короткие ресничные нервы — смешанные, содержат парасимпатические и симпатические волокна, поражения ресничного ганглия и ресничных нервов нарушают способность радужки сжиматься и расширяться. Следовательно, у собак анизокория будет персистировать после адаптации к темноте, зрачок на пораженной стороне не может соперничать с расширением с нормальным зрачком.

Внутренняя офтальмоплегия, которая не является результатом фармакологической блокады, обычно является следствием нарушения как сфинктера зрачка, так и парасимпатической иннервации этой мышцы. Внутренняя офтальмоплегия может быть результатом травмы, проптоза, заглазничного заболевания (ретробульбарный абсцесс/целлюлит/кровоотечение/новообразование), нарушения среднего мозга или может быть идиопатической. Парасимпатические волокна проходят поверх и медиально относительно глазодвигательного ЧН III, они более чувствительны к травмам и могут быть поражены при отсутствии нарушений в глазодвигательном нерве. Если нарушен глазодвигательный нерв, то это относится к внешней офтальмопегии, в этом случае присутствуют птоз и латеральный страбизм.

Фармакологическая локализация нарушений парасимпатических нервов

Фармакологическое тестирование подтверждает присутствие нарушений эфферентных проводящих путей ЗР и исключает фармакологическую блокаду и заболевание

Таблица 1. Симптомы нарушения проводящих путей зрительного анализатора

	Зрение		Нетестируемый зрачок		Зрачковый рефлекс	
	Правый глаз	Левый глаз	Правый глаз	Левый глаз	Свет на правый глаз	Свет на левый глаз
Полное поражение правой стороны						
1. Сетчатка и зрительный нерв	Отсутствует	Нормальный	Немного расширен	Нормальный	Нет реакции	Оба сужены
2. Глазница (ЧН II, III)	Отсутствует	Нормальный	Расширен	Нормальный	Нет реакции	Остался суженным
3. Зрительный перекрест*	Отсутствует	Отсутствует	Расширен	Расширен	Нет реакции	Нет реакции
4. Зрительный тракт	Нормальный	Отсутствует**	Нормальный или слегка миотичный	Нормальный или слегка миотичный	Оба сужены	Оба сужены
5. Латеральное коленчатое тело	Нормальный	Отсутствует**	Нормальный	Нормальный	Оба сужены	Оба сужены
6. Зрительная лучистость	Нормальный	Отсутствует**	Нормальный	Нормальный	Оба сужены	Оба сужены
7. Затылочная кора	Нормальный	Отсутствует**	Нормальный	Нормальный	Оба сужены	Оба сужены
8. Парасимпатические ядра III ЧН (двусторонние)	Нормальный	Нормальный	Расширен	Расширен	Нет реакции	Нет реакции
9. Глазодвигательный нерв	Нормальный	Нормальный	Расширенный	Нормальный	Остался суженным	Остался суженным
10. Симпатический нерв	Нормальный	Нормальный	Суженный	Нормальный	Остался суженным	Остался суженным

*Односторонние нарушения этих структур встречаются редко.

**Возможна потеря зрения в левом зрительном поле с частичной потерей правого зрительного поля.

(Из Oliver JE, Lorenz MD, Kornegey JN, eds. *Blindness, anisocoria and abnormal eye movements*. In: *Handbook of Veterinary Neurology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Sanders, 1997).

радужки. Также оно служит для локализации нарушений, как преганглионарных, так и постганглионарных, относительно денервированной гиперчувствительности. Нарушения в ганглии и постганглионарных нервах будут вызывать повышенную реакцию на парасимпатомиметические препараты в обычно неэффективной концентрации. Первым агентом, который используют в локализации нарушений эфферентных проводящих путей, является парасимпатомиметик косвенного действия физостигмин (0,5%-ный раствор).

Желательной реакцией является миоз. Зрачок глаза с центральным или преганглионарным нарушением будет сужаться быстрее нормального, а зрачок глаза с нарушением в ресничном ганглии или в постганглионарных нервных волокнах не будет сужаться. Для подтверждения нарушений эфферентных проводящих путей, но не локализации этих нарушений используют холиномиметик прямого действия пилокарпин (Изопто Карпин) (2%-ный раствор). Денервационная гиперчувствительность заставляет зрачок сужаться быстрее и сильнее, а также удерживает зрачок в суженном состоянии намного дольше, чем в здоровом глазу.

Симпатические эфферентные проводящие пути

Отсутствие симпатического тонуса глаза известно как *синдром Горнера*. Симптомы синдрома Горнера будут ипсилатеральными и включают миоз, птоз, выпадение третьего века и энофтальмоз. Миоз является наиболее распространенным и персистирующим симптомом, потому что он может остаться после исчезновения других симптомов. В одном исследовании было отмечено, что значительное большинство случаев синдрома Горнера — идиопатические (50% у собак и 42% у кошек) (Kern, 1989). Однако самыми распространенными причинами появления синдрома Горнера у домашних животных являются травма головы, шеи и грудной клетки, авульсия корней плечевого сплетения, внутричерепные и торакальные новообразования, средний/внутренний отит и повреждение наружного слухового прохода во время его очистки. В практике автора самой распространенной причиной был хронический отит.

Фармакологическая локализация нарушений симпатических нервов

Мидриаз является желательной реакцией на этот тест. При тестировании поражений симпатических нервов используют те же принципы, что и при денервационной гиперчувствительности. Первым шагом является введение в оба глаза симпатомиметического агента непрямого

действия — 1%-ного раствора гидроксиамфетамина (Паредрин). Если нарушение центральное или преганглионарное, то пораженный зрачок будет расширяться. При постганглионарном нарушении сужение будет минимальным или отсутствовать. Вторым шагом для подтверждения постганглионарных нарушений является введение в каждый глаз симпатомиметика прямого действия — 10%-ного раствора фенилэфрина. Денервированный зрачок будет отвечать расширением, эта концентрация слишком слаба, чтобы вызвать расширение здорового зрачка.

Спастический зрачкоый синдром

Этот синдром наблюдается только у кошек и характеризуется статической анизокорией, плохим расширением зрачка после адаптации к темноте, флуктуирующей анизокорией, которая может изменяться день ото дня, отсутствием дефицита зрения и функций радужки и положительной реакцией на вирус лейкемии кошек. Могут быть временные интервалы, во время которых зрачок будет нормальным.

Литература

- Bercovitch M, Krohne S, Lindley D: A diagnostic approach to anisocoria. *Compendium* 17:661, 1995. *A review of anisocoria with a step-by-step approach to diagnosis.*
- Collins BK: Disorders of the pupil. In: August JR, ed: *Consultations in Feline Internal Medicine 2*. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p 421. *A review of the neuroanatomy of pupillary function and disorders of the pupil in the cat with differential diagnoses, and an easy-to-understand discussion of pharmacologic testing of efferent lesions.*
- Kern TJ, Aromando MS, Erb HN: Homer's syndrome in dogs and cats: 100 cases (1975-1985). *J Am Vet Med Assoc* 195:369, 1989. *Retrospective study of Homer's syndrome with an emphasis on etiology.*
- Morgan RV, Zanotti SW: Homer's syndrome in dogs and cats: 49 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 194:1096, 1989. *Retrospective study examining etiology, pharmacologic testing, recovery rates, resolution time, treatment and prognosis.*
- Neer TM, Carter JD: Anisocoria in dogs and cats: Ocular and neurologic causes. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9:817, 1987. *Review of anisocoria and other pupillary disorders (feline dysautonomia, tonic pupils) with somewhat more emphasis on neurology than ophthalmology.*
- Oliver JE, Lorenz MD: Blindness, anisocoria, and abnormal eye movements. In: Oliver JE, Lorenz MD: *Handbook of Veterinary Neurology*. Philadelphia: WB Saunders, 1994, p 261. *Practical guide to establishing a diagnosis in anisocoria with helpful tables and diagrams.*
- Scagliotti R: Current concepts in veterinary neuro-ophthalmology. *Vet Clin North Am* 10:417, 1980. *The classic reference for veterinary neuro-ophthalmology.*

Заболевания век

ЭРИН С. ЧАМПАН

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕК

Анатомическая целостность и нормальное функциональное состояние век являются неотъемлемым условием здоровья глаз. Далее рассмотрены наиболее распространенные состояния, которые поражают веки у собак и кошек. Методы лечения поражений век, заключающиеся в хирургическом вмешательстве (при энтропии, эктопии, нарушениях роста ресниц, агенезе век, дермоидах и т.д.), рассмотрены в различных учебниках по хирургии, поэтому не включены в данную статью.

Инфекционные и воспалительные заболевания Ячмень и халазион

Ячмень представляет собой очаговый абсцесс в слезной железе, обычно обусловленный стафилококковой инфекцией. Внешний ячмень наблюдается в железах Цейса и Молла, а внутренний — в мейомиевых железах. Последний тип ячменя чаще всего встречается у собак. Лечение заключается в наложении теплых компрессов, выдавливании железы вручную для удаления оставшегося секрета и применении топических антибиотиков. Халазионом называют задержку секреции в мейомиевой железе, которая является реакцией на инородное тело, или же это наблюдается при образовании гранулемы. Халазион выглядит как плотная желтая масса на конъюнктивной поверхности края века и обычно не требует лечебных мероприятий. Можно провести кюретаж под местной анестезией, тогда выворачивают веко и халазионом кюреткой или другим инструментом извлекают содержимое халазиона. В данном случае показан краткий курс кортикостероидов и антибиотиков.

Бактериальный блефарит

Воспаление век называется *блефаритом*. Стафилококки, наиболее распространенные инфекционные патогены, могут вызывать блефарит, как в результате прямой инфекции, так и вследствие гиперчувствительности. У щенков чаще всего наблюдается гиперчувствительная реакция, характеризующаяся многоочаговыми, часто большими абсцессами вдоль края века с сильными отеками. Содержимое этих абсцессов можно собрать при помощи аспирации тонкой иглой под местной анестезией и отправить на культивирование или вскрыть большой иглой. Лечение заключается в наложении теплых компрессов несколько раз в сутки и соответствующей системной терапии антибиотиками (цефалоспорины). Часто бывает необходима параллельная терапия пероральными кортикостероидами, начиная с 1,1 мг/кг преднизона 2 раза в день в течение 10–14 дней, постепенно снижая дозировку. Если симптомы не исчезают после 3–4-недельного лечения или абсцессы постоянно рецидивируют, то следует рассмотреть применение фогового лизата стафилококков (*Staphage lysate*, *Delmont Laboratories*). Бактериальный блефарит у старых собак часто связан с другими заболеваниями, такими как сухой кератоконъюнктивит, атопия, себорея и гипотиреоз. В этих случаях по-

казаны промывания век (специально приготовленным раствором или разведенным детским шампунем), местные и системные антибиотики и профилактика самотравмирования при помощи защитного воротника. Можно также использовать фоговый лизат стафилококков.

Паразитарный блефарит

У молодых собак инвазия *Demodex* может вовлекать веки и периорбитальную область. Клиническими симптомами являются алопеция, корочки и вторичная пиодермия. Диагноз ставят по обычным соскобам кожи. Это состояние может быть самокупирующимся, поэтому показано лечение только вторичных бактериальных осложнений. Может оказаться эффективным лечение мазью Ротенон местного действия (*Goodwinol*). При лечении локализованного или генерализованного демодекоза следует избегать контакта роговицы с акарицидами, поэтому перед их наложением в глаз закладывают защитную мазь.

Чесотка кошек, вызванная *Notoedres cati*, может поражать веки, ушные раковины, морду и шею. Это заболевание вызывает алопецию и очень сильный зуд, приводящий к экскориации. Диагноз ставят по соскобам кожи. Лечение заключается в наложении известково-серных примочек в течение 6–8 недель. Поскольку заболевание высококонтагиозно, рекомендуют строгую изоляцию больных животных.

Грибковый блефарит

Корочки и алопецию век может вызвать и грибковая инфекция. Нужно провести исследование и посев соскобов кожи и обследование пораженных областей под лампой Вуда. Дерматофития чаще встречается у кошек, но может поражать и собак. После наложения защитной мази применяют местное лечение миконазолом (Конофит, *Pitman-Moore*) и тиabendазолом (Трезадерм, *MSD AgVet*). Если заболевание генерализованное или не поддается лечению препаратами местного действия, то назначают системные противогрибковые препараты. Рекомендуют кетоконазол (Низорал, *Janssen*) в дозе 10–20 мг/кг каждые 24 часа или гризеофульвин (Фульвицин, *Schering*) в дозе 50 мг/кг каждые 24 часа. Также рекомендуется изоляция заболевших животных. Было опубликовано предположение, что постоянное использование масляных офтальмологических препаратов (таких как домашние растворы циклоспорины в подсолнечном или оливковом масле) может предрасполагать некоторых собак к инфекции *Malassezia*. Диагноз ставят на основании соскобов кожи, перед началом лечения отменяют маслосодержащие препараты и назначают, при необходимости, противогрибковые препараты, приведенные выше.

Иммунообусловленные и аутоиммунные заболевания

Аллергический блефарит

Атопия часто проявляется в виде периорбитального зуда. Может наблюдаться вторичная алопеция, экскориация и

пиодермия. Медикаментозное лечение заключается в местном и/или системном применении кортикостероидов или антигистаминных препаратов, однако рекомендуется гипосенсибилизация после проведения кожных проб. В настоящее время считается, что большое количество офтальмологических препаратов местного действия, особенно аминогликозидов, может вызывать аллергический блефароконъюнктивит. Однако при ухудшении состояния во время лечения следует предполагать аллергическую реакцию на любые препараты, поэтому на некоторое время отменяют все средства.

Увеодерматологический синдром

Увеодерматологический синдром, также называемый синдромом, подобным синдрому Вогта-Коянаги-Харада (*ВКХ-подобный синдром*), считается аутоиммунным заболеванием, при котором меланоциты становятся клетками-мишенями. Во время особенно тяжелого двустороннего переднего увеита наблюдается также задний или панuveит, полиоз и витилиго век и кожи вокруг глаз и рта. Кожные нарушения зачастую вызывают сильный зуд, покрываются корочками, язвами, и начинается экскориация. Несмотря на то, что это состояние может встречаться у собак любых пород, самыми предрасположенными являются акита-ину. Первоначальное лечение заключается в пероральном назначении иммуносупрессивных доз кортикостероидов, затем дозировка сводится к минимальной, которая способна контролировать симптомы. Это часто трудноизлечимое заболевание, поэтому требуются высокие дозы стероидов, что вызывает множество побочных эффектов. Часто нужно добавление азатиоприна (*Имуран, Burough-Wellcome*). После контроля состояния проходят и полиоз и витилиго. Аутоиммунные дерматозы (листовидная пузырчатка, эритематозная пузырчатка, системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка) могут появляться на веках и вокруг глаз еще до появления генерализованных симптомов. Поражаются поверхность и кожно-слизистая кайма век, это проявляется в виде пузырьков, язв, корочек и алопеции. Для подтверждения диагноза берут кожную биопсию, часто необходимо пероральное назначение иммуносупрессивных доз кортикостероидов. При рецидивах может потребоваться азатиоприн.

Неоплазия

Большинство распространенных новообразований (аденомы, папилломы, меланомы) на веках собак — доброкачественные, их устраняют при помощи резекции, криохирургии и лазерной абляции. Все удаленные ткани должны быть подвергнуты гистопатологическим исследованиям, поскольку возможно злокачественное перерождение новообразований. Отмечены следующие злокачественные опухоли век — плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, тучноклеточная опухоль, злокачественная меланома, гемангиосаркома и миобластома. Их лечение заключается в лучевой терапии, повторной криохирургии или лазерной хирургии или широком иссечении, для которого часто требуется пересадка кожных лоскутов. В случае многоочаговой лимфомы могут быть поражены и веки, тогда показано соответствующее медикаментозное лечение. Новообразования век у кошек чаще бывают злокачественными и угрожают жизни животного.

Самой распространенной опухолью является плоскоклеточная карцинома, она имеет тенденцию быть местно инвазивной, с частыми рецидивами и метастазами. Лечение заключается в широком иссечении (зачастую нужна пересадка кожных лоскутов), криохирургии, лазерной абляции, облучении или комбинации этих методов. Другими опухолями век у кошек могут быть фибросаркомы, базальноклеточные карциномы и тучноклеточные опухоли.

Смешанные случаи

Цинк-реактивный дерматоз

Это редкое кожное нарушение наблюдается у молодых половозрелых собак породы сибирская хаски, аляскинский маламут и бультерьер. Даже при нормальном количестве цинка в корме у этих собак может развиваться дефицит цинка, возможно, из-за сниженной абсорбции. Это состояние может также наблюдаться у щенков быстрорастущих пород, в рационе которых не хватает цинка либо присутствует большое количество растительных компонентов (много кальция и зерновых), которые связывают цинк. Симптомы особенно ярко проявляются на веках и коже вокруг глаз и заключаются в алопеции, покраснении, корочках и зуде различной степени. Диагноз ставят на основе анамнеза, общего осмотра и кожной биопсии. Лечение заключается в коррекции любых пищевых дефицитов, либо в пожизненном назначении добавок цинка при подозрении на нарушение абсорбции.

Асептическая пиогранулема

Веки могут быть поражены асептической гранулемой неизвестной этиологии. Это мнимое новообразование может быть обширным, множественным и изъязвленным. Могут наблюдаться рецидивы. При гистопатологических исследованиях это нарушение выглядит как диффузное или нодулярное гранулематозное или пиогранулематозное воспаление. Нет никаких свидетельств неоплазии и не выявлено никаких этиологических факторов. Результаты бактериального и грибкового культивирования отрицательные. У большинства собак не наблюдается никакой реакции на системные антибиотики, однако была отмечена хорошая реакция на иммуносупрессивные дозы пероральных кортикостероидов.

Литература

- Angarano DW: Dermatologic disorders of the eyelid and periorbital region. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 678-681.
- Barrie KP, Parshall CJ: Eyelid pyogranulomas in four dogs. J Am Anim Hosp Assoc 15:433, 1979.
- Chambers ED, Severin GA: Staphylococcal bacterin for treatment of chronic Staphylococcal blepharitis in the dog. J Am Vet Med Assoc 185:422, 1984.
- Gelatt KN: The canine eyelids. In: Gelatt KN, ed: Veterinary Ophthalmology, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, pp 256-275.
- Johnson BW, Campbell KL: Dermatoses of the canine eyelid. Compend Contin Educ Pract Vet 11:385, 1989.
- Kirschner SE: Diseases of the eyelids and conjunctiva. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current Veterinary Therapy XL Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 1085-1092.
- Nasisse MP: Feline ophthalmology. In: Gelatt KN, ed: Veterinary Ophthalmology, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, pp 529-575.
- Panich R, Scott DW, Miller WH: Canine cutaneous sterile pyogranuloma/ granuloma syndrome: A retrospective analysis of 29 cases (1979-1988). J Am Anim Hosp Assoc 27:519, 1991.

Roberts SM, Severin GA, Lavach JD: Prevalence and treatment of palpebral neoplasms in the dog: 200 cases (1975-1983). J Am Vet Med Assoc 189:1355, 1986.

Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 956-960.

Диагностика и лечение конъюнктивита у собак

БРАЙАН К. ДЖИЛДЖЕР

У собак конъюнктивит (воспаление конъюнктивы) редко бывает первичным заболеванием, почти всегда он является следствием других заболеваний глаз или системных заболеваний. При обследовании собаки с воспаленной конъюнктивой врач всегда должен выяснить основную причину или причины конъюнктивита и лечить именно их, избегая неспецифического лечения.

КОНЪЮНКТИВИТ: РЕАКЦИЯ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ

Поврежденная конъюнктивит реагирует развитием гиперемии, отеком, выделениями и иногда — образованием фолликулов. Гиперемизованная сосудистая сеть конъюнктивы выглядит похожей на глубокую эписклеральную сосудистую гиперемию. Очень важно дифференцировать конъюнктивальную гиперемию от эписклеральной сосудистой гиперемии, потому что последняя является реакцией на внутриглазное воспаление, такое как увеит или глаукома. Чтобы дифференцировать конъюнктивальные и эписклеральные сосуды, нужно ввести в пораженный глаз 1 каплю 0,5%-ного раствора пропаракета, а затем ватным аппликатором попытаться пошевелить конъюнктиву. Если гиперемизованные сосуды двигаются с конъюнктивой, то у собаки, скорее всего, конъюнктивит. Если конъюнктивита свободно двигается поверх сосудов, то у животного внутриглазное воспаление. Конъюнктивальные сосуды быстро светлеют при введении раствора эпинефрина или фенилэфрина местного действия, эписклеральные сосуды бледнеют намного медленнее. При подозрении на внутриглазное воспаление показано измерение внутриглазного давления. Высокое внутриглазное давление предполагает глаукому как причину эписклеральной гиперемии, низкое внутриглазное давление предполагает увеит. Конъюнктивальная гиперемия будет ярче и интенсивнее в конъюнктивальном своде. Также могут образоваться лимфоидные фолликулы, которые являются неспецифическим симптомом, связанным с хроническим раздражением.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА КОНЪЮНКТИВИТОВ

Конъюнктивит следует дифференцировать от пяти основных патологий глаза, проявляющихся гиперемией конъюнктивы. Это кератит (язвенный или неязвенный), сухой кератоконъюнктивит (сухие глаза), склерит, увеит и глаукома. Как было отмечено выше, глазное давление нужно измерять при всех подозрениях на конъюнктивит. Для исключения сухого кератоконъюнктивита нужно проводить

слезный тест Ширмера. Результаты слезного теста Ширмера менее 10 мм увлажнения в минуту предполагают сухой кератоконъюнктивит. Для идентификации поверхностных язв роговицы на нее наносят флюоресцин.

ПРИЧИНЫ КОНЪЮНКТИВИТА У СОБАК

У собак обычно развивается неинфекционный конъюнктивит (в отличие от кошек). Существует несколько распространенных причин конъюнктивита у собак (таблица 1). Фолликулярный конъюнктивит является неспецифическим воспалением конъюнктивы, которое часто наблюдается у молодых, крупных и активных собак. Конъюнктивита становится гиперемизованной с образованием характерных множественных фолликулов, эти фолликулы особенно заметны на глазной поверхности третьего века. Фолликулярный конъюнктивит считается иммунообусловленным заболеванием или результатом постоянного раздражения. У некоторых собак это заболевание сопровождается аномалиями век, такими как эктропион. Лечение заключается в коррекции аномалий век и топическом назначении кортикостероидов (таблица 2) до прекращения симптомов. Вскрывать фолликулы не нужно, это может привести к усилению воспаления и повреждению конъюнктивы. Для фолликулярного конъюнктивита свойственны рецидивы, особенно у молодых собак, что может приводить к некорректируемым аномалиям век.

Аллергический конъюнктивит обычно связан с атопией и аллергией на компоненты корма. В некоторых случаях конъюнктивит может быть единственным проявлением аллергической реакции. Аллергический конъюнктивит может быть сезонным. При этом наблюдаются гиперемия конъюнктивы и сильные выделения из субконъюнктивальных мешков, которые могут сопровождаться также окологлазной гиперемией, алопецией или блефаритом. Для диагностики аллергического конъюнктивита нужны цитологические исследования конъюнктивы. Цитологические образцы получают путем осторожного соскабливания поверхности конъюнктивы при помощи маленькой лопатки после местного обезболивания. Присутствие эозинофилов в цитологических мазках подтверждает аллергический конъюнктивит. Присутствие других симптомов атопии, сезонность и рецидивы предполагают аллергический конъюнктивит. Лечение состоит в удалении аллергенов, десенсибилизации, применении антигистаминных препаратов или кортикостероидов (таблица 2).

Таблица 1. Причины конъюнктивита у собак

Фолликулярные
Аллергические
Аномалии строения век
Паразитарные (<i>Thelazia</i>)
Бактериальные
Системные заболевания (чума, риккетсиоз)
Ятрогенные (гиперчувствительность)

Бактериальная инфекция не может стать первичной причиной конъюнктивита у собак. Бактериальный конъюнктивит развивается, когда предрасполагающее нарушение изменяет нормальный бактериальный гомеостаз, что стимулирует пролиферацию бактерий. Этими нарушениями могут быть аномалии век (эктропион, энтропион, лагофтальмоз, трихиаз и т. д.), травма, инородное тело и, возможно, хроническая патология кожи век (блефарит, пиодермия, себорея). Сухой кератоконъюнктивит является другой распространенной причиной роста бактерий в конъюнктиве. Тщательный осмотр глаз исключит большинство предрасполагающих причин бактериального конъюнктивита. В цитологических мазках видны нейтрофилы и бактерии. В хронических и рецидивирующих случаях показаны культивирование аэробных бактерий и тест на чувствительность к антибиотикам, однако резистентные бактерии редко являются причиной конъюнктивита. В случаях хронического и рецидивирующего конъюнктивита всегда имеется предрасполагающая и скрытая причина этого заболевания. Лечение бактериального конъюнктивита у собак заключается в исключении основной причины и местном применении антибиотиков широкого спектра действия (таблица 2).

Паразитарный конъюнктивит наблюдается редко, его могут вызывать *Thelazia spp.* Иногда он встречается на западе США.

СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несколько системных инфекционных заболеваний могут вызывать конъюнктивит. Примерами таких заболеваний являются чума плотоядных и пятнистая лихорадка Скалистых гор.

ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТАМ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Некоторые офтальмологические препараты местного действия могут приводить к гиперчувствительности, выражающейся в конъюнктивите. Сенсибилизирующими препаратами являются неомидин, трифлурид, ацетилцистеин и почти все сильные антибиотики. У собак с гиперчувствительностью к офтальмологическим медикаментам обычно развивается конъюнктивит, незаметный вначале, но со временем переходящий в очень болезненную форму. Отмена препаратов приводит к улучшению уже в течение 12–24 часов.

Таблица 2. Офтальмологические препараты для лечения конъюнктивита у собак

Препарат (торговая марка)	Частота применения	Показания
Антибиотики Неомицин/бацитрацин/ полимиксин В	2–4 раза в день	Практически все типы конъюнктивита
Гентамицин		Бактериальный конъюнктивит
Кортикостероиды Дексаметазон 0,1%	2–4 раза в день	Фолликулярный конъюнктивит
Нестероидные противовоспалительные препараты Кеторолака трометамин 0,5% Лодоксамида трометамин 0,1%	4 раза в день	Аллергический конъюнктивит Аллергический конъюнктивит

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ЛЕЧЕНИЯ КОНЪЮНКТИВИТА У СОБАК

Как было отмечено ранее, основной целью лечения конъюнктивита у собак является исключение главной причины и анатомических дефектов, вызывающих заболевание. В большинстве случаев конъюнктивита (таблица 2) применяют антибиотики (без гидрокортизона). Следует избегать применения кортикостероидов местного действия, потому что они скрывают основные причины, такие как увеит и глаукома. Исключением является применение кортикостероидов для лечения иммунообусловленного фолликулярного конъюнктивита или аллергического конъюнктивита, при которых антигистаминные и десенсибилизирующие препараты местного действия оказываются неэффективными. Кортикостероиды местного действия следует особенно осторожно использовать в присутствии бактериального компонента и ни в коем случае не применять при язвах роговицы (при задержке флюоресцина на поверхности глаза). Если конъюнктивит не проходит за 5–7 дней, значит, истинная причина не найдена и не лечится, следовательно, необходимо новое обследование собаки.

Литература

- Brooks DE: Canine conjunctiva and nictitating membrane. In: Gelatt KN, ed: *Veterinary Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, pp 290–306. *This is a good comprehensive review of diagnosis and treatment of disorders affecting the canine conjunctiva.*
- Slatter D: Conjunctiva. In: Slatter D, ed: *Fundamentals of Veterinary Ophthalmology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1990, pp 204–225. *This chapter is well illustrated and has many tables, which is good for quick reference.*

Эпифора

ШАРЛОТТА Б. КЕЛЛЕР

Термин «эпифора» происходит от греческого слова *epipher* (*esthai* — прорыв) и описывает избыточный поток слез из конъюнктивного мешка, который наблюдается при нарушении функций дренажной слезной системы или при обильном слезотечении. Избыточное слезотечение всегда является результатом болей и раздражения в глазу. Для выявления причин этих болей необходимо тщательное и систематическое обследование глаз. Прежде чем ставить диагноз о нарушении слезной дренажной системы, нужно сразу исключить состояния, приводящие к избыточному слезотечению. Функции носослезной дренажной системы оценивают при помощи введения в глаз флюоресцина местного действия и наблюдения за его истечением из ноздрей, а также путем промывания канала и дакриоцисторинографии. Результаты этих тестов нужно интерпретировать очень внимательно. У некоторых животных носослезный канал открывается в глотку, поэтому жидкость вытекает из него, не достигнув ноздрей. Также при промывании канала веки выворачивают, что не является их нормальным положением. Положительный результат свидетельствует об открытии канала, но еще нужны доказательства, что дренаж слез протекает в нормальных физиологических условиях. Причины эпифоры приведены в таблице 1. Хроническая эпифора обычно приводит к окрашиванию шерстного покрова в области морды и мокнущему дерматиту, который приводит к неряшливому виду и появлению неприятного запаха.

ЭПИФОРА У СОБАК МЕЛКИХ ПОРОД

Неглубокие глазницы, как это видно у брахицефальных пород собак и кошек, создают выпуклость глазных яблок и в результате — сильное натяжение век над ними и очень маленькие слезные озера. Следовательно, слезы попадают на лицевую поверхность морды вместо того, чтобы оставаться в озере и дренироваться через носослезный канал. У большинства этих животных длинная шерсть, достигающая до слезного карункула и медиальной части угла глазной щели, которые действуют как тампон и облегчают высвобождение слез на поверхность морды (рис. 1). У большинства этих животных нормально развитая и находящаяся в правильном положении слезная точка обструктивирована из-за энтропиона медиальной части нижнего века или всей медиальной части угла глазной щели. При закрытии век они закрывают и слезную точку, мешая нормальному дренированию слез. Каждое из этих состояний одно или в комбинации с другими может привести к эпифоре. Для идентификации этих аномалий нужен тщательный осмотр всей области глазной щели и носослезной системы.

Лечение заключается в хирургической коррекции поражений век. Для коррекции энтропиона медиальной части нижнего века используют процедуру Готца-Цельсуса, а в случае энтропиона медиальной части угла глазной щели применяют медиальную кантопластику с удалением слезного карункула. Это улучшает дренирование через слезную точку и снижает эпифору. Криоэпипляция во-

лос на слезном карункуле также применяется при невозможности хирургического вмешательства. Но неглубокая глазница, являющаяся основной причиной эпифоры, скорректирована быть не может.

Для снижения окрашивания шерстного покрова в области морды с различной степенью успеха используют пероральные антибиотики — тетрациклин (50 мг/собаку в день) или метронидазол (100–200 мг/собаку в день). Они могут изменить слезную секрецию и снизить рост бактерий. В любом случае шерстный покров в области морды должен быть короткими и содержаться в чистоте. Удаление мигательной перепонки (третьего века) является неправильным из-за риска развития сухого кератоконъюнктивита у предрасположенных к нему животных.

НЕПЕРФОРИРОВАННАЯ СЛЕЗНАЯ ТОЧКА

Это нарушение может быть врожденным или приобретенным вследствие шрамообразования после травмы или сильного воспаления. Атрезия слезной точки может быть единственным нарушением, но может сопровождаться атрезией слезных канальцев или носослезного канала. Иногда слезная точка присутствует, но она очень мала. При неправильном развитии нижней слезной точки эпифора является главным симптомом. Неперфорированная слезная точка часто встречается у кокер спаниелей и пуделей, но может присутствовать у собак любых пород. В области отсутствующей слезной точки на конъюнктиве видна небольшая впадина. Промывание через другую слезную точку (верхнюю) при помощи слезной канюли приводит к надуванию слизистой оболочки поверх слезных канальцев. Лечение заключается в хирургическом удалении слизистой оболочки поверх слезных канальцев. Набухшую слизистую оболочку удерживают тонкими щипцами и отрезают ножницами. Открытие увеличивают вдоль канальцев. После операции назначают комбинацию антибиотиков и стероидов каждые 8 часов в течение 7–10 дней для профилактики инфекции и уменьшения шрама.

ОБСТРУКЦИЯ СЛЕЗНОЙ ТОЧКИ

Обструкцию слезной точки могут вызывать воспалительные клетки, остатки тканей, растительный материал и другие инородные тела. Обструкции обычно подвергается нижняя слезная точка, что вызывает эпифору и слизисто-

Таблица 1. Причины эпифоры

Мелкие глазницы и выпуклые глазные яблоки с плотно прилегающими веками и маленькими слезными озерами
Выступающие волосы на медиальной части угла глазной щели и слезный карункул, действующие как тампон
Энтропион медиальной части нижнего века или энтропион медиальной части угла глазной щели с закрытой слезной точкой
Неперфорированная или закупоренная слезная точка или слезные канальцы
Дакриоцистит
Обструкция носослезного канала
Раздражение или болезненность вследствие дистихиаза, трихиаза, эктопии ресниц, энтропиона, заболеваний конъюнктивы или роговицы, увеита или глаукомы

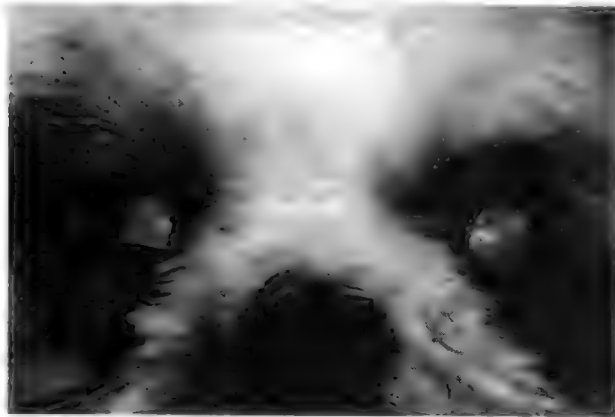


Рис. 1. Двусторонняя эпифора у 4-месячного ши-тцу с дистихиазмом, трихиазмом и эктопией ресниц

гнойные выделения и конъюнктивит. Иногда опухает медиальная часть угла глазной щели. Промывание носослезного канала через верхнюю слезную точку удаляет инородные частицы. Эту процедуру выполняют с применением седативных препаратов или под общим наркозом, особенно для кошек. Инородные тела можно захватить пинцетом, если они видны через слезную точку, либо ее нужно расширить хирургическим путем. После удаления причины обструкции назначают лечение растворами антибиотиков местного действия каждые 8 часов в течение 10 дней.

НЕПЕРФОРИРОВАННЫЕ СЛЕЗНЫЕ КАНАЛЫ

Это нарушение встречается относительно редко и обычно сопутствует атрезии слезной точки. Промывание носослезного канала через другую слезную точку не приводит к надуванию конъюнктивы. Для подтверждения диагноза используют дакриоцисторинографию. В идеале лечение должно заключаться в создании нового дренажного пути, однако этого трудно добиться. Если одна слезная точка и слезный канал существуют, то хирургическим путем можно создать еще одну слезную точку и канал. Для определения расположения канала в него устанавливают металлическую канюлю, а новые слезную точку и канал создают в нужном месте при помощи иглы №18 G. В канал укладывают шовный материал размером 0 или маленькую полиэтиленовую трубочку (PE 50 или 90) и оставляют на 2–3 недели. На этот период назначают комбинацию антибиотиков/стероидов каждые 6 часов. Другими методами создания новых дренажных путей в нос или рот могут быть конъюнктивориностомия или конъюнктивобуккостомия (конъюнктиворалостомия).

ОБСТРУКЦИЯ СЛЕЗНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Инородные тела, такие как семена трав и клеточные остатки, могут быть причиной обструкции слезных канальцев, в редких случаях их может сдавливать киста (петля канальца). Клинические симптомы заключаются в эпифоре, возможны слизисто-гнойные выделения и отек медиальной части угла глазной щели. Промывание через нижнюю слезную точку обычно не дает результата, а через верхнюю слезную точку — приводит к смещению компонента, вызвавшего обструкцию. Иногда после промывания инородные тела можно вытащить через слезную точку. Может потребоваться хирургическое расши-

рение слезной точки и/или канальцев. Хирургическое удаление петель канальцев выполняют после дакриоцисторинографии. После операции применяют местное лечение растворами антибиотиков/стероидов каждые 8 часов в течение 10 дней. Для профилактики зарастания отверстия в носослезный канал на 2–3 недели вводят толстую шовную нить или тонкую полиэтиленовую трубочку.

РАЗРЫВ СЛЕЗНЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Травма медиальной части угла глазной щели встречается редко, но обычно она приводит к разрыву слезных канальцев. Из-за кровотечения и отека трудно дифференцировать ткани. Канюлирование канала через слезную точку позволяет идентифицировать проксимальную часть канальцев. Найти дистальную часть канальца намного труднее, но это можно сделать путем промывания и канюлирования через другую слезную точку. В носослезный канал вводят толстую шовную нить или тонкую полиэтиленовую трубочку. Каналец можно зашить рассасывающимся шовным материалом 8–0. Затем разрыв вскрывают в два или более слоев, концы швов или трубочек пришивают к коже снаружи от ноздрей и около медиальной части угла глазной щели. Этот катетер оставляют на 2–3 недели. До удаления катетера проводят системное и местное лечение антибиотиками.

ДАКРИОЦИСТИТ

Воспаление слезного мешка встречается относительно редко. Клиническими симптомами являются эпифора, слизисто-гнойные выделения, конъюнктивит и опухание угла глазной щели под нижним веком. При пальпации могут быть болезненность и появление отделяемого из слезной точки. Возможно образование абсцессов со свищами, выходящими медиовентрально к нижнему веку. Клеточные остатки, инородные тела и отек слизистой оболочки приводят к обструкции всей дренажной системы носослезного канала. Для диагностики можно использовать дакриоцисторинографию. Обильное промывание под седативными препаратами или общим наркозом может вымыть пробку через слезную точку, свищ или носовую полость. До и после промывания рекомендуют взять материал для бактериального посева и теста на чувствительность к антибиотикам. Чаще всего выявляют *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *E. coli*. При улучшении симптомов после промывания на 2–3 недели устанавливают носослезный катетер. Показано местное и системное лечение антибиотиками. Выбор антибиотиков проводят по результатам теста на чувствительность к антибиотикам. При сильном отеке используют противовоспалительные препараты. После контроля инфекции и восстановления отверстия свищ застывает. Если клинические симптомы персистируют, показано повторное промывание. Если же пробку невозможно сдвинуть или она стала постоянной, то показана диагностическая операция носослезного мешка (дакриоцистостомия). Мешок промывают через отверстие в слезной кости.

ОБСТРУКЦИЯ НОСОСЛЕЗНОЙ СИСТЕМЫ

Инородные тела, воспаление, шрамы после травм и новообразования могут закрывать просвет носослезного канала. В этих случаях наблюдаются эпифора, слизисто-гнойные выделения из субконъюнктивальных мешков и носовой полости и конъюнктивит. Для диагностики и локали-

зации обструкции необходима дакриоцистинография. Также используют назальную эндоскопию. Инородный материал (воспалительные клетки и инородные тела) удаляют обильным промыванием, тем самым восстанавливая канал. Назначают антибиотики в виде глазных капель каждые 6 часов в течение 10 дней. Может потребоваться повторное промывание.

Травма лицевой поверхности черепа с переломами костей может привести к разрыву и шрамам носослезного канала со вторичной эпифорой. Для улучшения клинических симптомов требуется создание новых дренажных путей в носовой (конъюнктивориностомия) или ротовой полостях (конъюнктивобуккостомия).

Назальные и параназальные опухоли и остеомиелит носовых костей могут привести к искривлению, окклюзии или инвазии канала.

НЕПРАВИЛЬНЫЙ РОСТ РЕСНИЦ

Шерстный покров на поверхности морды (трихиаз) или ресницы, растущие из мейобиевых желез (дистихиаз/дистрихиаз), могут раздражать глаза трением о роговицу. Клиническими симптомами являются эпифора и легкий блефароспазм (рис. 1). Но не все наружные ресницы могут вызывать раздражение, поскольку могут и не касаться роговицы.

Лечение трихиаза заключается в укорочении волос или хирургическом удалении лицевых складок или кожного покрова с ресницами. Лечение дистихиаза состоит в разрушении фолликулов волос при помощи тепла или холода. Для этого используют электро-, крио- или термоэпиляцию (коагуляцию). Не нужно выдергивать волосы, потому что они вырастут вновь, по мере роста еще больше раздражая роговицу. После операции назначают глазные капли с антибиотиком каждые 8 часов на 7–10 дней. Также после криоэпиляции можно назначить компрессы со льдом для профилактики отека.

Эктопические ресницы и волосы, растущие из мейобиевых желез и проходящие через конъюнктиву век, вызы-

вают сильное раздражение, которое сопровождается линейными или овальными язвами роговицы. Для идентификации тонких волос нужно тщательное исследование под увеличением внутренней поверхности века, в основном верхних. Вокруг волос часто наблюдается поднятие конъюнктивы. В местах эктопических ресниц после окрашивания флюоресцином часто видны пятна красителя.

Лечение заключается в хирургическом удалении прямоугольного клиновидного участка конъюнктивы и мейобиевой железы, содержащей волос. После операции назначают глазные капли с антибиотиком каждые 8 часов в течение 7–10 дней.

ДРУГИЕ РАЗДРАЖАЮЩИЕ НАРУШЕНИЯ

Энтропион, язвы роговицы, передний увеит и глаукома — очень болезненные заболевания, которые также приводят к эпифоре. Их диагностика и лечение описаны в этой главе.

Литература

- Covitz D, Hunziker J, Koch SA: Conjunctivorhinostomy: A surgical method for the control of epiphora in the dog and cat. *J Am Vet Med Assoc* 171:251, 1977. *A report on the surgical technique of Conjunctivorhinostomy and the outcome of this method of therapy in 21 dogs.*
- Laing EJ, Spiess B, Binnington AG: Dacryocystotomy: A treatment for chronic dacryocystitis in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 24:223, 1988. *A description of the surgical technique of dacryocystotomy and a review of three dogs receiving this therapy.*
- Lavach JD, Severin GA, Roberts SM: Dacryocystitis in dogs: A review of twenty-two cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 20:463, 1984. *A retrospective study of dacryocystitis in dogs, describing diagnosis and therapy.*
- Peiffer RL, Nasisse MP, Cook CS, Harling DE: Surgery of the canine and feline orbit, adnexa and globe. Part 2: Congenital abnormalities of the eyelid and ciliary abnormalities. *Companion Animal Practice* 27, 1987. *The second part of a nine-part series of ophthalmic surgeries in dogs and cats focusing on eyelid abnormalities including medial canthus entropion.*
- Severin GA: Nasolacrimal duct catheterization in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 18:13, 1982. *A report on the technique of placing a nasolacrimal catheter in the dog.*

Поражения глаз при герпесвирусе-1 у кошек

МАРК П. НЭССИС

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Герпесвирус-1 кошек (ГВК-1) — самый распространенный вирусный патоген у домашних кошек. ГВК-1 является типичным альфа-вирусом, который реплицируется в эпителиальных тканях во время первичной инфекции, а затем пребывает в латентном состоянии в тройничном ганглии. После стресса латентный вирус реактивируется, распространяется вдоль сенсорных аксонов и вызывает обострение заболевания. Поскольку первичная инфекция почти всегда самокупирующаяся, то специальную терапию применяют только при обострившейся инфекции. В этой статье суммированы кли-

нические признаки инфекции ГВК-1 и приведены соответствующие правила лечения ее различных клинических проявлений.

ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИИ ГВК-1

Клинические симптомы

Первичная инфекция

Первичная инфекция в основном наблюдается у молодых кошек и новорожденных котят и характеризуется двусторонним конъюнктивитом и симптомами инфекции верхних дыхательных путей. По мере прогрессирования забо-

левание первоначальные серозные выделения становятся гнойными, а конъюнктивита — сильно гиперемизированной и отекающей. Несмотря на то, что во время первичной инфекции обычно не отмечают поражения роговицы, тщательное обследование после применения розового бенгальского красителя может выявить мелкие ветвистые нарушения эпителия (микродендрит). Все нарушения, обнаруженные во время первичной инфекции, являются результатом прямого вирусного цитолиза. Следствием атипично тяжелой инфекции может быть симблефарон.

Рецидивирующая инфекция

Клинические симптомы рецидива инфекции ГВК-1 могут быть совершенно разными. По контрасту с первичной инфекцией, заболевание дыхательных путей обычно отсутствует, а вовлечение глаз может быть одно- и двусторонним. Самым распространенным проявлением рецидива инфекции является хронический и/или рецидивирующий конъюнктивит. Наиболее яркими клиническими симптомами являются легкий блефароспазм и персистирующие выделения из субконъюнктивальных мешков. По неизвестным причинам хроническая инфекция ГВК-1 вызывает накопление темно-коричневого материала в углу глазной щели. ГВК-1 провоцирует две основные формы кератита: инфекция может затрагивать только эпителий или может вовлекать строму роговицы. Подобно заболеваниям конъюнктивы, эпителиальные нарушения являются результатом прямого вирусного цитолиза. Хотя дендрит считают патогномичным признаком инфекции ГВК-1, большинство случаев характеризуется случайной схемой изъязвления роговицы и поверхностной васкуляризации. Стромальный кератит обычно является следствием хронического или рецидивирующего эпителиального кератита. В противоположность эпителиальному кератиту воспаление стромы считается не прямым результатом вирусной инфекции, а $CD4^+$ Т-лимфоцитарной подготовкой иммунной реакции на вирусные белки.

Интересно, что при последних исследованиях с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) для кератэктомических образцов была выявлена позитивность на ДНК ГВК-1 у кошек с секвестром роговицы и эозинофильным кератитом. Это показало, что большинство этих заболеваний вызваны или связаны с инфекцией ГВК-1. Данные результаты следует учитывать при назначении лечения.

Лабораторные методы

Выделение вируса

Несмотря на то, что изоляция вируса долго считалась золотым стандартом диагностики вирусных заболеваний, проблемы с транспортировкой лабильных образцов, отправляемых на посев, сделали этот подход непрактичным. Более того, высокая чувствительность ПЦР сделала изоляцию вируса ненужной для диагностики.

Иммунофлюоресценция

Более 30 лет иммунофлюоресцентные анализы конъюнктивальных соскобов были самым распространенным методом диагностики инфекции ГВК-1. Несмотря на дешевизну и простоту, иммунофлюоресценция слабочувствительный метод. Поэтому в диагностике клинических пациентов его и заменила ПЦР.

Серология

При диагностике вирусных инфекций часто сравнивают титры нейтрализованных антител в парных образцах сыворотки. Поскольку клинически инфекция ГВК-1 чаще проявляется как обострившаяся, чем первичная, то титры к ГВК-1 во время выздоровления могут расти непредсказуемо. Более того, большинство взрослых кошек вакцинированы против ГВК-1, поэтому по результатам серологических анализов невозможно дифференцировать антитела, выработанные при естественной инфекции, от антител после вакцинации. Следовательно, серология имеет малое значение в диагностике этого инфекционного заболевания.

Полимеразная цепная реакция

Из-за высокой чувствительности, специфичности и быстрого получения результатов метод ПЦР вытеснил все другие виды анализов при диагностике инфекции ГВК-1. В случае ПЦР определяются скорее вирусные ДНК, чем вирусные белки. При диагностике ГВК-1 мы использовали ПЦР для определения коротких последовательностей (322 базовые пары) в вирусном гене тимидинкиназы. Это завершалось смешиванием клинических образцов с короткими (примерно 20 базовых пар) праймерами, которые были комплементарны каждому концу последовательности-мишени, эта реакция происходила при избытке дeoксинуклеотидов и ДНК-полимеразы. Затем образец циклически нагревали, что вызывало денатурацию ДНК-мишени и ее связывание с последовательностями праймеров, в результате происходило продуцирование новых копий ДНК. Таким образом, если в образце было больше одной копии ДНК ГВК-1, то теоретически можно было поставить диагноз.

При определении ДНК ГВК-1 с помощью ПЦР можно использовать любые клинические образцы. Чаще всего используют конъюнктивальные смывы и конъюнктивальные и соскобы с роговицы. Поскольку ГВК-1 в основном находят внутри эпителиальных клеток, то для образца нужно как можно большее их количество. Образцы немедленно заливают небольшим количеством стерильного физиологического раствора (1 мл), замораживают и во льду отправляют в лабораторию.

ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ ГВК-1

Противовирусная терапия

Противовирусные препараты местного действия

Исторически сложилось, что инфекцию глаз ГВК-1 лечат идоксуридином (Герплекс, *Allegran*), видарабином (Вира-А, *Parke-Davis*) или трифтортимидином (Вироптик, *Glaxo Wellcome*). Каждый из этих препаратов действует, как конкурирующий нуклеозидный аналог или ингибитор ДНК-полимеразы. *In vitro* Вироптик является самым эффективным из этих препаратов. Но, к сожалению, Вироптик дорогостоящий препарат, а кроме того он может вызывать раздражение конъюнктивы. Поэтому автор рекомендует вначале назначать Идоксуридин (по 1 капле 5 раз в день), а затем, если нет улучшений, через неделю переходить на Вироптик. Несмотря на то, что препарата Стоксил уже нет в продаже, в специализированных аптеках изготавливают 0,1%-ный офтальмологический раствор. Следует помнить, что противовирусные препараты

являются виростатическими, поэтому для достижения эффективности их нужно применять часто и регулярно.

Системные противовирусные препараты

Поскольку вирусы заставляют клетки хозяина продуцировать их ДНК и белки, очень трудно найти противовирусные препараты, которые будут нарушать вирусный синтез без повреждения функций клеток хозяина. Поэтому противовирусные препараты местного действия слишком токсичны для системного использования. Без сомнения самым важным прорывом в антигерпесвирусной фармакологии стала разработка ацикловира (Зовиракс, *Glaxo Wellcome*). Ацикловир является ациклическим нуклеотидом, который должен фосфорилироваться, чтобы проявить свои антивирусные свойства. Поскольку для фосфорилирования ацикловира нужен фермент тимидинкиназа, который продуцирует герпесвирус, то этот препарат оказывается нетоксичным для неинфицированных клеток. Поэтому ацикловир приобрел такое широкое применение для лечения герпесвирусной инфекции у людей. К сожалению, ГВК-1 менее чувствителен к ацикловиру, чем другие герпесвирусы. Более того, очень трудно создать нужную концентрацию этого препарата в крови, даже после введения больших доз. По этим причинам ацикловир обычно не используется для лечения кошек. Но несмотря на это, предпринимаются попытки лечения кошек ацикловиrom с использованием других терапевтических подходов. В качестве начальной дозировки автор рекомендует 30–40 мг/кг перорально 2 раза в день. Ацикловир продается в таблетках по 200 мг и в виде детской суспензии (40 мг/мл). Следует напомнить, что этот препарат не предназначен для кошек, а предыдущие исследования показали, что постоянно высокий уровень ацикловира в крови может вызывать угнетение костного мозга. Следовательно, лечение ацикловиrom можно применять только при неудачах других видов терапии и после информирования владельца о потенциальном риске такого лечения. Автор рекомендует лечебный курс продолжительностью 3 недели с еженедельным анализом крови для мониторинга уровня лейкоцитов.

Иммунотерапия

Интерферон

Многие ветеринарные врачи применяют человеческий рекомбинантный альфа-интерферон (Интрон А, *Schering Corporation*) для лечения инфекции глаз ГВК-1. Лечение интерфероном эффективно, только если оно начато до заражения вирусом, а исследования клинической эффективности интерферона в лечении герпесвирусных инфекций у людей дали спорные результаты. Тем не менее, из-за изменчивой природы хронической инфекции ГВК-1 постоянно предпринимаются попытки применения интерферона, поэтому некоторые офтальмологи рекомендуют применять раствор местного действия с концентрацией 103–104 единиц/мл 2–4 раза в день. В своем последнем исследовании мы обнаружили, что минимальная пероральная доза (25 единиц) альфа-интерферона способна частично минимизировать клинические симптомы инфекции ГВК-1, даже если ее назначали после заражения. Следует отметить, что наши рекомендации сугубо эмпирические и имеют малую научную основу. Интересно, что в культурах тканей в присутствии альфа-интерферона

нужная для подавления ГВК-1 концентрация ацикловира была снижена в 8 раз. Следовательно, есть смысл использовать эти препараты для лечения кошек, инфицированных ГВК-1.

Вакцинация

Обычно рекомендуют вакцинировать кошек модифицированной живой парентеральной вакциной к ГВК-1. Вакцинация не дает гуморальной иммунной реакции на ГВК-1 и снижает тяжесть заболевания при последующем заражении ГВК-1. Однако вакцинация не предотвращает инфекцию и приведение вируса в латентное состояние. Поскольку вирус взаимодействует с иммунной системой на уровне инфицированных слизистых поверхностей так, что это диктует тип развивающегося заболевания, поэтому стимуляция гуморального иммунитета — самый неэффективный метод борьбы с инфекцией ГВК-1. Действительно, самые высокие титры антител обычно находят у животных с сильно обострившейся инфекцией ГВК-1. Следовательно, вакцинация взрослой кошки с персистирующей или хронической инфекцией ГВК-1 — лишняя трата времени. Но местная вакцинация приносит большую пользу, поскольку модифицированная живая вакцина против ГВК-1 без сомнения будет стимулировать иммунную реакцию слизистых оболочек и местную продукцию антител. Причины процесса пока не ясны, но всегда отмечается явное улучшение в состоянии кошек с персистирующей или хронической инфекцией ГВК-1 после вакцинации модифицированной живой внутриназальной-внутриглазной вакциной.

Лечение лизином

Репликация ГВК-1 сильно зависит от аминокислоты аргинина. В культурах тканей высокая концентрация лизина конкурентно подавляет соединение аргинина внутри вируса, что приводит к подавлению вирусной репликации. Мы широко используем пищевые добавки лизина для подавления реактивации вируса и обострения инфекции ГВК-1. Последние рекомендации по дозировке составляют 250 мг в день в смеси с кормом. Стоимость лизина невысокая, его продают в капсулах по 500 мг как пищевую добавку. Несмотря на то что эффективность перорального назначения лизина еще не подтверждена, этот вид лечения влечет за собой малый риск для животного. Следует давать лизин по крайней мере 4 недели, а затем уже делать выводы о его эффективности.

Основные терапевтические рекомендации

Острый конъюнктивит

Поскольку в острой форме обычно проходят первичные инфекции ГВК-1, в этих случаях антивирусная терапия в основном не показана. Антибиотики обычно эффективны против другого распространенного конъюнктивального патогена кошек — *Chlamidia psittaci* (местно назначают антибиотики 3–4 раза в день). Автор предпочитает тетрациклиновую, эритромициновую и хлорамфениколовую глазные мази. Системные антибиотики не применяются, если нет сопутствующей инфекции дыхательных путей.

Хронический конъюнктивит

После подтверждения диагноза лабораторными анализами при хроническом и рецидивирующем конъюнктивите,

обусловленном инфекцией ГВК-1, антибиотики местного действия не показаны. Первым выбором автора в случае легкого, но персистирующего конъюнктивита является пищевая добавка лизина. Если после 4 недель применения не наступило улучшение либо состояние слишком тяжелое, то показано назначение противовирусных препаратов местного действия. Если и после этого нет улучшения, меняют различные противовирусные препараты и/или назначают ацикловир. В тяжелых случаях лечение ацикловиром комбинируют с интерфероном. Альтернативно можно вакцинировать животное модифицированной живой вакциной местного действия.

Эпителиальный кератит

Эпителиальный кератит является четким показанием для назначения местной противовирусной терапии. Как было сказано выше, сначала назначают раствор идоксуридина (5 раз в день). Если через неделю нет улучшения, животному назначают Вироптик. Если и после этого нет улучшений, применяют лечение для хронического конъюнктивита.

Стромальный кератит

Стромальный кератит является наиболее трудноизлечимым проявлением инфекции ГВК-1. Поскольку заболевание роговицы усиливается еще и из-за иммунной реакции на вирусные антигены, показаны некоторые виды противовоспалительной терапии. Но кортикостероиды подавляют клиренс вируса и могут усилить эпителиальную инфекцию, поэтому следует применять сопутствующую противовирусную терапию. Автор предпочитает комбинировать 0,2%-ную циклоспориновую мазь (Оптимун, *Schering Corporation*) 2 раза в день с 0,1%-ным раствором идоксуридина 3 раза в день. В тяжелых случаях могут потребоваться кортикостероиды (0,1%-ный раствор дексаметазона). Также показана параллельная терапия лизином, а при рецидивах назначают ацикловир и интерферон.

В противоположность хроническому конъюнктивиту при стромальном кератите стимуляция местной иммунной реакции к ГВК-1 через вакцинацию может повредить лечению. Поскольку клинические симптомы стромального кератита являются иммунной реакцией на вирусные антигены внутри роговичной стромы, то дополнительная местная сенсибилизация к антигенам ГВК-1 может обострить заболевание. Поэтому

не рекомендуется вакцинировать кошек с заболеваниями стромы.

Сделан вывод, что хронический стромальный кератит развивается из-за персистирования вирусных антигенов внутри роговицы, а не их клиренса. Это относится к так называемому статусу «иммунной привилегии» роговицы, который создается отсутствием кровеносных и лимфатических сосудов в строме и отсутствием кругооборота нормальных стромальных клеток. Для обхода этих уникальных свойств роговицы разработан ряд терапевтических стратегий. Для физического освобождения роговицы от этих антигенов проводят пластинчатую кератэктомию. Закрытие места кератэктомии конъюнктивальным лоскутом на ножке предотвращает рецидивы.

Литература

- Nasissе MP: Feline herpesvirus ocular disease. *Vet Clin North Am* 20:667, 1990. *A thorough review of the pathophysiology, clinical signs, and treatment of FHV-1 infection.*
- Nasissе MP, Dorman DC, Jamison KC, et al: Effects of valaciclovir in cats infected with feline herpesvirus 1. *Am J Vet Res* 58:1141, 1987. *A research study describing the potential toxic effects of acyclovir treatment in cats.*
- Nasissе MP, English RV, Tompkins MB, et al: Immunologic, histologic, and virologic features of herpesvirus-induced stromal keratitis in cats. *Am J Vet Res* 56:51, 1995. *An original research article describing the immune responses in chronic stromal infection.*
- Nasissе MP, Guy JS, Davidson MG, et al: In vitro susceptibility of feline herpesvirus-1 to vidarabine, idoxuridine, trifluridine, acyclovir and bromovinyldeoxyuridine. *Am J Vet Res* 50:158, 1989. *An experimental study describing the relative potencies of topical antiviral drugs.*
- Nasissе MP, Guy JS, Stevens JB, et al: Clinical laboratory findings in chronic conjunctivitis in cats: 91 cases (1983-1991). *J Am Vet Med Assoc* 203:834, 1993. *A retrospective study describing the relative value of laboratory testing procedures for determining the cause of chronic conjunctivitis in cats.*
- Nasissе MP, Weigler BJ: The diagnosis of ocular feline herpesvirus infection. *Vet Comp Ophthalmol* 7:44, 1997. *A review that discusses in detail the comparative value of diagnostic tests for FHV-1 infection.*
- Stiles J: Treatment of cats with ocular disease attributable to herpesvirus infection: 17 cases. *J Am Vet Med Assoc* 207:599, 1995. *A review of the clinical signs and treatment outcomes of 17 cats with presumed FHV-1 ocular infections.*
- Weigler BJ, Babineau CA, Sherry B, Nasissе MP: High sensitivity polymerase chain reaction assay for active and latent feline herpesvirus-1 infections in domestic cats. *Vet Rec* 140:335, 1997. *An original research study describing the sensitivity of PCR for the diagnosis of FHV-1 infection.*

Сухой кератоконъюнктивит

СЕСИЛ П. МУР

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Сухой кератоконъюнктивит (СКК) является распространенным заболеванием у собак, которое характеризуется выделениями из глаз, дискомфортом, покраснением и помутнением роговицы и может привести к слепоте. СКК является результатом, главным образом, дефицита жидкой составляющей слез, которая занимает 95% всего объема слезной жидкости и, следовательно, количественного дефицита. Дефицит других составляющих слез (муцина и липидов) приводит к качественному дефициту слез. У здоровых собак слезы секретируют слезные железы глазницы и третьего века, они состоят из воды, неорганических солей, белков, глюкозы, мочевины и поверхностно-активных полимеров, состоящих главным образом из гликопротеинов. Слезы служат для удовлетворения метаболических потребностей аваскулярной части роговицы, поставляя в эту ткань глюкозу, электролиты, кислород и воду. Также они удаляют продукты метаболизма, такие как углекислый газ и молочную кислоту. В основном слезы смазывают поверхность тканей и удаляют бактерии и клеточные остатки из роговицы и конъюнктивы. Прямое антибактериальное действие слез обусловлено антителами и лизоцимом, которые содержатся в слезной жидкости.

Дефицит слезной жидкости может привести к воспалению, метаплазии и некрозу поверхностных клеток. Он также приводит к гипертонусу и дегидратации конъюнктивы и роговицы, гипоксии роговичного эпителия и субэпителиальной роговичной стромы, повышенной чувствительности к инфекциям, раздражению роговицы трущимися веками и аккумуляции потенциально токсичных тканевых метаболитов, таких как молочная кислота, отшелушенные клетки, денатурированная слизь и другие микрочастицы.

ЭТИОЛОГИЯ

Отсутствие или нехватка смазывающего секрета может быть результатом единичного патологического процесса или комбинации заболеваний, поражающих железы орбиты и третьего века. Известными причинами аденита слезных желез у собак являются вирус чумы собак и бактериальный блефароконъюнктивит как результат хронической стафилококковой инфекции. Несмотря на то, что СКК редко встречается у кошек, герпесвирусная инфекция также может привести к СКК. Врожденная ацинарная гипоплазия считается наследственным заболеванием у некоторых пород собак, например йоркширских терьеров. Лекарственный СКК может наблюдаться у собак после системного назначения сульфаниламидов или атропина местного применения. Известно, что анестезиологические вещества снижают производство слез, но обычно это временное явление. Важной ятрогенной причиной является удаление третьего века. Другими возможными причинами СКК у собак являются нескорректированное выпадение железы третьего века, травмы и воспаления

глазницы, отсутствие парасимпатической иннервации слезных желез (ЧН VII) или сенсорной иннервации глазной поверхности (ЧН V). Пониженное производство слезной жидкости может наблюдаться при некоторых системных обменных заболеваниях, таких как гипотиреоз, сахарный диабет и болезнь Кушинга.

Несмотря на обширный список причин СКК, в большинстве случаев причина так и остается невыясненной. Гистологические исследования тканей слезных желез у собак с идиопатическим СКК выявили различную степень инфильтратов мононуклеарных клеток (лимфоцитов-плазматиков) и ацинарную атрофию, что позволило предположить иммунную основу этого заболевания. К иммунообусловленному СКК относится большое количество клинических случаев. Несмотря на частую связь СКК с системными аутоиммунными состояниями, чаще всего СКК проявляется как иммунообусловленное нарушение, свойственное определенным видам тканей. Высокая заболеваемость иммунообусловленным СКК среди вест хайленд уайт терьеров, цвергшнауцеров и американских кокер спаниелей позволила предположить генетическую предрасположенность к нему у этих пород.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Вначале наблюдаются гиперемия и воспаление глаз с перемежающимися слизистыми и слизисто-гнойными истечениями. Поскольку на ранних стадиях симптомы неспецифичны, СКК часто путают с раздражением или бактериальным конъюнктивитом. Когда СКК становится подострым или хроническим, поверхность глаза тускнеет, конъюнктива становится крайне гиперемизированной и появляются обильные слизисто-гнойные выделения. По мере прогрессирования СКК развивается кератит, который характеризуется васкуляризацией и пигментацией роговицы с возможным изъязвлением. Одновременно с накоплением экссудата вдоль век наблюдаются блефарит и дерматит периорбитальной области. По мере прогрессирования заболевания усиливается дискомфорт, и больной глаз частично или полностью закрывается.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика СКК основана на присутствии типичных клинических симптомов, положительных результатах окрашивания глаза и результатах слезных тестов. Розовый бенгальский краситель выявляет нежизнеспособные клетки и мелкие эпителиальные дефекты на поверхности роговицы и конъюнктивы. Окрашивание флюоресцином используют для определения сопутствующего изъязвления роговицы, а также для оценки нарушения слезной секреции и равномерности покрытия роговицы слезами. Время покрытия роговицы слезами в норме составляет 30 секунд или более. Слезный тест Ширмера (СТШ) остается стандартом количественной оценки слезной продукции. Для любой собаки с гиперемизированными и воспаленными глазами, истечениями из субконъюнктиваль-

ных мешков и/или заболеванием роговицы следует провести СТШ. СТШ осуществляют или под местной анестезией (СТШ 1) или без нее (СТШ 2). Тестирование без анестезии определяет способность глаза продуцировать рефлекторные слезы, его используют намного чаще. Результаты СТШ 2 интерпретируют следующим образом: не менее 15 мм/мин — производство слез в норме, 11–14 мм/мин — ранний или субклинический СКК, 6–10 мм/мин — средний или легкий СКК, менее 5 мм/мин — тяжелый СКК. Для точной оценки используют несколько тестовых полосок. Повторное проведение СТШ предназначено для нервных собак, испытывающих стресс при обследовании, и для собак, проходящих курс медикаментозного лечения язвенного заболевания роговицы, потому что оба этих фактора (симпатическая стимуляция или местное лечение, особенно атропином) могут снизить производство слезной жидкости.

В обследование животных с СКК должна входить оценка возможных системных заболеваний, функций век и мигательного рефлекса, а в некоторых случаях — культивирование и цитология образцов. Вторичный бактериальный конъюнктивит часто встречается при СКК, могут развиваться резистентные микроорганизмы, если предшествующее лечение включало различные антибиотики.

ЛЕЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия является главным методом лечения СКК, будут ли это специфические терапевтические режимы, приспособленные к конкретным пациентам, или же они будут обусловлены возможностями клиента. В зависимости от тяжести СКК лечение состоит из следующих пунктов или их комбинации: (1) стимуляции слез, (2) замены слез, (3) антибиотиков местного действия, (4) муцинолитической терапии и (5) применения противовоспалительных препаратов.

Препараты, стимулирующие слезоотделение

Слезостимуляторы, или препараты, усиливающие производство слез, включают две категории препаратов.

Холинергические препараты

Поскольку слезные железы иннервируются парасимпатическими нервами, для стимуляции слезотечения обычно назначают холинергические препараты. Как стимулятор слезотечения можно назначать офтальмологический раствор пилокарпина местно или перорально. Пероральное назначение заключается в добавлении в пищу 1–2%-ного офтальмологического раствора пилокарпина на 10 кг веса тела 2 раза в день. Дозировку постепенно повышают, добавляя по одной капле на каждый прием, пока не начнут развиваться симптомы системной реакции — слюнотечение, брадикардия, рвота или диарея. С другой стороны, раствор пилокарпина местного применения можно закапывать прямо в глаза. Применяют раствор с концентрацией 0,125% или 0,25%, для этого 1 мл 2%-ного раствора разводят в 15 мл искусственных слез (0,125%) или 2 мл 2%-ного раствора разводят в 14 мл искусственных слез (0,25%). Глазные капли пилокарпина могут вызывать гипер-

мию конъюнктивы и миоз, а иногда — сильное раздражение. В этих случаях препарат отменяют. Путь введения пилокарпина определяют по индивидуальной переносимости этого препарата. Результаты последнего исследования местного применения пилокарпина для собак показали, что он мало увеличил производство слезной жидкости, что поставило под сомнение эффективность этого препарата.

Иммуномодуляция

Хорошо исследована способность иммуносупрессивного препарата циклоспорина А (CsA) стимулировать производство слезной жидкости у собак. Несмотря на то, что специфические механизмы действия CsA на слезную продукцию еще до конца не выяснены, иммуномодулирующее и слезостимулирующее действие препарата всегда вызывало сильную реакцию у больных собак. Важным действием CsA является подавление Т-лимфоцитов-хелперов. При лабораторных исследованиях животных с заболеванием слезных желез было доказано, что соотношение Т-супрессоров и Т-хелперов играет важную роль в регуляции работы слезных желез. Несмотря на доминирование Т-супрессоров у здоровых животных, при иммунообусловленном СКК доминируют Т-хелперы. Следовательно, подавление Т-хелперов позволяет Т-супрессорам установить нормальное функционирование слезных желез.

Из-за возможно иммунообусловленного патогенеза СКК во многих случаях и явного усиления производства слез после местного применения CsA этот препарат стал основным терапевтическим средством в лечении СКК у собак. Для офтальмологического использования продаваемого раствора CsA из 10%-ного раствора CsA готовят 1–2%-ный масляный раствор (разводят растительным маслом, оливковым или кукурузным). Одновременно назначают 0,2%-ную мазь (Оптиммун, Schering-Plough). Наполнитель, который используют для готового продукта, повышает биологическую активность препарата, следовательно, он может быть эффективным и в меньших концентрациях.

Для стимуляции производства слезной жидкости CsA местного применения рекомендуют закапывать вначале каждые 12 часов, а в тяжелых случаях — каждые 8 часов. Для явного повышения слезной продукции нужно несколько недель непрерывного лечения. С другой стороны, если при интервалах между применением 12 часов результаты СТШ составляют 10 мм/мин после 3 недель лечения, то интервалы между применением сокращают до 8 часов. Для более точной оценки действия CsA на производство слез СТШ следует проводить через 3 часа после местного применения препарата. Если после 2-разового применения препарата производство слез начало возвращаться к нормальному физиологическому уровню (15 мм/мин), то CsA используют как поддерживающую терапию и закапывают 1 раз в день.

У собак с результатами СТШ 0–1 мм/мин шанс на повышение слезной продукции после местного применения CsA составляет только 50%, а у собак с СТШ, равным 2 мм/мин до лечения, шансы увеличиваются до 80%. У многих собак наступает клиническое улучшение даже без увеличения слезной продукции, даже если у них результаты СТШ были менее 2 мм/мин.

Заменители слез

Заменители слез содержат ингредиенты или комбинации ингредиентов, которые возмещают дефицит одного или более из трех основных составляющих слез – воды, муцина и липидов. Большинство продаваемых офтальмологических растворов и мазей можно использовать как заменители слез (см. таблицу 1). Выбор препарата зависит от его доступности, стоимости, предпочтения клинициста, платежеспособности клиента и способности последнего его использовать. Водные заменители слез обычно назначают от 4 до 6 раз в день, в основном параллельно с другими препаратами местного применения.

Метилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза являются полусинтетическими целлюлозными коллоидами, которые растворяются в воде и обладают вязкостью и инертностью. Поскольку производные целлюлозы не раздражают глаза и совместимы с большинством лекарств, они широко используются как водные заменители слез и как водяные растворители других офтальмологических препаратов. Эти препараты немного замедляют заживление ран на роговице. В целях лечения людей с СКК были разработаны специальные приспособления для введения растворов искусственных слез, содержащих 5 г гидроксипропил метилцеллюлозы. Эти палочкообразные пипетки позволяют продлить вязкость искусственных слез до 6–12 часов, но для собак они широко не применяются, потому что владельцы предпочитают традиционные офтальмологические средства. Новая глазная смазка (АкваСайт, *Ciba*) состоит из вязких капель, находящихся в закрытой капсуле, которая является резервуаром для длительного распределения этих слез. Данный продукт используется для собак.

Поливиниловый спирт (ПВС) является синтетической гидрофильной смолой и менее вязок, чем метилцеллюлоза, но хорошо прилипает к роговице. Обычно его используют в виде 1,4%-ного раствора в большом количестве различных видов искусственных слез. Поскольку люди лучше переносят невязкие полимеры, то на основе ПВС разработано множество продуктов. Один из них (ТипоТирс, *Ciba*) состоит из гипотонической жидкости и заменяет гипертонический слезный раствор для пациентов с СКК. Новые искусственные слезы (Бион Тирс, *Alcon*) разработаны на основе электролитов, что полезно для поверхности глаз больных СКК.

Линейные полимеры, декстран и поливинилпирролидон (повидон) обладают муциномиметическими свойствами. Полимеры часто соединяют с буферными растворами целлюлозных эфиров, эти составы служат сразу двум целям – восполнению дефицита воды и муцина в окологлазной слезной пленке. Среди заменителей слез, служащих для смазки и гидратации, растворы полимеров остаются в глазу дольше всех других заменителей слез без этих полимеров.

Вязко-эластичные вещества – гиалуронат натрия, хондроитин сульфат и концентрированный раствор метилцеллюлозы – также обладают муциномиметическими свойствами. Гиалуронат натрия является натуральным гликозаминогликаном с большим молекулярным весом, он обладает отличными вязко-эластичными и смазывающими свойствами. Для увеличения вязкости, продолжительности действия и усиления смазки сухих глаз гиалуронат натрия для ветеринарного использования

разводят искусственными слезами до концентрации 0,04% (0,2 мл 1%-ного раствора гиалуроната натрия (Геалон, *Pharmacia*), добавляют в 5 мл заменителя слез. Эта смесь искусственных слез и вязко-эластичного вещества предназначена для топического лечения пациентов с СКК, вначале ее закапывают каждые 4 часа, затем частоту приемов сокращают до 2–4 раз в день. В клинических исследованиях отмечали, что состояние пораженных глаз значительно улучшалось, но оно не сопровождалось ростом показаний СТШ. В Канаде выпускают заменители слез с производными гиалуроната (Гилашид, *I-med*) в виде раствора глазных капель с концентрацией 0,15% и 0,4%. Отдельные отчеты сообщали о пользе этих препаратов для собак с низкими или персистирующе низкими показателями СТШ.

Хондроитин сульфат является гликозаминогликановым полимером, состоящим из дисахаридных единиц, но он не обладает такой вязкостью, как гиалуронат натрия. Вязкие растворы метилцеллюлозы (гидроксипропилметилцеллюлоза) с концентрацией 1–2% дешевле гиалуроната натрия и хондроитина сульфата. Один препарат недавно появился в продаже (Целлувиск, *Allergan*). В Европе уже много лет используют глазной гель, подобные же продукты разрабатывают в США.

Ланолин, вазелин и минеральное масло широко используются как основа для офтальмологических смазывающих мазей. Эти ингредиенты берут на себя функции натуральных липидов, вырабатываемых мейбомиевыми железами, – предотвращение испарения и сохранение слез. Поскольку мази могут нарушать зрение у людей, их применяют на время сна и как дополнение к другим искусственным слезам, используемым в течение дня. Поскольку действие смазки продолжается дольше, чем временное нарушение зрения, эти мази широко используют в ветеринарной практике. Офтальмологические мази, содержащие один или два этих компонента, используют для смазки и защиты глаз в ситуациях, когда обнажение роговицы является проблемой, например, при хирургических операциях и анестезии, при парезе и опухании век. Как растворители ланолин, вазелин и минеральное масло продлевают контакт кортикостероидов и антибиотиков с роговицей и конъюнктивой. Мазевая основа может использоваться для продолжительного высвобождения и распределения липофильных агентов, таких как циклоспорин.

Мази с антибиотиками могут действовать и как смазка, и как антибактериальные препараты. При СКК у собак часто прописывают тройные антибактериальные мази 2–3 раза в день. Офтальмологические мази остаются в глазу дольше, чем капли, но многие пациенты их плохо переносят.

Антибактериальные препараты

Антибиотики широкого спектра действия, такие как тройная антибактериальная мазь и раствор, широко используются для контроля вторичной бактериальной инфекции, которая часто наблюдается при нарушении правильного очищения глаз. Частота применения – обычно 3–4 раза в день вначале, затем после уменьшения слизисто-гнойных выделений снижают до 2 раз в день и отменяют после исчезновения симптомов инфекции. В случае персистирования слизисто-гнойных выделений нуж-

Таблица 1. Заменители слезной жидкости*

Продукт	Вязкие вещества/концентрация	Консерванты	Фирма-производитель
Растворы поливинилового спирта			
Akwa Tears	PVA 1,4%	BAC, EDTA	Akorn
Artificial Tears	PVA 1,4%	BAC, EDTA	Generic
Dry Eyes	PVA 1,4%	BAC, EDTA	Bausch & Lomb
Liquifilm Forte	PVA 3%	Тимеросал, EDTA	Allergan
Liquifilm Tears PVA 1,4%	PVA 1,40%	Хлорбутанол	Allergan
Ocutears PF	PVA 0,10%	Отсутствуют	Ocumed
Растворы на основе целлюлозы			
Cellufresh	CMC 0,50%	Отсутствуют	Allegran
Celluvisk	CMC 1%	Отсутствуют	Allegran
Comfort Tears	HEC	BAC, EDTA Barnes-Hinds	
Isopto Alkaline	HPMC 1%	BAC, EDTA	Alcon
Isopto Tears Plain	HPMC 0,50%	BAC, EDTA	Alcon
Murocel	MC 1%	Метилпарабен, пропилпарабен	Bausch & Lomb
Refresh Plus	CMC 0,50%	Отсутствуют	Allegran
TearGard	HPMC 0,5%	Сорбиновая кислота, EDTA	Med Tech
Tearisol	HPMC 0,50%	BAC, EDTA	Iolab
Смеси полимеров			
Adsorbotear	HEC 0,40%, Повидон 1,67%, Адсорбобейз	Thimerosal, EDTA	Alcon
AquaSite	PEG-400 0,20%, DEX 0,10%	EDTA	Ciba
Bion Tears	DEX 0,1%, HPMC 0,30%	Отсутствуют	Alcon
HypoTears	PVA 1%, HEC, DEX	BAC, EDTA	Iolab
Lacril	HPMC 0,50%, GEL 0,01%, PSB	Chlorobutanol	Allergan
Lubrifair Solution	DEX-70, HPMC	BAC, EDTA	Bausch & Lomb
LubriTears	HPMC 0,5%, DEX 0,1%	BAC, EDTA	Bausch & Lomb
Murine Eye Lubricant	PVA 1,4%, Повидон 0,6%	BAC, EDTA	Ross
Moisture Drops	HPMC 0,5%, DEX 0,1%, Повидон 0,1%, Глицерин 0,2%	BAC, EDTA	Bausch & Lomb
Nature's Tears	HPMC 0,4%, DEX	BAC, EDTA	Rugby
Refresh	PVA 1,4%, Повидон 0,6%	Отсутствуют	Allegran
Tears Naturale	HPMC 0,3%, DEX 0,1%	BAC, EDTA	Alcon
Tears Naturale II	HPMC 0,3%, DEX-70 0,1%	POLYQUAD, EDTA	Alcon
Tears Naturale Free	HPMC 0,3%, DEX 0,1%	Отсутствуют	Alcon
Tears Plus	PVA 1,4%, Повидон 0,6%	Chlorambutanol	Allegran
Вязко-эластичные продукты			
Hylashield	Гиалан 0,15%	Отсутствуют	I-Med
Hylashield Nite	Гиалан 0,4%	Отсутствуют	I-Med
Глицериновые продукты			
Dry Eye Therapy	Глицерин 0,3%	Отсутствуют	Bausch & Lomb
Eye-Lube-A	Глицерин 0,25%	BAC, EDTA	Optoptics
Мази			
Akwa Tears Ointment	Белый вазелин, МО	Отсутствуют	Akorn
Dry Eyes	Белый вазелин, МО	Отсутствуют	Bausch & Lomb
Duolube	Белый вазелин 80%, МО 20%	Отсутствуют	Bausch & Lomb
DuraTears Naturale	Белый вазелин, ланолин, МО	Отсутствуют	Alcon
Hypo Tears	Белый вазелин 85%, ланолин, МО 15%	Отсутствуют	Iolab
Lacri-Lube	Белый вазелин 55%, ланолин, МО 41,5%	Chlorambutanol	Allegran
Lacri-Lube NP	Белый вазелин 55%, ланолин, МО 41,5%	Отсутствуют	Allegran
Lacri-LubeS.O.P.	Белый вазелин 55%, МО 41,5%, неионные производные ланолина	Chlorambutanol	Allegran
Lipo-Tears	Белый вазелин, МО	Отсутствуют	Coopervision
LubriTears	Белый вазелин, ланолин, МО	Отсутствуют	Chlorambutanol Bausch & Lomb
Ocutube	Белый вазелин	Methylparaben	Ocumed
Paralube	Белый вазелин, ланолин 2%, МО	Отсутствуют	Fougera
Refresh PM	Белый вазелин 56,8%, ланолин, МО 41,5%	Отсутствуют	Allegran

BAC – бензалкония хлорид, CMC – карбоксиметилцеллюлоза, DEX – декстран, EDTA – этилендиаминтетрауксусная кислота, GEL – желатин, HEC – гидроксипропилцеллюлоза, HPMC – гидроксипропилметилцеллюлоза, MC – метилцеллюлоза, МО – минеральное масло, PEG – полиэтиленгликоль, POLYQUAD – поликватерний-1, PSB – полисорбат-80, PVA – поливиниловый спирт.

*Процентный состав предоставлен производителями.

но провести культивирование и тест на чувствительность к антибиотикам.

Муцинолитики/антиколлагеназные препараты

Надлежащая гигиена глаз, которая заключается в их частом очищении, существенно снижает аккумуляцию разложившихся ферментов, которые могут вызвать воспаление и изъязвление глаз. 5–10%-ный раствор

ацетилцистеина применяют местно 2–4 раза в день для облегчения оттока экссудата и слизистых остатков, обычных при СКК. Также антиколлагеназные свойства ацетилцистеина служат для предотвращения разрушения ферментов в поверхностных тканях и полезны при лечении язв роговицы. Ацетилцистеин является составляющей частью смешанного раствора для лечения СКК, например, раствор Северина содержит ис-

кусственные слезы, пилокарпин, антибиотик и ацетилцистеин.

Противовоспалительная терапия

Противовоспалительное лечение может быть составной частью любого медикаментозного лечения для улучшения клинических симптомов СКК. Топические кортикостероиды часто назначают для минимизации конъюнктивита, дискомфорта и снижения помутнения роговицы, вызванной хроническим кератитом. Тройная антибактериальная мазь в комбинации с гидрокортизоном будет полезна для многих пациентов с СКК. Но при назначении топических кортикостероидов нужно проявлять осторожность, потому что их применение может осложнить заживление язв роговицы и, следовательно, они противопоказаны при задержке флюоресцина на поверхности глаза. Постоянное топическое применение кортикостероидов может вызвать местную иммуносупрессию и предрасположить глаза к вторичной инфекции.

Помимо явного слезостимулирующего действия CsA местного действия обладает хорошими противовоспалительными свойствами и может снижать васкуляризацию роговицы. Циклоспорин безопасен при язвах роговицы и не изменяет нормальную флору поверхности глаз. Его также применяют для уменьшения пигментации роговицы у животных с хроническим пигментарным кератитом, вызванным СКК.

Дополнительные замечания

В случаях острого СКК может наблюдаться изъязвление роговицы, тогда требуется агрессивное медикаментозное и/или хирургическое лечение. Поскольку оппортунистические инфекции могут вызывать быстрое разрушение изъязвленной роговицы, то показано культивирование пробы, взятой с краев язв, и определение чувствительности к антибиотикам. Если язвы роговицы являются следствием СКК, местное применение атропина противопоказано, потому что атропин будет усиливать иссушение поверхности глаз. В случае глубокого изъязвления роговицы и образования десцеметоцеле показана хирургическая реконструкция, которая заключается в пересадке конъюнктивы для стабилизации роговицы и стимуляции фиброваскулярного восстановления изъязвленных участков роговицы.

Хирургическое лечение

Хирургическими процедурами, которые применяют при лечении отдельных случаев СКК, являются транспозиция околоушного протока (слюна становится заменителем слез) и постоянная частичная тарсорафия (уменьшение обнажения поверхности глаза и увеличение мигания). Для людей применяют окклюзию слезной точки как слезосохраняющую процедуру, потому что в этом случае блокируется дренирование слез. Перемещение железы третьего века (или удаление) используют как превентивную процедуру для собак с СКК.

Транспозиция околоушного протока

Поскольку слюна может служить заменителем слез, операцию по транспозиции околоушного протока (ТОП) выполняют для снятия симптомов у пациентов с СКК, не поддающихся медикаментозному лечению. Операцию

проводят через 8 недель отсутствия реакции на медикаментозную терапию. Если отмечена даже минимальная реакция на медикаменты, лечение продолжают еще 4 недели перед направлением на ТОП. У собак с СКК редко встречается сопутствующая ксеростомия, которая является противопоказанием для ТОП. Для тестирования потока слюны в околоушном протоке используют горькое вещество, например, 1 каплю офтальмологического раствора атропина на язык, а затем наблюдают за потоком слюны. Читатель может подробно узнать о процедуре ТОП из других источников.

После проведения ТОП ежедневную порцию корма разделяют на несколько приемов, чтобы стимулировать работу околоушной секреции. Владелец следует поставить в известность, что поскольку слюнная и слезная жидкости отличаются по составу, то на поверхности глаза может формироваться минеральный осадок. Избыточная секреция слюнной жидкости может привести к увлажнению шерстного покрова в области морды и изменению его цвета, что особенно заметно у собак со светлой шерстью. Для контроля минеральных отложений можно местно применять желатиновый раствор с 1-2% EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты) в искусственных слезах, его закапывают 1-3 раза в день. Продолжительное местное применение циклоспорина позволяет уменьшить раздражение глаза грубыми минеральными отложениями. Возможно, что здесь играют роль его смазывающие и противовоспалительные свойства.

Частичная тарсорафия

Частичную постоянную тарсорафию выполняют для животных брахицефальных пород с СКК, она позволяет улучшить защиту роговицы и сохранять имеющиеся слезы. Хотя выполнять латеральную кантопластику немного легче, медиальная кантопластика дает дополнительную защиту от назального трихиаза, волос на лицевых складках и энтропиона медиальной части угла глазной щели. При проведении медиальной кантопластики нужно проявить осторожность и не задеть слезные каналы.

Коррекция железы третьего века при ее пролапсе

Удаление железы третьего века при ее пролапсе или отсутствие какого-либо лечения при хроническом пролапсе предрасполагает к развитию СКК. Коррекция пролапса железы третьего века путем обычно предотвращает развитие СКК. Описано множество методов коррекции расположения железы третьего века, которые можно найти в других источниках (*Moore and Constantinescu, 1997*).

Литература

- Bounous DI, Carmichael KP, Kaswan RL, et al: Effects of ophthalmic cyclosporine on lacrimal gland pathology and function in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Vet Comp Ophthalmol* 5:5, 1995.
- Increased tear values and regeneration of atrophied lacrimal glands were noted in KCS-affected dogs treated with topical cyclosporine.*
- Fullard RJ, Kaswan RL: Effect of cyclosporine on tear protein profiles of dogs with KCS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1693, 1994.
- Topical cyclosporine returned tear profile to normal in KCS-affected dogs.*
- Fullard RJ, Kaswan RL, Keller DA, et al: Comparison of vehicles used in topical cyclosporine treatment of canine KCS. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 36:S994, 1995.
- A topical 0.2% cyclosporine emulsion decreased inflammation and increased tear production in dogs with KCS.*

- Gelatt KN, Peiffer RL, Erickson JL, et al: Evaluation of tear function in the dog using a modification of the Schirmer tear test. *J Am Vet Med Assoc* 166:368, 1975. *Normal canine tear values and effects of lacrimal gland removal and systemic atropine administration on tear production are reported.*
- Gilbard JP, Rossi SR: An electrolyte-based solution that increases corneal glycogen and conjunctival goblet-cell density in a rabbit model for keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 99:600, 1992. *An electrolyte-based solution reduced tear osmolarity and increased corneal glycogen and conjunctival goblet cells when applied topically in a rabbit model of KCS.*
- Kaswan RL, Martin CL, Chapman WL: Keratoconjunctivitis sicca: Histo-pathologic study of nictitating membrane and lacrimal glands from 28 dogs. *Am J Vet Res* 45:112, 1984. *Histologic examination of lacrimal tissue from 28 dogs diagnosed with KCS.*
- Kaswan RL, Martin CL, Dawe DL: Keratoconjunctivitis sicca: Immuno-logical evaluation of 62 canine cases. *Am J Vet Res* 46:376, 1985. *Report indicating that canine KCS is an immunologic disorder targeting lacrimal tissue.*
- Kaswan RL, Salisbury MA: A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca. Treatment with ophthalmic cyclosporine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:583, 1990. *A review of canine KCS, its causes, and treatments.*
- Moore CP: Qualitative tear film disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:583, 1990. *A review of mucin- and lipid-deficient canine tear deficiencies.*
- Moore CP: Diseases and surgery of the lacrimal secretory system. In: Gelatt KN, ed: *Veterinary Ophthalmology*, 3rd ed. Media, PA: Williams & Wilkins (in press). *A general review of KCS in the latest edition of this comprehensive text.*
- Moore CP, Constantinescu GM: Surgery of the adnexa. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27:1011, 1997. *Review of surgical procedures of the ocular adnexa including repair of third eyelid gland prolapse.*
- Moore CP, Wilsman NJ, Nordheim EV, et al: Density and distribution of canine conjunctival goblet cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:1925, 1987. *A histologic description of goblet cell location within normal canine conjunctiva.*
- Morgan RV, Abrams KL: Topical administration of cyclosporine for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199:1043, 1991. *A study evaluating cyclosporine's ability to increase tear production in canine KCS.*
- Morgan RV, Duddy JM, McClug K: Prolapse of the gland of the third eyelid in dogs: A retrospective study of 89 cases (1980-1990). *J Am Anim Hosp Assoc* 29:56, 1993. *Retrospective study evaluating outcomes of different surgical techniques versus no surgery for third eyelid gland prolapse.*
- Olivero DK, Davidson MG, English RV, et al: Clinical evaluation of 1% cyclosporine for topical treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 199:1039, 1991. *Topical 1% cyclosporine is reported to be effective in increasing tear production in dogs with KCS.*
- Rubin LF, Aguirre G: Clinical use of pilocarpine for keratoconjunctivitis sicca in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* f51:313, 1967. *Oral pilocarpine stimulated tear production in 6 dogs and 1 cat affected with KCS, with salivation noted as a frequent side effect.*
- Salisbury MR, Kaswan RL, Brown J: Microorganisms isolated from the corneal surface before and during topical cyclosporine treatment in dogs with keratoconjunctivitis sicca. *Am J Vet Res* 56:880, 1995. *A 12-month study of corneal cultures taken before and during 2% cyclosporine therapy for KCS in dogs indicating no significant effect on ocular surface microflora.*
- Salisbury MA, Kaswan RL, Ward DA, et al: Topical application of cyclosporine in the management of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 26:269, 1990. *An early report on topical 2% cyclosporine treatment for idiopathic canine KCS.*
- Schadler HJ: An alternative treatment for keratoconjunctivitis sicca. *Vet Med* 71:1145, 1987. *Topical sodium hyaluronate solution relieved signs of KCS in dogs and cats.*
- Severin GA: Keratoconjunctivitis sicca. In: Severin's *Veterinary Ophthalmology Notes*, 3rd ed. Ft. Collins, CO: Veterinary Ophthalmology Notes, 1996, p 230-233. *Discussion of formulation and use of Severin's KCS solution.*
- Smith EM, Buyukmihci NC, Farver TB: Effect of topical pilocarpine treatment on tear production in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 205:1286, 1994. *Topical application of 0,25, 1,0 or 2,0% pilocarpine had little effect on tear production in normal dogs.*
- Wyman M, Gilger B, Mueller P, et al: Clinical evaluation of a new Schirmer tear test in the dog. *Vet Comp Ophthalmol* 5:211, 1995. *Schirmer test strips with a millimeter scale and dye impregnation for ease of reading were compared with standard STTs in normal dogs.*

Заболевания роговицы, протекающие без изъязвления

Виктория Л. ГРЕВАН

Этиология неязвенного поражения роговицы многообразна. В нормальном состоянии роговица прозрачна благодаря своему некератинизированному эпителию, четкой организации тонких коллагеновых волокон, пульсированию эпителия и отсутствию кровеносных сосудов и пигмента. Патологическими реакциями роговицы могут быть различные комбинации отеков, васкуляризация, пигментация, аккумуляция клеточных и метаболических (липидов и минеральных веществ) инфильтратов, фиброз и изъязвление. Эти изменения могут приводить к помутнению роговицы и нарушению зрения.

Основными заболеваниями, протекающими без изъязвления роговицы, являются сухой кератоконъюнктивит (см. одноименную статью ранее), хронический поверхностный кератит, пигментарный кератит, дистрофия роговицы, дегенерация роговицы, липидная кератопатия, нодулярный гранулематозный эписклерокератит, секвестр роговицы, эозинофильный кератит и стромальный кератит, вызванный герпесвирусной инфекцией. Сухой кератоконъюнктивит и герпесвирусный стромальный кератит уже описаны в соответствующих статьях.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПОВЕРХНОСТНЫЙ КЕРАТИТ (ПАННУС)

Хронический поверхностный кератит (ХПК), или *паннус*, является двусторонним, прогрессирующим, нарушающим зрение в основном неязвенным воспалительным заболеванием, которое обычно начинается в латеральной и вентро-латеральной части роговицы. Третье веко также может быть поражено, как одновременно, так и отдельно (атипичный паннус). ХПК характеризуется васкуляризацией поверхности роговицы, пигментацией и инфильтрацией лимфоцитами и плазматическими клетками. При отсутствии лечения из-за сплошной пигментации может наступить постоянная слепота. Чаще всего ХПК встречается у немецких овчарок, но могут быть поражены собаки любой породы. Повышенная заболеваемость была зафиксирована у бельгийских тервюренгов, бордер колли, грейхаундов, сибирских хасок и австралийских овчарок. Чаще всего собаки заболевают в среднем возрасте. Хотя точная этиология неизвестна, предполагают иммунообусловленный механизм заболевания, а ультрафиолетовое излучение также может играть роль в патогенезе ХПК. Продолжительное облучение ультрафиолетовыми лучами повышает заболеваемость и тяжесть паннуса.

Предварительный диагноз ХПК ставят на основании клинических симптомов. Но вначале нужно исключить постоянное раздражение (при сухом кератоконъюнктивите, энтропионе, лагофтальме) как причину повышенной васкуляризации и пигментации. Следует оценить производство слез и выполнить тщательное обследование глаз, особое внимание следует уделить строению век. Диагностику ХПК облегчают цитологические анализы глазных анамний, особенно если в них много лимфоцитов и плазматических клеток.

Целью терапии является скорее контроль, чем лечение болезни. Следует предполагать пожизненное лечение, однако зимой может потребоваться агрессивная медикаментозная терапия. Основными агентами медикаментозной терапии являются кортикостероиды и/или циклоспорин (Оптиммун, *Schering-Plough Animal Health*). Тяжесть болезни варьируется очень сильно, следовательно, лечение подбирают индивидуально. В тяжелых случаях (отрицательные результаты окрашивания флуоресцином) проводят субконъюнктивальные инъекции 4–6 мг триамцинолона (Веталог, *Solvay Animal Health*) или 1 мг дексаметазона (Азиум, *Schering-Plough Animal Health*) во время диагностики или по потребности. Все случаи, которые мы наблюдали, были малой или средней тяжести, поэтому мы предпочитаем начинать лечение с циклоспориновой мази каждые 12 часов и 1%-ной суспензии преднизолона ацетата (Эконопред Плюс, *Alcon*) каждые 6–12 часов. Альтернативно-вместо преднизолона ацетата можно использовать дексаметазон (Максидекс, *Alcon*). Автор предпочитает применять один из этих кортикостероидов, потому что они сильнее и проникают в роговицу лучше других. Целью терапии является снижение инфильтрации воспалительными клетками и васкуляризации роговицы, а также предотвращение прогрессирования роговичной пигментации. В результате лечения должно уменьшиться и помутнение роговицы, а зрение — улучшиться. Когда клинические симптомы будут под контролем медикаментозной терапии, дозировку постепенно сокращают до минимума, который способен обеспечить удовлетворительное состояние животного. Крайне необходимы повторные обследования пациентов с ХПК, потому что в связи с вариациями в прогрессировании болезни нужно вносить изменения в медикаментозное лечение.

В случаях, не поддающихся медикаментозному лечению, или при сильной пигментации проводят поверхностную кератэктомию и бета-облучение, но параллельно продолжают медикаментозную терапию. Бета-облучение неинвазивно и сильно уменьшает поверхностную пигментацию в течение 3–6 недель. Криохирургия с применением жидкого азота и окиси азота также может уменьшить поверхностную пигментацию в течение нескольких недель и улучшить зрение.

ПИГМЕНТНЫЙ КЕРАТИТ

Пигментный кератит характеризуется пигментацией роговичного эпителия и субэпителиальной стромы. Он может сопровождаться поверхностной васкуляризацией в различной степени. Пигментация роговицы является неспецифической реакцией на постоянное раздражение, вызванное различными причинами, включая сухой кератоконъюнктивит и аномальное строение век. Основопологающим пунктом лечения этой болезни является определение основной причины. Сухой кератоконъюнктивит определяют по нарушению нормального производства слез. В данном разделе рассмотрен тот пигментный ке-

ратит, который обусловлен постоянным раздражением из-за структурных нарушений, таких как энтропион, дистихиаз, трихиаз назальных складок и лагофтальм (неполное закрытие век). Наиболее тяжелые случаи наблюдаются у собак с большой глазной щелью, лагофтальмом, энтропионом медиальной части нижнего века и назальным трихиазом (мопсы и пекинесы). Пигментный кератит особенно распространен среди брахицефальных пород собак. Они могут страдать от сильного зрительного компромисса из-за обширной диффузной пигментации роговицы.

Ключом к правильному лечению пигментного кератита является ранняя диагностика пигментации роговицы и распознавание предрасполагающих причин. Заболевание лучше предотвращать профилактикой, исключая эти причины. Основным методом лечения является хирургическая коррекция любых структурных аномалий, которая может заключаться в резекции назальных складок, коррекции энтропиона или медиальной кантопластике. Большинство брахицефальных собак помогает медиальная кантопластика, которая исключает образование лагофтальмоза и энтропиона медиальной части нижнего века. Медиальная (или медиальная и латеральная) кантопластика во много раз эффективнее латеральной кантопластики в снижении клинических симптомов, которые в основном обусловлены назальным трихиазом.

Во многих случаях на момент диагностики уже присутствует пигментация в различной степени. Удаление уже имеющейся пигментации является нереальной целью. Задачей терапии является предотвращение прогрессирования приводящей к слепоте пигментации роговицы. В дополнение к лечению основной проблемы в попытке уменьшить плотность пигментации можно назначить циклоспорин каждые 12 часов. При очень сильной пигментации можно рассмотреть хирургическое вмешательство, только если основная причина уже исключена (в ином случае пигментация появится вновь). Для уменьшения пигментации применяются бета-облучение, пластинчатая кератэктомия и криохирургия.

ДИСТРОФИЯ РОГОВИЦЫ

Дистрофия роговицы намного чаще встречается у собак, чем у кошек. У собак она классифицируется по анатомической локализации нарушения — эпителиальная, стромальная или эндотелиальная. Дистрофия роговицы кошек описана у бесхвостных и короткошерстных кошек. Было описано несколько случаев заболевания роговичной стромы и/или эндотелия с последующим сильным отеком стромы.

Эпителиальная дистрофия

Наиболее распространенной формой дистрофии роговичного эпителия на самом деле является дистрофия эпителиальной базальной оболочки, которая чаще всего наблюдается у боксеров, но может встречаться и у других пород собак. Проявлением этого нарушения являются медленно заживающие язвы, которые рассмотрены в различных статьях данной книги.

Стромальная дистрофия

Дистрофия роговичной стромы является первичным заболеванием, обычно это двустороннее, преимущественно

наследственное состояние роговицы, которое не обусловлено системными или воспалительными заболеваниями. Дистрофия роговичной стромы чаще всего начинается у собак в молодом или среднем возрасте. Клиническим симптомом является белое, кристаллическое помутнение роговицы, которое называют «серым стеклом». Нарушение обычно хорошо очерчено и находится в центре или около центра роговицы, по форме обычно круглое, овальное или кольцевидное.

Помутнение роговицы вызывают внесклеточные и внутрисклеточные отложения фосфолипидов, нейтральных жиров и холестерина в поверхностной или глубокой роговичной строме, локализация четко зависит от породы пораженного животного. Отложения липидов чаще всего локализованы субэпителиально, вышележащий эпителий обычно остается нетронутым, следовательно, при этом заболевании результаты окрашивания флюоресцином обычно бывают отрицательными. Несмотря на то, что дистрофия роговицы может наблюдаться у собак любых пород, есть несколько форм дистрофии роговицы, которые будут специфичны определенным породам, таким как сибирский хаски, бигль, шотландская овчарка и кавалер кинг чарльз спаниель.

Предварительный диагноз ставят на основании выше описанных симптомов. Основным пунктом дифференциального диагноза являются липидные отложения в роговице после системной гиперлипидемии, следовательно, в план диагностики должен входить биохимический анализ сыворотки (включая концентрацию холестерина и триглицеридов), особенно в атипичных случаях.

Несмотря на то, что не существует эффективного медикаментозного лечения дистрофии роговицы, это нарушение обычно безболезненно и стационарно. Помутнение роговицы можно убрать при помощи поверхностной кератэктомии, особенно если оно мешает зрению. Результатом будет некоторое шрамообразование, а также существует потенциал для рецидивов. Для проведения кератэктомии нужно увеличение, специальный инструментарий, разработанный для операций на роговице, и определенный уровень хирургического мастерства у исполнителя, потому что толщина роговицы составляет в среднем 1 мм и легко можно совершить полнослойный разрез роговицы.

Эндотелиальная дистрофия

Чаще всего эндотелиальная дистрофия встречается в среднем или старом возрасте у бостон терьеров, чихуахуа и такс, но заболевание может также встречаться и у собак любой другой породы. Эндотелиальная дистрофия приводит к уменьшению числа функционирующих эндотелиальных клеток. Поскольку самой важной функцией роговичного эндотелия является активное откачивание жидкости из роговицы для поддержания ее тургора, клиническим результатом эндотелиальной дисфункции будет отек роговицы (вначале стромальный, затем эпителиальный). Отек роговицы при эндотелиальной дистрофии обычно бывает диффузным (гомогенный светло-голубой цвет роговицы), он прогрессирует и неизбежно заканчивается слепотой. Отек роговицы начинается в височной части глаза, а затем линейно прогрессирует. При тяжелых отеках роговицы в эпителии и субэпителии образуются пузырьки, которые лопаются и да-

ют начало язвам роговицы. В тяжелых случаях эндотелиальной дистрофии, особенно при язвах роговицы, может развиваться и васкуляризация роговицы. Этот тип язв роговицы заживает очень медленно из-за персистирования основного нарушения, тогда для заживления нужно провести решетчатую кератэктомию.

Против эндотелиальной дистрофии нет эффективно-го медикаментозного лечения. Если язвы роговицы являются следствием разрыва лопнувших пузырьков, их следует лечить антибиотиками местного действия. Рецидивирующие язвы роговицы лечат установкой мягких контактных линз или проводят решетчатую кератэктомию. Некоторые ветеринарные врачи предпочитают лечить отеки роговицы гипертоническими препаратами местного применения, такими как 5%-ная хлористо-натриевая мазь (Муро 128, *Bausch & Lomb*). Теоретически она должна создавать осмотический градиент в роговице и облегчать движение жидкости из роговицы, тем самым снимая отек и уменьшая пузырьки. Однако снятие отека обычно бывает минимальным, а у некоторых животных начинается раздражение глаз.

Для животных с сильными отеками роговицы из-за эндотелиальной дистрофии или рецидивирующими язвами роговицы вследствие разрыва эпителиальных и субэпителиальных пузырьков следует рассмотреть возможность хирургического вмешательства. Одним из методов является проникающая кератопластика (роговичный трансплантат), но отторжение трансплантата приводит к помутнению донорской роговицы, таким образом можно не восстановить зрение. Термокаутеропластика представляет собой осторожное и контролируемое наложение термокаутера на роговицу с целью индуцировать формирование поверхностного слоя из фиброзной ткани. Смысл этой процедуры — в снижении или прекращении выхода отечной жидкости в роговичный эпителий и соответственно в профилактике образования роговичных пузырьков и последующих язв роговицы.

ДЕГЕНЕРАЦИЯ РОГОВИЦЫ

Дегенерация роговицы заключается в стромальных отложениях липидов (иногда это заболевание называют липидная кератопатия), холестерина или кальция. Этот процесс может сопровождаться васкуляризацией. Дегенеративные нарушения на вид обычно белые и кристаллические. Чаще всего они образуются в центре роговицы, но в зависимости от причин могут быть и в других местах. Иногда эти нарушения могут сопровождаться язвами вышележащего эпителия.

Дегенерация роговицы может быть следствием травмы роговицы, изъязвления, постоянного раздражения, увеита и топической кортикостероидной терапии. Дегенерация также может быть следствием гиперлипидемии и гиперкальциемии. Дегенерация роговицы может быть односторонней (чаще всего) и двусторонней по контрасту с дистрофией роговицы, которая типично бывает двусторонней.

Кальциевая дегенерация (лентовидная кератопатия) может быть следствием нарушения системного метаболизма кальция и фосфора, она была отмечена у собак с гипернадпочечной функцией. Инфильтрация липидов в роговицу может быть вызвана системной гиперлипидемией, обусловленной гипотиреозом, сахарным диабетом,

гиперадренокортицизмом, панкреатитом, нефротическим синдромом, заболеваниями печени или первичной гиперлипидотемией (у цвергшнауцеров). В диагностический план должны входить биохимический анализ сыворотки крови, включая холестерин и триглицериды, и, возможно, определение концентрации гормонов щитовидной железы.

Если глаз видит и в нем нет ощущения дискомфорта, то лечения не требуется, однако необходим контроль всех основных причин заболевания. В случае кальциевой дегенерации следует назначить медикаментозную терапию, чтобы снизить количество минеральных инфильтратов в роговицу. Раствор местного применения динатриевой этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA) (0,4 или 1,38%) назначают каждые 6–8 часов, чтобы хелатировать кальций из дегенеративных нарушений и снизить их плотность. При холестериновых и липидных отложениях рекомендуется обезжиренная диета. Хотя реакция на лечение обычно непредсказуема, особенно при отсутствии гиперлипидемии, были отмечены улучшения в состоянии роговицы, несмотря на отсутствие снижения сывороточной концентрации холестерина и триглицеридов.

В проблемных случаях (нарушение зрения, язва роговицы или раздражение глаз) дегенеративные нарушения роговицы удаляют хирургическим путем, проводя кератэктомию. Образцы роговицы должны быть подвергнуты гистопатологическому анализу, включая специальное окрашивание на кальций и липиды. Эту процедуру проводят только если основная причина находится под контролем, в ином случае возможны рецидивы заболевания.

ARCUS LIPOIDES CORNEAE (СТАРЧЕСКАЯ ДУГА)

Arcus lipoides corneae (старческая дуга) является двусторонним нарушением, вызванным отложением липидов в роговичной строме, она характеризуется образованием дуги вокруг лимба роговицы. Отложения липидов начинаются в глубоких стромальных слоях, а затем неизбежно вовлекают и поверхностные слои. Это могут быть тонкие, прозрачные зоны между лимбом и внешним краем дуги. Старческая дуга чаще всего сопровождается гипотиреозом, но может быть результатом любого заболевания, вызывающего подъем концентрации холестерина и триглицеридов в крови. Лечение должно быть направлено на основную причину (назначение гормонов щитовидной железы при гипотиреозе).

НОДУЛЯРНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ЭПИСКЛЕРИТ

Нодулярный гранулематозный эписклерит (НГЭ) является воспалительным, нодулярным нарушением роговично-склерального лимба. Другими названиями этого заболевания являются фиброзная гистиоцитома, нодулярный фасциит, псевдоопухоль и гранулема колли. Есть мнение, что все это различные гистологические проявления одного основного заболевания. Гистологические анализы показывают, что содержимое узелков вокруг лимба варьируется по содержанию лимфоцитов, плазматических клеток, гистиоцитов и фибробластов.

Нодулярный гранулематозный эписклерит может быть односторонним, но в основном это двустороннее нарушение; в одном глазу может быть более одного узелка. Чаще всего поражаются собаки молодого или среднего

возраста. Точная этиология неизвестна, но самым вероятным является иммунообусловленный механизм. Нарушения чаще всего развиваются на латеральной части лимба, при отсутствии лечения они медленно прогрессируют и постепенно инвазируют роговичную строму (и, следовательно, нарушают зрение, если остаются без лечения). Они характеризуются высокой частотой местных рецидивов при отсутствии соответствующего лечения. Нарушения типично выглядят как растущие, гладкие и розовые узелки на лимбе роговицы. Может наблюдаться параллельное вовлечение третьего века или век. Наиболее predisположенной породой является колли, меньшая заболеваемость наблюдается среди шелти, но заболевание встречается и у собак любых пород.

Диагноз ставят на основании результатов цитологического исследования массы, полученной методом биопсии тонкой иглой, или биопсии поражения. В диагностических и терапевтических целях можно провести кератэктомию, но нужна дополнительная медикаментозная терапия. В идеале в начале болезни нужны гистологические подтверждения предварительного диагноза, либо эти анализы проводят при отсутствии реакции на медикаментозное лечение. В дифференциальный диагноз входят неоплазия и инфекция, но они маловероятны.

Медикаментозная терапия этого заболевания основана на одних кортикостероидах или в сочетании с азатиоприном. В легких случаях терапию начинают с 1%-ного преднизолона ацетата или 0,1%-ного дексаметазона каждые 6 часов. Также могут быть назначены субконъюнктивальные или внутрипузырьковые инъекции кортикостероидов. Потенциальной ролью кортикостероидов является поддерживающее лечение после индуцирования ремиссии при помощи азатиоприна.

В более тяжелых случаях или же при отсутствии явной реакции на начальное лечение параллельно назначается азатиоприн в начальной дозе 2 мг/кг, затем в течение 1–2 месяцев доза постепенно уменьшается. Перед назначением азатиоприна нужно получить общий и биохимический анализ крови. Требуется периодический мониторинг гематологических параметров, особенно в течение первых месяцев лечения, из-за потенциальных побочных эффектов (гепатотоксичности, миелосупрессии и желудочно-кишечных нарушений). Минимальная поддерживающая доза кортикостероидов местного применения и азатиоприна должна определяться индивидуально. Возможны рецидивы, при которых медикаментозная терапия должна быть более агрессивна до наступления ремиссии.

В дополнение к пластинчатой кератэктомии бета-облучение и криохирургия могут стать успешными в лечении НГЭ. Но они обычно не применяются из-за высокой эффективности медикаментозной терапии.

СЕКВЕСТРАЦИЯ РОГОВИЦЫ

Секвестрация роговицы встречается только у кошек. Данное нарушение имеет патогномонический вид и заключается в различной пигментации и некрозе стромы. Это коричневые или черные бляшки, которые могут сопровождаться васкуляризацией и отеком роговицы. Секвестр может быть слегка приподнят над поверхностью роговицы, а вышележащий эпителий отсутствует. Секвестрацию роговицы часто вызывает герпесвирусная ин-

фекция, но также она может быть последствием любого постоянного раздражения, особенно энтропиона. Всем кошкам с секвестрацией роговицы необходимо провести вирусологические исследования на герпесвирусную инфекцию.

Методы лечения секвестрации роговицы остаются спорными. Поскольку секвестры могут отшелушиваться спонтанно, иногда выбирают консервативные методы мониторинга этого заболевания. У заболевших кошек часто развиваются болезненность, эпифора и блефароспазм, поэтому рекомендуется кератэктомия, обеспечивающая достаточно быстрое заживление. Для кошек с положительными результатами тестов на герпесвирус показана одновременная противовирусная терапия.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КЕРАТИТ

Эозинофильный кератит является заболеванием кошек, которое характеризуется пролиферативными белыми или розовыми васкуляризованными отечными поражениями медиальной или латеральной части лимба роговицы одного или обоих глаз. Диагноз ставят на основании нахождения эозинофилов в биоптатах. Патогенез эозинофильного кератита до конца не изучен, но большинство пораженных роговиц были положительны на герпесвирус.

Эозинофильный кератит обычно хорошо поддается медикаментозному лечению, однако, при отсутствии поддерживающего лечения возможны рецидивы. Медикаментозное лечение заключается в кортикостероидах местного применения или системном назначении мегестрола ацетата (Овабан, *Schering-Plough Animal Health*). Для контроля нарушений каждые 6 часов можно закапывать 0,1%-ную суспензию дексаметазона или 1%-ную суспензию преднизолона ацетата. Однако кортикостероиды могут усиливать герпесвирусную инфекцию, поэтому кошкам, положительным на герпесвирус, параллельно назначают противовирусные препараты — например, трифлуридин (Вироптик, *Burrough Wellcome Co*). С другой стороны, заболевшим кошкам назначают мегестрола ацетат, ежедневно 5 мг в течение 5 дней, снижая до 5 мг через день в течение 7 дней, а затем в качестве поддерживающего лечения назначая по 5 мг в неделю. Обычно заболевание очень хорошо поддается такому лечению. Недостатком мегестрола ацетата являются его возможные побочные эффекты — развитие пиометры и сахарного диабета, но они встречаются редко.

«ФЛОРИДСКИЕ ПЯТНА»

«Флоридские пятна» (кислотоустойчивая кератопатия) — поражение роговицы, которое может наблюдаться у собак и кошек, живущих в тропическом и субтропическом климате. Это многоочаговые, сероватые, незвенные круглые нарушения роговичной стромы. Плотность нарушения увеличивается к центру. Симптомы воспаления и раздражения в основном отсутствуют. Этиология не определена, но наиболее возможной причиной считается инфекция кислотоустойчивыми бактериями. Это самокупирующееся нарушение, против него нет эффективного лечения.

Литература

Chavkin MJ, Roberts SM, Salman MD, et al: Risk factors for development of chronic superficial keratitis in dogs. *J Am Vet Med*

- Assoc 10:1630, 1994. A retrospective, statistical analysis of demographic and environmental risk factors for CSK.
- Cooley PL, Dice PF: Corneal dystrophy in the dog and cat. *Vet Clin North Am* 20:681, 1990. A discussion including the characteristics of corneal dystrophy according to breed.
- Crispin SM: Lipid keratopathy in the dog. *Vet Ann* 27:196, 1987. A review of the clinical signs, pathogenic mechanisms, and treatment of this disorder.
- Holmberg DL, Scheifer HB, Parent J: The cryosurgical treatment of pigmentary keratitis in dogs. *Vet Surg* 15:1, 1986. A description of the technique, potential complications, and clinical outcome of corneal cryosurgery.
- Jackson PA, Kaswan RL, Merideth RE, et al: Chronic superficial keratitis in dogs: A placebo controlled trial of topical cyclosporine treatment. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1:269, 1991. A prospective study evaluating the clinical effect of twice daily cyclosporine therapy for CSK.
- Linton LL, Moore CP, Collier LL: Bilateral lipid keratopathy in a Boxer dog: Cholesterol analyses and dietary management. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 3:9, 1993. A description of the clinical manifestations, diagnostic evaluation, surgical, and medical treatment of lipid keratopathy.
- Morgan RV: Feline corneal sequestration: A retrospective study of 42 cases (1987-1991). *J Am Anim Hosp Assoc* 30:24, 1994. A retrospective analysis of the clinical features, diagnostic testing, and treatments of corneal sequestration.
- Morgan RV, Abrams KL, Kern TJ: Feline eosinophilic keratitis: A retrospective study of 54 cases: (1989-1994). *Vet Comp Ophthalmol* 6:131, 1996. A review of eosinophilic keratitis with a discussion of diagnostic testing and treatment.
- Paulsen ME, Lavach JD, Snyder SP, et al: Nodular granulomatous episclerokeratitis in dogs: 19 cases (1973-1985). *J Am Vet Med Assoc* 190:1581, 1987. A retrospective study evaluating the success, remission duration, and complications associated with various medical therapies for NGE.
- Whitley RD: Canine cornea. In: Gelatt KN, ed: *Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, p 307. A review of the various forms of nonulcerative corneal disease, including numerous photographs.

Язвенный кератит

РУТ М. МЭРИОН МАЛЕНДА

Роговица состоит из четырех слоев: эпителия, стромы, десцеметовой оболочки и эндотелия. Эпителий является эффективным барьером для входа бактерий и других микроорганизмов в роговичную строму. При язвах роговицы наблюдается полнослойное отсутствие эпителия, благодаря чему обнажается нижележащая строма.

Неизвестны микробы, которые могли бы инфицировать роговичную строму при отсутствии язв. Причинами язв являются нарушение строения, инородные тела, травмы, химикаты, неспособность к полному закрытию век и заболевания роговицы, такие как сухой кератоконъюнктивит (герпесвирус кошек, который может вызывать язвы роговицы, рассмотрен ранее).

ДИАГНОСТИКА

У животного с язвами роговицы всегда наблюдается болезненность вследствие развития эпифоры, блефароспазма и конъюнктивальной гиперемии. Диагностика роговичных язв очень проста и основана на неспособности флюоресцина проходить через гидрофобный эпителий при умении хорошо абсорбироваться гидрофильной стромой. После окрашивания флюоресцином изъязвленной роговицы и освещении ее через голубой кобальтовый фильтр язвы видны как зеленые области. Язвы могут проходить на всю толщину стромы до десцеметовой оболочки, образуя десцеметоцеле. При окрашивании флюоресцином десцеметоцеле выглядит как зеленое кольцо в строме с прозрачным центром из десцеметовой оболочки, которая не абсорбирует флюоресцин.

Заживление роговичного эпителия происходит быстро благодаря митозу и клеточной миграции. И, наоборот, роговичная строма, состоящая из меньшего количества клеток, заживает намного медленнее. В результате нерав-

номерного заживления эпителий может закрыть относительно тонкую строму, что приводит к впадинам на роговице, которые называют роговичными фасетками. Но эти впадины не абсорбируют флюоресцин, потому что покрыты эпителием.

При изъязвлении роговицы может наблюдаться вторичный увеит, его симптомами являются уменьшение внутриглазной жидкости, миоз и низкое внутриглазное давление.

НЕОСЛОЖНЕННЫЕ ЯЗВЫ

Этот термин определяет эпителиальные язвы, которые не инфицированы и ничто не мешает их заживлению (см. далее). У животных отмечают слабую или умеренную болезненность и отсутствие вторичного увеита.

Лечение (таблица 1)

Антибиотики местного применения

Показано применение антибактериальной мази или раствора местного действия каждые 6 часов, поскольку роговица лишена нормального кровоснабжения и чувствительна к инфекции. Лучшим выбором для первоначального назначения являются антибиотики широкого спектра действия — тройная антибактериальная мазь или раствор (Три-Оптик Р, *SmithKline Beecham*) или хлорамфеникол (раствор хлорамфеникола, *Rugby*). Для лечения инфицированных язв роговицы также применяют тобрамицин, амикацин и фторхинолоны, но они не показаны при неосложненных язвах.

Циклоплегические препараты и анальгетики

Боль в изъязвленной роговице является результатом стимуляции роговичных сенсорных нервов, что также приво-

Таблица 1. Лечение изъязвления роговицы

Лечение	Неосложненные язвы	Инфицированные язвы	Незаживающие язвы
Антибиотики	Антибиотики местного применения: каждые 6 ч наносят тройную антибактериальную мазь	Антибиотики местного применения: каждые 6 ч и более: применяют ципрофлоксацин, тобрамицин	Антибиотики местного применения: каждые 6 ч наносят тройную антибактериальную мазь
Циклоплегические препараты	+/- атропин, иногда достаточно одной дозы	Атропин до достижения эффекта, каждые 6–12 часов	Атропин до достижения эффекта, каждые 12–24 часа
Анальгетики	+/-Аспирин	Аспирин каждые 12 часов	Аспирин каждые 12 часов
Антиколлагеназные препараты	Не показаны	Сыворотка каждые 2–6 часов	Не показаны
Хирургическое лечение	Не показано	Может быть показано создание конъюнктивального лоскута	Санация язв Поверхностная кератотомия +/- контактные линзы, лоскут из третьего века
Наблюдение	Еженедельное обследование	Стационарное наблюдение	Еженедельное обследование

дит к вторичному увеиту. Лечение увеита без изъязвления роговицы являются топические кортикостероиды, однако они противопоказаны при язвах роговицы. При болях назначают атропиновую мазь местного применения (офтальмологическая мазь с 1% атропина сульфата, *Fougera*) или раствор (1%-ный офтальмологический раствор атропина сульфата, *Bausch and Lomb*) или перорально дают аспирин. При неосложненных язвах одного закапывания атропина в слезную канальцу при обследовании иногда бывает достаточно для снятия боли, поскольку атропин всасывается увеальными меланоцитами и высвобождается в течение нескольких дней. Раствор атропина горький и часто вызывает гиперсаливацию у кошек, после того как проникает в ротовую полость через носослезный канал. Поэтому кошки лучше переносят атропиновую мазь.

Протективное лечение

Если поражена большая область роговицы, то для ее закрытия используют лоскут из третьего века или височную тарсорафию. Из этих двух процедур предпочтительной является тарсорафия, потому что в медиальной части нарушения роговицы останутся видны для регулярного обследования. Более того, при частичной тарсорафии возможно прямое наложение медикаментов, а лоскут из третьего века может затруднить доступ препаратов к роговице.

В большинстве случаев язвы роговицы заживают за несколько дней. Если уже при первом осмотре язвы оказались инфицированы (см. далее), их нужно лечить более агрессивно, а животное обследовать более тщательно. Если считавшиеся неинфицированными язвы не заживают через несколько недель после первого визита к ветеринару, то следует искать осложняющие и предрасполагающие факторы.

ОСЛОЖНЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Постоянное раздражение

Аномалии строения

Некоторые типы волос могут раздражать роговицу и вызывать ее изъязвление. Если не удалить эту причину, то роговица не заживет. В некоторых случаях основная причина заболевания видна сразу, но иногда эктопические ресницы трудно найти даже под увеличением.

Дистихиазм называется рост волос из краев мейбомиевых желез, эти волосы могут натирать роговицу. Неко-

торые дистихиальные волосы длинные и мягкие и редко вызывают раздражение, другие же толстые и жесткие и могут вызывать язвы роговицы. Эти волосы можно удалить электроэпиляцией или криоэпиляцией.

Следует знать, что не у всех животных с дистихиазмом следует удалять неправильно растущие волосы. У большинства кокер спаниелей присутствуют целые ряды таких волос, но они не вызывают проблем.

Эктопические ресницы выходят в конъюнктивальное пространство чаще всего в средней части нижнего века и вызывают болезненные язвы роговицы. Мигание нижнего века часто приводит к вертикально ориентированным язвам роговицы. Для начала поисков этих волос нужно сильное подозрение в их существовании, потому что их трудно найти даже при увеличении. Эктопические ресницы лучше всего удалять путем хирургической диссекции.

Трихиазм называется трение роговицы нормально растущими волосами, которое вызвано нарушением строения века. Примерами таких ситуаций, приводящих к трихиазу, являются выступающие назальные складки и энтропион. Большинство случаев трихиаза можно успешно лечить хирургическим путем. Медиальная кантопластика в основном убирает раздражение, вызванное назальными складками и энтропионом медиальной части нижнего века. При энтропионе центра нижнего века проводят стандартную процедуру, такую как операция Хотца-Цельсуса.

Лагофтальм (буквально — «кроличьи глаза») часто встречается у многих брахицефальных пород, он может приводить к неполному смыканию века. В результате горизонтальная ось роговицы высыхает и становится склонной к изъязвлению. Для снятия легкого лагофтальма накладывают смазывающую мазь несколько раз в день и перед сном. Это нарушение можно скорректировать при помощи медиальной кантопластики, которая сразу решает проблемы лагофтальма и назального трихиаза.

Нейротрофный кератит может быть результатом редкого мигания или его отсутствия из-за повреждения роговичных сенсорных нервов или лицевых нервов. В тяжелых случаях для профилактики рассечения роговицы применяют постоянную тарсорафию.

Другие причины постоянного раздражения

Инородные тела в глазах могут откладываться под третьим веком и вызывать глубокие язвы роговицы. Это со-

стояние часто наблюдается осенью у собак, много времени проводящих на природе. Инородные тела можно найти при осторожном захвате и отведении третьего века пинцетом при местной анестезии. Аккуратно поднимают третье веко и проверяют его соединение с глазным яблоком. Никогда не помешает «заглянуть за третье веко» пациента с роговичными язвами, но это обследование настоятельно рекомендуют проводить при незаживающих язвах роговицы.

Другие заболевания глаз

Сухой кератоконъюнктивит

Сухой кератоконъюнктивит (СКК, или «сухие глаза») часто встречается у собак брахицефальных пород, особенно у кокер спаниелей и английских бульдогов. У животных наблюдаются боли в глазах и иногда слизистые выделения из субконъюнктивальных мешков. Дефицит внутриглазной жидкости, отмечаемый при этом заболевании, приводит к плохому заживлению язв.

Слезотделение измеряют при помощи слезного теста Ширмера. Нормальная слезная продукция неанестезированного глаза составляет 15 мм/мин. Диагноз СКК ставят на основании малой продукции слез и клинических симптомов, таких как гиперемия конъюнктивы, слизистые выделения из глаз и часто — поверхностная пигментация и васкуляризация роговицы. Большинство пациентов хорошо поддаются топическому лечению мазью с циклоспорином (Оптиммун, *Schering-Plough*) каждые 8–12 часов, которая стимулирует производство слез. При необходимости в мазь с циклоспорином вводят раствор или мазь искусственных слез. При вторичной бактериальной инфекции каждые 6 часов накладывают антибактериальную мазь или закапывают раствор. При сильных выделениях из глаз вышеописанные медикаменты лучше применять после тщательного промывания глаз специальными готовыми растворами. При неудаче лечения циклоспорином проводят хирургическую транспозицию окологлозного протока.

ИНФИЦИРОВАННЫЕ ЯЗВЫ

Отсутствие роговичного эпителия лишает строму ее естественного барьера перед инфекцией бактериями, которые обычно находятся в конъюнктивальном мешке (в инфицированных роговичных язвах у домашних животных редко находят грибковую инфекцию). Действие бактерий и ферментов хозяина углубляет язвы, которые начинают разрушать строму. Если не лечить бактериальную инфекцию, то результатом прогрессирования язв может быть перфорация роговицы.

Диагностика

Инфекцию роговичных язв следует предполагать, если язвы не заживают через определенное время, а тем более если они увеличиваются. Желтый или белый вид роговицы предполагает лейкоцитарную инфильтрацию, которая является показателем инфекции. Отечный или желеобразный вид роговицы вызван действием коллагеназы, которая растворяет строму, и характерен, но не показателен для диагностики инфекции *Pseudomonas*. Животных с инфицированными язвами роговицы нужно поместить в стационар и часто обследовать, пока инфекцию не возьмут под контроль или не проведут хирургическое лечение.

При подозрении на инфекцию маленькой лопаточкой собирают образцы пораженной роговицы для посева, цитологии и теста на чувствительность к антибиотикам. Мазки окрашивают по Райту-Гимзе для идентификации основной морфологии бактерий: большинство грамположительных микроорганизмов — кокки, а грамотрицательных — палочки. Чаще всего в инфицированных язвах роговицы у собак находят виды *Staphylococcus*, *Streptococcus* и *Pseudomonas*, которые резистентны к большинству антибиотиков.

Лечение (см. таблицу 1).

Медикаментозное лечение

Лечение антибиотиками предположительно инфицированных язв роговицы должно быть основано на результатах диагностических тестов. Если цитология показывает присутствие грамотрицательных бактерий, нужно использовать препараты, эффективные против *Pseudomonas* spp, такие как раствор цилоксана местного действия (0,3%-ный раствор ципрофлоксацина, *Alcon*) или тобрамицин (0,3%-ный раствор тобрамицина, *Bausch and Lomb*). Если найдены кокки, то используют тройной раствор антибиотиков (неомицин/полимиксин/грамицидин). Растворы антибиотиков применяют последовательно с 2–3-минутным интервалом между закапыванием каждого раствора. Интервал между применениями должен быть менее 6 часов, для стерилизации язв желательно закапывать антибиотики каждые 2 часа.

Циклоплегические препараты и анальгетики. У этих животных будут гораздо более сильные боли, чем у пациентов с неинфицированными язвами. Здесь поможет топический атропин с адекватной частотой закапывания для поддержания мидриаза (каждые 8–12 часов). Пероральное применение аспирина также поможет снять боль.

Сыворотка местного применения. Отшелушивание роговичных язв является результатом действия протеаз хозяина и бактерий, которые разрушают коллаген. Сыворотка содержит большое количество ингибиторов протеазы, следовательно, лечение сывороткой язв роговицы способно замедлить разрушение коллагена. Сыворотку закапывают с той же частотой, что и растворы антибиотиков.

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство показано, когда язва распространяется на половину или две трети глубины стромы или прогрессирует, несмотря на агрессивное лечение.

Создание конъюнктивального лоскута является единственным хирургическим методом лечения, потому что он становится единственным источником фиброваскулярного инфильтрата для истончившейся роговицы. Дополнительным преимуществом конъюнктивального лоскута является антибактериальное и антиколлагеназное действие лейкоцитов и плазмы. Перед наложением конъюнктивального лоскута показано агрессивное антибактериальное лечение, потому что при полном инфицировании места лоскута роговица его отторгнет. Правильное наложение конъюнктивального лоскута требует большого опыта и должно выполняться ветеринарным врачом, обладающим техникой операций на роговице, в идеале это должен быть профессиональный офтальмолог.

Операция по *корнеосклеральной транспозиции* является альтернативной процедурой для восстановления роговичных дефектов. При этой процедуре соседние с язвой здоровые роговица и склера мобилизуются и перемещаются, закрывая дефект. У этой процедуры нет преимуществ перед созданием конъюнктивального лоскута. Для удовлетворительного выполнения этой процедуры также нужен опыт и специальный инструментарий.

Применение *офтальмологического цианоакрилата* является еще одним методом лечения глубоких язв роговицы. Цианоакрилатные адгезивы обладают антибактериальным действием, но не способны снабжать пораженную роговицу питательными веществами, как конъюнктивальный лоскут или корнеосклеральная транспозиция. Перед наложением цианоакрилата нужно высушить роговицу, а на рану поместить небольшое количество адгезива. Если нет компетентного хирурга-офтальмолога или нет средств на операцию по созданию конъюнктивального лоскута, то для лечения глубоких язв предусмотрено наложение клея.

Нет смысла лечить глубокие инфицированные язвы роговицы созданием лоскута из третьего века, потому что он будет препятствовать проникновению препаратов в инфицированную язву. Если ветеринарный врач хочет закрыть роговичную язву, то лучше применять височную тарсорафию, а не создание лоскута из третьего века. Препараты вводят через медиальную часть угла глазной щели, где ничто не препятствует их прохождению в язву. Более того, при височной тарсорафии можно частично видеть язву, что невозможно при создании лоскута из третьего века. На дефект накладывают матричные швы и стягивают их бантом, чтобы впоследствии врач мог ослабить швы, проверить язву, а затем стянуть швы обратно.

НЕЗАЖИВАЮЩИЕ ЯЗВЫ

Эти язвы роговицы, также известные как *язвы боксеров*, не заживают после нескольких недель лечения. Вид их поверхности свидетельствует об отсутствии инфекции, часто не находят никаких обостряющих причин. В некоторых продолжительных случаях, особенно у боксеров, рядом с роговицей присутствует избыточная грануляционная ткань. У некоторых собак отмечаются аномальная базальная мембрана роговичного эпителия и пониженное количество полудесмосом, которые принимают участие в адгезии эпителия и базальной мембраны. В результате основных нарушений края эпителия не способны мигрировать поверх обнаженной стромы.

Диагностика

Диагноз ставят на основании анамнеза и отсутствия эпителия на краях язв. Отсутствие эпителия определяют путем обследования роговицы под увеличением и окрашивания флюоресцином, благодаря чему становятся видны края поднятого эпителия. Если отсутствие эпителия определить невозможно, а анамнез предполагает незаживающие язвы, то после местной анестезии проводят санацию краев язвы сухим ватным тампоном. Если эпителий можно удалить ватным тампоном, он не прикреплен к базальной мембране, а значит, поврежден, потому что здоровый эпителий невозможно удалить этим путем.

Лечение (см. таблицу 1).

Есть несколько методов лечения незаживающих язв, включая установку контактных линз, коллагенового экрана, создание лоскута из третьего века, а также проведение поверхностной пункции и решетчатой кератотомии, медикаментозное лечение атропином местного действия и эпидермальным фактором роста. После проведения большого клинического исследования было сделано заключение, что самым эффективным методом является поверхностная кератотомия, в результате которой в 72% случаев ремиссия наступила уже через 2 недели.

Поверхностная кератотомия

При персистирующих язвах роговицы автор обычно выполняет решетчатую кератотомию. Первым шагом является удаление всего отслоившегося эпителия ватным тампоном (владельца нужно предупредить, что язва будет намного больше, чем кажется при поверхностном осмотре). Затем при помощи иглы №25 G создают решетку. Кератотомия начинается со здоровой роговицы, затем переходит на язву и заканчивается снова на нормальной роговице. Во избежание перфорации роговицы автор рекомендует держать иглу практически параллельно поверхности роговицы, расположив руку на голове животного. В то же время кератотомия должна быть соответствующей глубины, поэтому решетка должна быть видна после операции. После операции для увеличения адгезии между эпителием и стромой надевают контактные линзы. Санация и кератотомия очень болезненные процедуры, поэтому для снятия боли используют атропин местного применения каждые 12–24 часа в течение 2–3 дней и перорально назначают аспирин в течение нескольких дней. Также показано назначение антибиотиков местного применения, как и при любых язвах.

У спокойных животных кератотомию можно выполнять и в приемном кабинете. Для успокоения нервных животных необходимы седативные препараты. После седации и установки контактных линз для увеличения продолжительности удерживания контактных линз проводят височную тарсорафию. Если нет возможности приобрести контактные линзы, то создают лоскут из третьего века. По мнению автора, незаживающие язвы являются прямым показанием для создания лоскута из третьего века. Владельца следует предупредить о длительности периода выздоровления, а также возможных рецидивах.

ЗАБОЛЕВАНИЕ РОГОВИЦЫ У КОШЕК, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ГЕРПЕСВИРУСОМ

Герпесвирус кошек является распространенным патогеном дыхательных путей и глаз. Этот вирус реплицируется и является патогенным для конъюнктивального эпителия, в меньшей степени — для роговичного эпителия.

По опыту автора, большинство роговичных язв у кошек вызвано герпесвирусом. Среди кошек редко встречаются такие распространенные у собак анатомические аномалии строения века, за исключением брахицефальных пород кошек. Диагностика и лечение кошек с заболеваниями, обусловленными герпесвирусом, описаны повсеместно. Двумя основными следствиями герпесвирусной инфекции являются симблефарон и глубокие язвы роговицы.

Симблефарон — это спайка между стенками конъюнктивы или конъюнктивой и роговицей. Предраспола-

гающим к образованию симблефарона фактором является обширное повреждение эпителиальной поверхности роговицы и конъюнктивы, которое может наблюдаться при герпесвирусной инфекции кошек. Если в симблефарон вовлечена большая область роговицы, то проводят кератэктомию, чтобы очистить зрительную ось.

Как и в случае язв роговицы у собак, у кошек также может начаться инфицирование язв. Медикаментозные и хирургические методы лечения глубоких язв роговицы у кошек те же самые, что и у собак.

Литература

- Hakanson NE, Merideth RE: Conjunctival pedicle grafting in the treatment of corneal ulcers in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 23:641, 1987. *Describes instrumentation required and surgical technique used in conjunctival pedicle grafting for corneal ulceration, as well as results in 35 cases.*
- Kern TJ: Ulcerative keratitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:643, 1990. *Covers the same subject discussed in this chapter in more depth.*
- Kirschner SE, Niyo Y, Belts DM: Idiopathic persistent corneal erosions: Clinical and pathological findings in 18 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:84, 1989. *Clinical and histologic study of nonhealing ulcers in dogs with discussion of the pathogenesis of the condition.*
- Leahey AB, Gottsch JD, Stark WJ: Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate (Nexacryl) tissue adhesive. *Ophthalmology* 100:173, 1993. *A study of the outcomes of use of cyanoacrylate glue in people with deep corneal ulcers.*
- Morgan RV, Abrams KL: A comparison of six different therapies for persistent corneal erosions in dogs and cats. *Vet Comp Ophthalmol* 4:38, 1994. *A study of the success rate of treatment of persistent corneal erosions with third eyelid flaps, contact lenses, collagen shields, aprotinin application and punctate keratotomy.*
- Nasisse MP: Feline ophthalmology. In: Gelatt KN, ed: *Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, p 529. *An in-depth discussion of the pathogenesis and treatment of feline herpesvirus-associated disease.*
- Whitley RD: Canine cornea. In: Gelatt KN, ed: *Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991, p 307. *Extensive discussion of the pathophysiology and treatment of corneal ulceration.*

Глаукома у собак

ДЖЕЙМС ГААРДЕР

Глаукома – заболевание, характеризующееся повышением внутриглазного давления, приводящего к нарушению зрительной функции. При зафиксированной заболеваемости в 0,5% это самая распространенная среди собак глазная патология. При глаукоме у собак внутриглазное давление повышается из-за снижения или отсутствия оттока внутриглазной жидкости из передней камеры глаза. Зрение при глаукоме нарушается, потому что благодаря прямому действию повышенного внутриглазного давления и косвенному действию нарушенной внутриглазной циркуляции отмирают ганглионарные клетки. Для нормального зрения необходимо адекватное функционирование ганглионарных клеток. В большинстве случаев диагностика глаукомы у собак достаточно проста: внутриглазное давление измеряют путем надавливания или тонометрии. Значение внутриглазного давления 30 мм рт. ст. является патологическим и диагностическим. Это легкая часть задачи. Основные трудности заключаются не в диагностике, а в лечении. Перед началом соответствующего лечения нужно точно определить, первичная это глаукома или вторичная, а также потенциал сохранения зрения пораженным глазом. Цель дальнейшего обсуждения заключается в упрощении клинической оценки глаукомы и выбора оптимального терапевтического подхода.

КЛАССИФИКАЦИЯ ГЛАУКОМ

Глаукома у собак делится на первичную и вторичную. Очень важно распознать первичную глаукому, потому что по определению она будет двусторонней и первоначально здоровый глаз все равно будет в зоне риска. При-

мерно в 50% случаев во втором здоровом глазу с нормальным давлением через 6–12 месяцев также развивается глаукома. Причиной первичной глаукомы является наследственный дефект иридокорнеального угла или трабекулярной сети, который препятствует циркуляции внутриглазной жидкости. Первичную глаукому диагностируют, когда ВГД повышается при отсутствии симптомов сопутствующего заболевания глаз. Особая предрасположенность наблюдается у сук, собак среднего возраста и у определенных пород. Есть два подтипа первичной глаукомы. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является самой распространенной среди людей, но у собак она встречается очень редко (в основном у биглей). Закрытоугольная глаукома (ЗУГ) намного чаще встречается у собак и поражает в основном определенные породы – кокер спаниелей, бассет хаундов, карликовых пуделей, бостон терьеров, далматинцев и северные породы собак. Эта форма глаукомы намного более устойчива перед обычными методами медикаментозного лечения, нежели ПОУГ, с определенным успехом ее лечат хирургическими методами. Но следует напомнить, что оба вида первичной глаукомы собак являются неустраняемыми заболеваниями, которые в лучшем случае можно эффективно лечить некоторое время. Первичная глаукома является наследственным нарушением, поэтому заболевших собак нельзя использовать для разведения.

Вторичная глаукома обычно одностороннее заболевание, иногда при идентификации и коррекции основной причины его с успехом лечат и сохраняют зрение. Вторичную глаукому вызывают такие заболевания глаз, как вос-

паление, неоплазия и кровотечение. При тщательном обследовании передней и задней камер глаза с точечным источником света, при увеличении и при помощи прямой или косвенной офтальмоскопии можно выявить эти нарушения. Глаукома как следствие увеита является результатом снижения оттока внутриглазной жидкости из-за периферической передней синехии, задней синехии или окклюзии иридокорнеального угла воспалительными клетками. Внутриглазные опухоли вызывают глаукому, когда растут вперед и препятствуют оттоку внутриглазной жидкости или когда из-за эксфолиации опухолевых клеток происходит окклюзия иридокорнеального угла. Гифема может приводить к вторичной глаукоме, при кровотечении в передней камере глаза нужно внимательно следить за ВГД, потому что форменные элементы могут препятствовать дренажу. Основной причиной гифемы всегда нужно предполагать внутриглазные новообразования.

Глаукома часто бывает вызвана вывихом или подвывихом хрусталика, особенно у предрасположенных пород (терьеров, норвежских элкхаундов, британских спаниелей, велш спрингер спаниелей, пуделей, биглей). Хотя эта форма глаукомы всегда считается следствием вывиха хрусталика, некоторые характеристики этой глаукомы соответствуют первичной глаукоме. Во-первых, несмотря на то, что диагностика глаукомы у этих пород часто ограничивается определением вывиха хрусталика, удаление вывихнутого хрусталика в большинстве случаев не излечивает глаукому, более того, глаукома часто предшествует переднему вывиху хрусталика. Во-вторых, это наследственное заболевание. В-третьих, и что более важно, это двустороннее заболевание и здоровый глаз также находится в зоне риска. Следует отметить, что у большинства собак кроме терьеров при хронической глаукоме вывих хрусталика является следствием зонального нарушения прикрепления мышц к буфтальмическому главному яблоку. Однако у собак, предрасположенных к вывиху хрусталика, последний наблюдается раньше в курсе болезни, когда зрение еще есть, поэтому его удаление является вспомогательной процедурой при лечении этого заболевания.

ДИАГНОСТИКА

Глаукому невозможно точно диагностировать и эффективно лечить без точных и объективных методов измерения внутриглазного давления. Пальцевая тонометрия не может считаться точным и прогностическим методом. Для диагностики и лечения глаукоматозных глаз нужна инструментальная тонометрия. Тонометр Шийтца является недорогим и надежным инструментом, он должен быть у каждого практикующего ветеринарного врача. При правильном использовании он дает точные результаты, сравнимые с аппланационными тонометрами. При использовании тонометра Шийтца нужно пользоваться специальной конверсионной таблицей для интерпретации результатов. Предпочтительной является конверсионная таблица для людей. ВГД у собак в норме составляет 15–25 мм рт. ст. с различием между глазами не более 5 мм рт. ст.

Тонометрия также используется для диагностики увеита. Ее следует проводить на всех покрасневших глазах без явных дефектов роговицы. Глазная гипотония (ВГД меньше 10 мм рт. ст.) предполагает активный передний увеит. Сильные отеки роговицы могут давать ложнозаниженные результаты, а передний вывих хруста-

лика может приводить к ложнозавышенным результатам. *Замечание:* тонометрия Шийтца противопоказана при глубоких язвах роговицы, проникающих ранениях глаз или недавних инцизиях роговицы.

Гониоскопия облегчает обследование иридокорнеального угла. Для преодоления внутреннего отражения в глазу собаки необходимы специальные линзы. Хотя гониоскопия помогает в дальнейшей классификации типов глаукомы, но по гониоскопическому виду иридокорнеального угла глаза собаки невозможно предсказать, в каком глазу разовьется глаукома. Широко распространенная, среди ветеринаров-офтальмологов гониоскопия не помогает при лечении большинства клинических случаев.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ГЛАУКОМЫ

После постановки диагноза глаукомы по объективным тонометрическим показателям перед назначением лечения нужно определить потенциал зрения пораженного глаза. Есть ряд клинических симптомов, которые помогут клиницисту в уточнении этой оценки. Далее мы рассмотрим симптомы острого и хронического заболевания. При хронической глаукоме развивается необратимая слепота, а пораженный глаз причиняет дискомфорт. Слепые глаза при острой глаукоме еще могут обладать потенциалом зрения, если заболевание находится на ранних стадиях и есть возможность нормализовать ВГД. Поскольку сильный подъем ВГД за несколько часов может необратимо нарушать зрительный потенциал глаза, острая глаукома требует неотложной помощи. Симптомы же хронической глаукомы проявляются со временем, но зрение теряется необратимо.

Острая глаукома

В начале болезни глаукома вызывает острую слепоту, глазную боль, застой в конъюнктивальных и эписклеральных сосудах и диффузный отек роговицы. Зрачок обычно расширен и не реагирует или почти не реагирует на световую стимуляцию. Слепота наблюдается в начале глаукомы из-за нарушения транспортировки аксоплазмы внутри аксонов ганглионарных клеток и циркуляции к зрительному нерву. При ранней диагностике глаукомы и быстром снижении ВГД до нормы (15–25 мм рт. ст.) слепота может быть частично обратима. Боль при глаукоме — отраженная боль. У людей с закрытоугольной глаукомой часто наблюдаются головные боли типа мигрени. У большинства собак, как правило, не наблюдается обычных симптомов глазной боли, таких как блефароспазм, эпифора и фотофобия. Эписклеральный застой вызывает глаукому и имеет характерный вид — одинаково набухшие глубокие эписклеральные вены, параллельные друг другу и расходящиеся от лимба роговицы. Отек роговицы, вызванный острой глаукомой, обычно диффузный и поражает всю роговицу, при этом глаз окрашивается в голубой цвет. Отек начинается из-за нарушения активного эндотелиального оттока, обусловленного повышенным ВГД, и часто уменьшается за несколько часов после нормализации внутриглазного давления. Мидриаз начинается после нарушения функций сетчатки и обусловлен давлением обструкции аксоплазмического потока ганглионарных клеток и паралича радужки из-за ингибирования давлением сфинктера радужки и нейропараксии глазодвигательного нерва. Зрачок и роговица

могут вернуть нормальный размер после снижения ВГД. Внимательное наблюдение за согласованным зрачковым рефлексом (от пораженного глаза к нормальному) при стимуляции ярким источником света помогает решить, есть ли нет потенциал зрения у пораженного глаза. Рефлекс ослепления поможет оценить зрительный нерв. Очень яркий источник света (оптиковолокно или трансиллюминатор Финхофа) направляют на закрытый глаз, при этом должны наблюдаться быстрые мигаельные движения, которые и считаются рефлексом ослепления. Этот тест проводят при начальном осмотре, а затем повторяют после нормализации ВГД. Иногда для оценки функционального зрения используют простые тесты, такие как проведение животного через препятствия с завязанным здоровым глазом. Глазное дно, когда его видно, как правило, нормальное. Обычная электроретинографическая оценка фоторецепторных клеток, биполярных клеток и пигментного эпителия сетчатки, но не ганглионарных клеток, мало помогает при диагностике ранней глаукомы. Благоприятными прогностическими симптомами для видящего или потенциально видящего глаза являются: (1) нормальный прямой и согласованный зрачковый рефлекс (ЗР), (2) нормальный рефлекс ослепления, (3) нормальный рефлекс угрозы и тест на функциональное зрение. Неблагоприятными симптомами являются: (1) отсутствие прямого и согласованного ЗР, (2) отсутствие рефлекса ослепления и (3) отсутствие функционального зрения или слепота в течение 3–5 дней в анамнезе.

Несмотря на показательность этих симптомов, у острой глаукомы нет патогномонических признаков (в противоположность хронической глаукоме). Поскольку эти симптомы можно наблюдать при других нарушениях глаз, тонометрия остается самым точным диагностическим инструментом. При любых угрозах потенциалу зрения следует проводить срочное снижение ВГД. Необратимая слепота глаза скоро станет достаточно очевидной.

Хроническая глаукома

Классическими и патогномоническими клиническими симптомами хронической глаукомы являются буфтальмия, появление полос на роговице и образование чашеобразного углубления в диске зрительного нерва. *Буфтальмия* наблюдается из-за растяжения и утончения коллагеновых волокон, которые составляют роговицу и склеру. Эти изменения происходят, когда ВГД бывает повышено в течение нескольких недель или месяцев. Следует отметить, что если период повышения ВГД слишком велик для растяжения роговицы и склеры, то и в сетчатке и зрительном нерве происходят необратимые изменения. Другими словами, глаз с буфтальмией почти всегда слеп. Исключения из этого правила иногда наблюдаются среди щенков. У молодых собак буфтальмия может развиваться за несколько дней из-за эластичности роговицы и склеры. У щенков эта эластичность защищает сетчатку. Поскольку глаз увеличивается в размерах по мере роста ВГД, одно высокое ВГД не является показателем глаукомы у молодых животных. Буфтальмия у щенков обратима, если можно нормализовать ВГД. Другим исключением являются китайские шарпеи, чау чау и бигли, у которых появляются полосы на роговице видящих глаз. Это сохранение зрения в увеличенных глазах может

быть обусловлено муцинозом коллагеновых волокон у китайских шарпеев и чау чау, повышающим эластичность роговицы и склеры, и коварной природой открытоугольной глаукомы, которая поражает исключительно биглей.

При буфтальмии роговица растягивается, появляются линейные разрывы десцеметовой оболочки, через которые внутриглазная жидкость проникает в роговичную склеру. Такие линейные разрывы называются *полосы роговицы*, *полосы десцеметовой оболочки* или *полосы Габа*. Это патогномонический признак хронической глаукомы, который обычно наблюдается на слепых глазах. Полосы Габа являются необратимыми изменениями, они не исчезают после нормализации ВГД.

Чаша диска зрительного нерва выглядит темнее нормального диска, она обусловлена дегенерацией аксонов и задним смещением продырявленной пластины решетчатой кости. Это изменение лучше всего идентифицировать с помощью непрямой офтальмоскопии, сравнивая нормальный и пораженный глаз. Со временем чаша становится видна через офтальмоскоп, для этого ВГД должно быть повышено уже несколько недель или месяцев. У большинства собак чаша диска зрительного нерва наблюдается в уже слепых глазах или в глазах с сильным нарушением зрения. Другими симптомами хронической глаукомы являются неоваскуляризация роговицы после обусловленного буфтальмией кератита, вывих и подвывих хрусталика, катаракта, дегенерация стекловидного тела и генерализованная дегенерация сетчатки, свидетельством которой является гиперрефлексивность тапетума и аттенуация сосудов сетчатки.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛАУКОМЫ

Выбор правильного лечения зависит от точной диагностики. Лечение, приемлемое для видящего глаза, не годится для ослепшего и болезненного. Владелец должен знать краткосрочный и долгосрочный прогноз, который ему сообщают после полной диагностики. Цель лечения зависит от прогноза зрения пораженным глазом. При острой глаукоме видящего или частично видящего глаза целью лечения является поддержание зрения и комфорта как можно дольше, используя все медикаментозные и хирургические методы лечения. В острых случаях ВГД нужно снижать быстро, эффективно и насколько возможно безопасно. Ветеринарный врач и владелец животного должны понимать, что у глаза, пораженного первичной глаукомой, очень неблагоприятный долгосрочный прогноз, вне зависимости от применяемого лечения. При необратимой слепоте цель лечения меняется. Самое главное, чем клиницист может помочь собаке со слепым глаукоматозным глазом, — это сделать глаз безболезненным, потому что тяжелая гипертензия вызывает сильную боль в глазу. Эта боль часто выражается в сонливости, подавленности, замкнутости, на которые владелец может сразу и не обратить внимания. Несмотря на то, что у людей ПОУГ обычно проявляется в безболезненной форме с потерей зрения, большинство форм глаукомы у собак сходны с закрытоугольной глаукомой у людей, при которой пациенты испытывают сильные боли вокруг глаза, сопровождаемые тошнотой и рвотой.

Поскольку первичная глаукома — двустороннее заболевание, большинство больных собак слепнут на оба глаза.

Таблица 1. Препараты, используемые для лечения глаукомы у собак

Гиперосмотические растворы

Маннитол (25%) – 1–2 г/кг, в/в, в течение 20 минут, после введения лишают воды на 4 часа, повторяют через 4–6 часов, если нужно
 Глицерин (50%) – 1–2 г/кг п/о. Может вызывать рвоту, не назначать собакам с диабетом

Системные ингибиторы карбоангидразы (ИК)

Дихлорфенамид (Даранид, *Merck & Co*) – 2–4 мг/кг, каждые 8–12 часов, самый сильный ИК, с небольшими побочными эффектами у собак

Метазоламид (Нептазан, *Lederle*) – 2–4 мг/кг, каждые 8–12 часов, выпускают в таблетках по 25 мг, что удобно для дозирования для мелких собак

Ацетазоламид (Диамокс, *Lederle*) – 4–8 мг/кг каждые 8–12 часов, самый дешевый ИК, но имеет много побочных эффектов

Ингибиторы карбоангидразы местного действия

Дорзоламид (Трусорп, *Merck & Co*) – каждые 8 часов (для людей), неподтвержденная эффективность для собак, не так сильны, как системные ИК

Холиномиметики

Раствор пилокарпина (2%) – каждые 6–12 часов, противопоказан при увеите, местное раздражение.

Пилокарпин-гель (Пилопин HS, *Alcon*) – 4%, каждые 24 часа

Эхотиофата йодид (Фосфолина йодид, *Wyeth-Ayerst*) – 0,06%, 0,125%, каждые 12–24 часа, не использовать с фосфоорганическими инсектицидами против блох

Демекариума бромид (Гуморсол, *Merck & Co*) – 0,125%, 0,25%, каждые 12–24 часа, не использовать с органофосфатными инсектицидами против блох

β-адреноблокаторы

Тимолола малеат (Тимоптик, *Merck & Co*) – 0,5%, каждые 12 часов, также выпускают в виде 0,25%-ного раствора, который неэффективен для собак, неселективный бета-блокатор, может вызывать бронхоспазм.

Бетаксолола HCl (Бетоптик, *Alcon*) – 0,5%, каждые 12 часов, селективный бета-блокатор, меньше побочных эффектов, чем у Тимолола, но слабее его

Симпатомиметики

Дипевефрина HCl (Пропин, *Allegan*) – 0,1%, каждые 12 часов

Простагландины

Латанопрост (Ксалатан, *Pharmacia & Upjohn*) – каждые 24 часа (для людей), непроверенная эффективность для собак, давать на ночь

Препараты калия

Хлорид калия (Slow-K, *Summit*) – таблетку 600 мг на собаку 25 кг п/о каждые 24 часа. Рекомендуют назначать с пероральными ИУА.

Но собаки не так зависимы от зрения, как люди. У них более развиты другие органы чувств — обоняние, слух и осязание, поэтому полная потеря зрения не будет так ослаблять этих животных, как людей, особенно если пораженные глаза будут безболезненными. Слепые животные, не испытывающие дискомфорта, могут продолжать вести активную жизнь.

ТЕРАПИЯ ПРИ НЕПОЛНОЙ ПОТЕРЕ ЗРЕНИЯ**Медикаментозная терапия**

Целью медикаментозного лечения является снижение ВГД путем уменьшения объема внутриглазной жидкости, снижения ее производства и/или увеличения ее оттока (таблица 1). Для срочной помощи при острой глаукоме используют осмотические препараты, потому что они обезвоживают стекловидное тело и снижают внутриглазной объем. Ингибиторы карбоангидразы, бета-блокаторы и симпатомиметики уменьшают производство внутриглазной жидкости. Симпатомиметики и аналоги простагландина повышают отток внутриглазной жидкости.

Осмотические растворы

Гиперосмотические растворы (внутривенно — маннитол, перорально — глицерин) нужно применять при резком повышении ВГД в видящем или частично видящем глазу. Эти препараты повышают осмоляльность плазмы, что приводит к осмотическому градиенту между глазными сосудами и внутриглазной жидкостью (главным образом в стекловидном теле). Гиперосмотические растворы являются самым сильным средством для снижения ВГД и обычно понижают его на 5 часов уже через 30 минут после введения. Они используются только в критической

ситуации, так как теряют свою эффективность уже при втором и третьем приеме, что делает осмотерапию непригодной для постоянного лечения. Маннитол назначают в дозировке 1–2 г/кг, его вводят внутривенно в течение 20 минут. Раствор маннитола высокой концентрации (20%) может кристаллизироваться при комнатной температуре, поэтому рекомендуется нагревать раствор для растворения кристаллов и вводить его через специальный гематологический фильтр. На 4 часа после введения маннитола животному не дают воды, чтобы поддержать дегидратацию внутри глаза. Маннитол никогда не был единственным препаратом для лечения глаукомы. Во время или перед введением маннитола следует назначить ингибитор карбоангидразы (см. далее), параллельно назначают один или более препаратов местного применения. Глицерин (50%) является пероральным осмотическим диуретиком, который также способен вызывать внутриглазную гипотензию. Он не так эффективен, как маннитол, и может вызывать рвоту. Его доза составляет 1,4 г/кг, но он противопоказан животным с диабетом, поскольку может вызывать гипергликемию. В течение 6–8 часов после лечения при нормализации ВГД животное направляют к ветеринару-офтальмологу.

Ингибиторы карбоангидразы

Пероральные ингибиторы карбоангидразы (ИК) являются основным средством лечения животных с глаукомой, они предназначены только для продолжительного системного лечения. Карбоангидраза катализирует углекислый газ и воду в уголекислую кислоту. ИК тормозят производство внутриглазной жидкости, блокируя этот процесс. Поскольку ИК снижают производство внутри-

глазной жидкости, то их используют при всех формах глаукомы. Действие пероральных ИК начинается через 2–3 часа после введения, максимального эффекта оно достигает через 4–8 часов, при этом ВГД обычно снижается на 20–30%. ИК являются наиболее сильными медикаментозными препаратами, приемлемыми для продолжительного контроля ВГД. Фермент карбоангидраза присутствует не только в тканях глаза, но и в почках, поджелудочной железе, центральной нервной системе, эритроцитах и легких. Из-за повсеместного присутствия карбоангидразы в организме у ИК возможны побочные эффекты — полиурия/полидипсия, метаболический ацидоз, апатия, вялость, анорексия, рвота, диарея и (редко) дискразия крови. Эти побочные эффекты наблюдались у 40–50% людей, принимающих ИК, им пришлось прекратить прием этих препаратов. При пероральном назначении ИК повышался выведение калия из организма, поэтому гипокалиемия стала основным следствием постоянного применения ИК. Рекомендуются пероральные добавки калия. Хотя собаки переносят системное лечение ИК лучше людей, вышеописанные побочные эффекты также имеют место. Как и боль при глаукоме, эти побочные эффекты могут быть смутными и оставаться незамеченными владельцами и ветеринарными врачами, пока не будут выражены в изменении поведения, снижении активности и аппетита. При выраженных побочных эффектах дозу снижают, назначают другой ИК или прекращают пероральное применение ИК. Дихлорфенамид (Даранид, *Merck & Co*) в дозе 2–4 мг/кг каждые 8–12 часов — самый сильный ИК, с небольшими побочными эффектами у собак. Большинство собак лучше переносят метазоламид и дихлорфенамид, чем ацетазоламид. Некоторые животные совершенно не переносят одни ИК, но хорошо воспринимают другие того же класса. Вне зависимости от типа и дозы системных ИК у 50% собак возможно появление побочных эффектов. При незначительных побочных эффектах и улучшении зрения препараты не отменяют. При выраженных побочных эффектах, болезненности глаз и отсутствии улучшения зрения назначается другая терапия.

Не так давно был выпущен новый ИК местного применения — дорзоламид (Турсорп, *Merck & Co*). Для людей дорзоламид назначали 3 раза в день, он очень эффективно снижал ВГД и не обладал побочными эффектами системных ИК. Есть несколько неподтвержденных испытаний дорзоламида на собаках. Он оказался полезен в некоторых случаях глаукомы у собак, но не способен снижать ВГД так эффективно, как пероральные ИК. В последнем исследовании людей с глаукомой вместе с дорзоламидом назначали пероральный ацетазоламид, что давало очень хороший гипотензивный эффект, но добавление дорзоламида к пероральному ацетазоламиду не давало такого существенного снижения ВГД.

Холиномиметики

Холиномиметики местного применения вызывают сокращение зрачка, сокращение ресничных мышц и повышают отток внутриглазной жидкости благодаря изменению конфигурации трабекулярной сети. Пилокарпин — холиномиметик прямого действия, его выпускают в виде раствора различной концентрации: наиболее эффективен для собак 2%-ный раствор. Теоретически пилокарпин

является самым эффективным средством для лечения наиболее распространенной среди собак ПОУГ. Большинство форм глаукомы у собак обусловлено сужением или закрытием иридокорнеального угла, а не трабекулярной сети, что ставит под вопрос эффективность лечения пилокарпином ЗУГ. Преимуществами пилокарпина является его эффективность для лечения некоторых видов глаукомы и относительная низкая стоимость. Недостатками являются местная реакция и необходимость назначения 3–4 раза в день. Выпускают 4%-ный гель пилокарпина, который можно закладывать в с/к мешок 1 раз в день. Поскольку пилокарпин проникает через гемато-офтальмологический барьер, его нельзя назначать при увеите или для лечения вторичной глаукомы.

Холиномиметиками непрямого действия являются эфотриофат йодид (Фосфолина йодид, *Wyeth-Ayerst*) и демекариума бромид (Гуморсол, *Merck & Co*), они ингибируют действие холинэстеразы, следовательно, повышают содержание эндогенного ацетилхолина. Эти препараты меньше раздражают глаза и действуют дольше пилокарпина, но они намного дороже. Как и пилокарпин, они могут активировать латентный увеит и обострять сопутствующий увеит. Поэтому их в основном используют при первичной глаукоме, особенно они полезны при первичной глаукоме с ранним вывихом или подвывихом хрусталика, потому что они вызывают миоз и препятствуют выходу вывихнутого хрусталика в переднюю камеру глаза, что может привести к острой глаукоме с блокадой зрачка, при которой требуется хирургическое вмешательство.

Бета-блокаторы

Несмотря на частоту назначений бета-блокаторов людям с глаукомой, их эффективность для собак остается спорной. Бета-блокаторы снижают ВГД путем уменьшения производства внутриглазной жидкости. Самым распространенным препаратом является 5%-ный раствор Тимолола малеата (Тимоптик, *Merck & Co*). Тимолол можно использовать при первичной и вторичной глаукоме, потому что он снижает производство внутриглазной жидкости и не обостряет увеит, как холиномиметики местного действия. Поскольку бета-блокаторы по-другому снижают производство внутриглазной жидкости, нежели ИК, их можно использовать вместе с последними для усиления гипотензивного действия. Тимолол часто применяется как дополнительное лечение, его комбинируют с пероральными ИК. Его нельзя использовать в качестве единственного препарата для лечения глаукоматозного глаза, но при первичной глаукоме можно применять его для профилактики развития глаукомы в другом глазу.

Симпатомиметики

Адренергические соединения снижают ВГД, стимулируя альфа- и бета-рецепторы, увеличивая отток внутриглазной жидкости и уменьшая ее производство. Как и в случае бета-блокаторов, они обладают минимальным эффектом как единственные препараты, но могут быть полезны в качестве дополнения к другим лекарственным средствам. Выпускают эpineфрин в глазных каплях и комбинированные капли с эpineфрином и пилокарпином. Дипевефрина гидрохлорид (Пропин, *Allegran*) является предшественником эpineфрина, в который он превращается в

передней камере глаза. Дипевефрина гидрохлорид является единственным препаратом в этой группе, потому что он лучше всех проникает в ткани глаза, меньше их раздражает, обладает более сильным действием и низкой токсичностью. Он дороже эpineфрина и комбинированных капель с эpineфрином и пилокарпином.

Аналоги простагландина

Латанопрост (Ксалатан, *Pharmacia & Upjohn*) — аналог простагландина, разработанный для снижения ВГД у людей. Первоначальные отчеты показали, что он оказался так же эффективен для понижения ВГД у людей с ПОУГ, как 0,5%-ный раствор тимолола малеата. Он снижает давление путем увеличения оттока внутриглазной жидкости увеосклеральным путем. Людям рекомендуется назначать по одной капле препарата 1 раз в день перед сном. Эффективность этого аналога простагландина для животных еще не была полностью оценена, хотя топическое применение PGF_{2a} и подобных препаратов значительно понижало ВГД у кроликов, кошек, собак и обезьян. Побочным эффектом продолжительного применения этого препарата у людей являлось изменение окраски радужки. Действие латанопроста еще не было до конца исследовано для людей и животных с закрытоугольной глаукомой. Этот препарат очень дорогой, поэтому может быть только последней альтернативой в лечении глаукомы.

Хирургическое лечение

Хирургические процедуры при глаукоме можно разделить на две категории: операции, снижающие производство внутриглазной жидкости путем разрушения части ресничного тела (циклодеструктивные процедуры), и операции, увеличивающие отток внутриглазной жидкости путем создания хирургическим путем нового механизма оттока (фильтрующие процедуры). Оба типа операций имеют свои преимущества и недостатки. При выборе хирургического типа лечения метод зависит от конкретной ситуации, предпочтения и опыта ветеринара-офтальмолога.

Циклодеструктивными процедурами являются трансклеральная криохирургия и лазерная циклофотокоагуляция. Криохирургия эффективна для снижения ВГД, но вызывает множество осложнений — образование катаракты, тяжелый увеит, гипотонию. Наиболее серьезным осложнением является временное, но очень резкое повышение ВГД после операции, которое очень трудно контролировать, и оно может привести к полной слепоте. При циклофотокоагуляции (ЦФК) используют Nd:YAG или диодный лазер, после операции понижается давление как в слепом, так и в видящем глазу. Хотя временное повышение ВГД и наблюдается после криохирургии, но его проще контролировать медикаментозным путем. Циклофотокоагуляция является неинвазивной процедурой, но для ее проведения нужен короткий общий наркоз. ЦФК при помощи диодного лазера снижала ВГД в 80% случаев и в 50% случаев сохраняла зрение в глаукоматозных глазах, не поддающихся медикаментозному лечению. Это относительно новая процедура, поэтому долгосрочные результаты пока не известны. Основным показанием для лазерной ЦФК является адьюнктивная терапия видящего или частично видящего глаза, ВГД которого не поддается снижению одной медикаментозной те-

рапией. Лазерная ЦФК позволяет сохранить зрение в глаукоматозном глазу на более продолжительное время, чем одна медикаментозная терапия. Также ее используют для профилактического лечения другого здорового глаза в случае первичной глаукомы, но есть риск потери зрения этим глазом в результате послеоперационного подъема давления и увеита.

Фильтрующими хирургическими процедурами являются склеротомия с ириденклизисом и гониоимплантируемое устройство. В прошлом эти процедуры редко имели продолжительный успех, потому что созданный хирургическим путем новый канал оттока внутриглазной жидкости вскоре засорялся фибрином и неизбежно рубцевался. Недавние разработки в микрохирургической технике и использование антипролиферативных препаратов, таких как митомицин-С (*Bristol-Meyers Oncology*) и 5-фторурацил (*Roche*), увеличили эффективность этих процедур, поэтому ветеринары-офтальмологи начали использовать их с новым энтузиазмом. Поскольку фильтрующие хирургические процедуры имеют высокую стоимость и вызывают осложнения, то их оставляют для лечения видящих или частично видящих глаз с глаукомой.

Хирургическое лечение видящих или частично видящих глаз с вывихом/подвывихом хрусталика на ранних стадиях глаукомы остается спорным. Имеют место сомнения, требуется ли срочное хирургическое вмешательство (внутрикапсулярная линсектомия) и медикаментозное снижение ВГД при остром вывихе хрусталика в переднюю камеру видящего глаза для предотвращения блокирующей зрачок глаукомы. Есть несогласие среди ветеринаров-офтальмологов и относительно лечения подвывихнутого хрусталика, остающегося в стекловидной ямке. Автор считает, что внутрикапсулярная линсектомия этих глаз неприемлема из-за высокой вероятности осложнений — спаек передней части стекловидного тела с задней частью капсулы хрусталика и вторичного отслоения сетчатки. Из опыта автора следует, что такие глаза остаются зрячими еще долгое время при помощи консервативного медикаментозного лечения миотическими агентами, затрудняющими выход хрусталика в переднюю камеру глаза, а также другими антиглаукоматозными препаратами. Но, несмотря на медикаментозную терапию, многие подобные хрусталики в конечном итоге выходят в переднюю камеру глаза, после чего требуется хирургическое вмешательство.

ЛЕЧЕНИЕ СЛЕПОТЫ И БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Медикаментозное лечение

Медикаментозная долгосрочная терапия не имеет смысла в лечении слепых и болезненных глаукоматозных глаз. Большинство антиглаукоматозных препаратов дороги и в этом случае малоэффективны. Но более важным является системная токсичность и побочные эффекты всех препаратов, включая и препараты местного действия. Пероральные ИУА являются самыми эффективными препаратами против глаукомы, но они же обладают очень сильными побочными эффектами. У многих людей после лечения пилокарпином развивались головные боли над глазами и нарушение зрения. Местное применение бета-блокаторов может вызывать сердечно-сосудистые или респираторные реакции. По мнению автора, из-за высокой стоимости и побочных эффектов показанием для приме-

ния любых препаратов против глаукомы может быть только сохранение зрения в глазах с глаукомой. Но если зрение уже потеряно и глаз болит, то для животного и его хозяина будет лучшим выходом применение сохраняющих хирургических процедур, которые делают слепой глаз безболезненным и предоставляют возможность отказаться от постоянной медикаментозной терапии.

Хирургическое лечение

Сохраняющими хирургическими процедурами на слепых глазах с глаукомой являются энуклеация, внутриглазная эвисцерация-имплантация и фармакологическая абляция ресничного тела при помощи введения гентамицина внутрь стекловидного тела. Предпочтительно проводить внутриглазную эвисцерацию-имплантацию на глазах, ослепших от первичной глаукомы. Эта процедура всегда имеет успешные результаты и придает вполне косметический вид и комфорт главному яблоку, для которого не требуется дальнейшего лечения. Из опыта автора следует, что эвисцерация-имплантация сохраняет жизнь собакам с первичной глаукомой, потому что практически все владельцы желают заботиться о слепом животном, но вид собаки без глаз может стать неприемлемым для некоторых людей.

Другим предпочтением автора является инъекция гентамицина внутрь стекловидного тела. Гентамицин токсичен для эпителия ресничного тела, который и продуцирует внутриглазную жидкость, но он также токсичен и для сетчатки, поэтому его применяют только для слепых глаз. Этот препарат следует очень осторожно использовать, если в глазу идет активное воспаление, потому что он может потенцировать увеит. Его никогда не применяют при внутриглазных опухолях или для глаз с глаукомой по неизвестной причине. Преимуществом является то, что эту процедуру можно проводить только под седативными препаратами и местной анестезией, что исключает общий наркоз и сильно снижает ее стоимость. Ее частыми осложнениями являются малое снижение ВГД, хронический персистирующий увеит, который может привести к гипотонии, также вызывающей боли, рецидивирующий гемофтальм и фтизис глазного яблока. Эти осложнения нужно обсудить с владельцем перед инъекцией, поскольку их вероятность составляет 30–40%. Несмотря на эти осложнения, фармакологическая абляция ресничного тела является необходимым лечением в некоторых ситуациях. Инъекция гентамицина внутрь стекловидного тела показана только после постановки точного диагноза последних стадий первичной глаукомы, который подтвержден тонометрией. Она противопоказана для видящих глаз и глаз с внутриглазными опухолями или инфекциями.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Врач должен объяснить владельцу животного, что первичная глаукома у собак — неизлечимое заболевание. Целью лечения является сохранение зрения насколько возможно долго, используя медикаментозное и/или хирургическое лечение, а также если поражен только один глаз, то сохранение зрения или замедление его потери на другом глазу. Часто необходима терапия несколькими препаратами. Самыми сильными гипотензивными препаратами являются ингибиторы карбоангидразы. При местном использова-

нии ИК эффективны только при ВГД меньше 35–40 мм рт. ст. Большинство животных лучше переносят пероральное назначение ИК и один или два препарата местного действия из различных классов. Автор предпочитает комбинацию пероральных ИК и тимолола. Большинство препаратов против глаукомы со временем теряют свою эффективность. Если давление начинает расти, несмотря на медикаментозную терапию, показано хирургическое вмешательство. Когда глаз необратимо слепнет и болит, показаны сохраняющие операции. Для глаз с глаукомой нужен постоянный мониторинг и тонометрия каждые 3 месяца. Более того, владельца нужно информировать о ранних симптомах глаукомы и рекомендовать ему обращаться к ветеринарному врачу при любой гиперемии, болях, помутнениях или изменении зрения в пораженном и непораженном глазах. У собак с первичной глаукомой профилактическое лечение бета-блокаторами местного действия, симпатомиметиками или миотическими препаратами может замедлить развитие глаукомы на другом здоровом глазу, но предотвратить глаукому неспособно.

Несмотря на последние достижения в лечении глаукомы, эта болезнь остается одной из самых сложных, как для врача, так и для владельца. Хотя в настоящее время существует множество противоглаукоматозных препаратов, врач должен помнить, что их эффективность и безопасность проверены для людей и собак с ПОУГ, а не для ЗУГ и других ее форм. При лечении всех случаев глаукомы необходимы оперативные консультации с ветеринарными врачами-офтальмологами.

Литература

- Bingaman DP, Lindley DM, Glickman NW, et al: Intraocular gentamicin and glaucoma: A retrospective study of 60 dog and cat eyes (1985-1993). *Vet Comp Ophthalmol* 4:113, 1994. *A discussion of the indications, dosages, and complications of pharmacologic ciliary body ablation using gentamicin.*
- Brooks DE: Canine and feline glaucomas. In: Kirk RW, ed: *Current Veterinary Therapy*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986, pp 656-659. *A discussion of the pathologic features and treatment of canine and feline glaucoma.*
- Cook C, Brinkmann M, Priehs D, et al: Diode laser transcleral cyclophoto-coagulation for glaucoma in dogs. *25th Sci Prog Am Coll Vet Ophthalmol* 4:113, 1995. *A description of the early results and outcome of diode laser CPC.*
- Derick RJ, Craig EL, Weber PA: Glaucoma therapy. In: Mauger TF, Craig EL, eds: *Havener's Ocular Pharmacology*, 6th ed. St. Louis: Mosby, 1994, pp 172-200. *A discussion of the pharmacokinetics, uses, indications, and side effects of systemic and topical antiglaucoma therapy in humans.*
- Glover TL, Nasisse MP, Davidson MG: Effects of topically applied mitomycin-C on intraocular pressure, facility of outflow, and fibrosis after glaucoma filtration surgery in clinically normal dogs. *Vet Comp Ophthalmol* 56:936, 1995. *This study showed that mitomycin suppresses fibrosis around silicone filtering implants.*
- Kural E, Lindley D, Krohne S: Canine glaucoma-Part I. *Compend ContinEduc* 17:1017, 1995. *A thorough discussion of the pathophysiology, clinical signs, and diagnosis of canine glaucoma.*
- Kural E, Lindley D, Krohne S: Canine glaucoma-Part II. *Compend ContinEduc* 17:1253, 1995. *A thorough discussion of the goals of therapy for glaucoma and the medical and surgical therapy available for canine glaucoma.*
- Martin CL, Ward DA: Medical therapy for glaucoma. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 647-651. *A discussion of the medical agents used in the treatment of canine and feline glaucoma.*
- Maus TL, Larsson LI, McLaren JW, et al: Comparison of dorzolamide

- and acetazolamide as suppressors of aqueous humor flow in humans. *Arch Ophthalmol* 115:45, 1997. *This study found that 2% dorzolamide was not as effective as systemically administered acetazolamide in reducing IOP in humans.*
- Miller PE: Glaucoma. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 12th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 1265-1272. *A discussion of the pathogenesis, diagnosis, and therapy for glaucoma.*
- Quinn RF, Parkinson K, Wilcock BP, et al: The effects of continuous wave Nd:YAG and semiconductor diode laser energy on the canine ciliary body: In vitro thermographic analysis. *Vet Comp Ophthalmol* 6:45, 1996. *Comparison of the effects of the Nd:YAG and diode lasers on the canine ciliary body.*
- Scherlie JPH: Glaucoma. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: *Kirk's Current Veterinary Therapy*, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992, pp 1125-1132. *A discussion of aqueous humor dynamics, glaucoma classification, and treatment.*
- Slater MR, Erb HN: Effects of risk factors and prophylactic treatment on primary glaucoma in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 188:1028, 1986. *An epidemiologic survey and discussion of the potential benefit of antiglaucoma prophylaxis in primary glaucoma of dogs.*
- Watson P, Stjernschantz J: Latanoprost Study Group: A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 103:126, 1996. *This study found that latanoprost administered once daily reduced IOP as well as timolol administered twice daily in human patients with POAG.*

Гипертоническая ретинопатия

ПАТРИЦИЯ ДЖ. СМИТ

Гипертоническая ретинопатия обусловлена системной сосудистой гипертензией у собак и кошек. Гипертензия – тяжелое хроническое заболевание. Без ранней диагностики и начала лечения гипертоническая ретинопатия зачастую приводит к нарушению зрения у домашних животных. Типичными глазными симптомами являются кровоизлияния в сетчатку, отек сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, гифема и частичное или полное отслоение сетчатки. Слепота и гифема часто заставляют владельцев обращаться к ветеринарам. В результате обследования глаз у клинициста появляются подозрения относительно системной гипертензии. Лечение гипертензии может привести к частичному восстановлению зрения.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Причины и патогенез системной гипертензии детально рассмотрены в различных учебниках. Системная гипертензия может быть первичной (эссенциальной) или вторичной. В отличие от людей, у которых заболеваемость эссенциальной гипертензией составляет 90% случаев, у домашних животных этот процент составляет всего 0,5–2% (у собак). У кошек эссенциальная гипертензия не отмечена вообще, хотя некоторые случаи можно отнести к первичной гипертензии. Чаще всего у домашних животных встречается вторичная гипертензия. Ее причинами могут быть болезни почек, гипертиреоз, гипотиреоз, гипернадренкортицизм, сахарный диабет, коарктация аорты, акромегалия, полицитемия и феохромоцитома. В литературе был отмечен один случай гипертензии у кошек, обусловленной большим количеством соли в питании. В нескольких исследованиях было показано, что у 93% собак и 61% кошек с болезнью почек отмечалась системная гипертензия. В группе кошек с гипертиреозом у 87% животных было повышенное кровяное давление.

Животных с системной гипертензией часто приводят к ветеринару из-за дефицита зрения, внезапной слепоты, гифемы или расширенных зрачков. У пациентов с силь-

ным дефицитом зрения и даже полной слепотой из-за двустороннего отслоения сетчатки часто наблюдается поразительная компенсация. В этих случаях сильный дефицит зрения и даже слепота обнаруживаются только когда животное попадает в незнакомую обстановку. У собак и кошек ранними офтальмологическими симптомами являются отек сетчатки, очаги внутрисетчаточного экссудата, сегментарное отслоение сетчатки. В случаях продвинутой гипертонической ретинопатии наблюдаются сильное кровотечение в сетчатке или стекловидном теле и большие пузырчатые области отслоения сетчатки. Гифема может случиться в любой момент кровотечения из крупных сосудов сетчатки.

В исследовании 24 кошек с системной гипертензией у всех животных была гипертоническая ретинопатия, а 20 из 24 (83,3%) были слепыми. В другом исследовании 36 кошек заболеваемость гипертонической ретинопатией у животных с почечной недостаточностью и гипертиреозом была соответственно 80% и 33%. Гипертоническая ретинопатия может присутствовать уже на момент диагностики гипертензии, но может появиться и несколько месяцев позднее.

Заболеваемость собак с системной гипертензией гипертонической ретинопатией пока не определена, но предположительно она должна быть ниже, чем у кошек. За период 22 месяца было представлено 5 собак со слепотой из-за внутриглазных кровотечений или отслоения сетчатки, у всех этих животных была системная гипертензия. У четырех собак из пяти была почечная недостаточность, а у одной диагностировали эссенциальную гипертензию. В литературе встречаются отдельные отчеты о собаках с системной гипертензией и нарушениями зрения.

ПАТОГЕНЕЗ

При экспериментальной гипертензии у собак гипертоническая ретинопатия обычно характеризовалась извилистостью сосудов, предсетчаточными и сетчаточными кро-

вотечениями, отеком сетчатки и диска зрительного нерва, отслоением сетчатки и иногда — диффузным внутриглазным кровотоком с неизбежной вторичной глаукомой и фтизисом глазного яблока. У людей-гипертоников найдено три основных внутриглазных проявления, связанных с системной гипертензией, — ретинопатия зрительного нерва, гипертоническая ретинопатия и гипертоническая хориоидопатия. Все три вида могут наблюдаться и у животных, при этом считается, что гипертонические ретинопатия и хориоидопатия с их проявлениями (кровотечение-отек сетчатки и отслоение сетчатки) у животных встречаются чаще. Использование данной терминологии — гипертоническая ретинопатия, хориоидопатия и невропатия зрительного нерва — нужно для ясности ситуации, потому что эти ткани, различные по анатомическим и физиологическим свойствам, обладают своим кровоснабжением. В артериолах сетчатки существует авторегуляция, и капилляры сетчатки нефенестрированы интерэндотелиальными соединениями. В сосудистой сети зрительного нерва также существует подобная система авторегуляции. В сосудистой оболочке глаза (огромном сосудистом ложе увеального тракта) хориоидальные капилляры фенестрированы, и на уровне пигментного эпителия сетчатки существует мембрана капиллярного слоя ресничного тела. Ложе сосудистой оболочки глаза находится под контролем (главным образом симпатической нервной системы) и не обладает авторегуляцией.

Основным признаком гипертонической ретинопатии является изменение сосудов, включая извилистость, очаговые околосоудистые транссудаты (ОВОТ), области отека сетчатки и кровотечения. Присутствие экссудата показывает нарушение авторегуляции. Целью авторегуляции является поддержание кровотока постоянным во время повышения и понижения перфузионного давления за счет соответственно сужения и расширения сосудов. При хронической гипертензии авторегуляторная вазоконстрикция будет компенсировать высокое давление, но при постоянном или очень высоком давлении эта система нарушается, что приводит к расширению сосудов. Расширенные сосуды подвергаются высокому внутрипросветному давлению, теряют эндотелиальные клетки и непрерывность, что приводит к нарушению мембраны сосудистой оболочки глаза и повышенной проницаемости. Появляются клинические симптомы — ОВОТ и отек сетчатки. ОВОТ выглядит как мелкие (размером с булавочную головку или острие иглы) круглые или овальные белые пятна рядом с основными артериями сетчатки, эти нарушения могут начинаться вместе с очагами аккумуляции жидкости внутри сетчатки, что наблюдается у собак и кошек. При персистирующей гипертензии макромолекулы плазмы просачиваются в стенки артериол и неизбежно вызывают фибриноидный некроз и тромбоз. Термин «фибриноидный некроз» используют для описания утолщения, гиалинизации и отложения фибрина в стенках артерий и артериол. Маленькое кровоизлияние в сетчатку имеет форму языков пламени, но сильное может прорывать мембрану и образовывать большое предретинальное кровоизлияние в стекловидное тело.

Гипертоническая хориоидопатия является результатом сильных изменений в ложе сосудистой оболочки глаза. Причиной гипертонической хориоидопатии является главным образом хориоидальная ишемия, которая приво-

дит к повреждениям вышележащего пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), скоплению экссудата под сетчаткой и отслоению сетчатки. Первой происходит констрикция сосудистой оболочки глаза, результатом которой является ишемия с последующим очаговым некрозом хориокапилляров (ХК) и соседнего вышележащего ПЭС, который питают ХК. Клиническими симптомами являются скопление экссудата под сетчаткой и отслоение сетчатки. Затем происходит тромбоз артериол и ХК и начинается фибриноидный некроз. Серозное отслоение сетчатки считается основным проявлением хориоидопатии.

С патологической точки зрения в хориоидальных артериях и артериолах наблюдаются гиперпластические изменения с сужением и обструкцией сосудов тромбами, отложениями фибрина в стенках сосудов и пролиферацией сосудов в виде луковой шелухи. Просачивание макромолекул плазмы в гладкие мышцы сосудов приводит к гиалинизации артериол. У приматов существует строгая корреляция между изменениями в циркуляции в сосудистой оболочке глаза и уровнем кровяного давления. При гистологических исследованиях сосудов сетчатки и сосудистой оболочки глаза у нескольких животных были описаны подобные изменения.

Таким образом, кровотечения и отеки во внутренних слоях сетчатки являются результатом патологического состояния сосудов сетчатки или гипертонической ретинопатии, а отслоение сетчатки, возможно, обусловлено повреждением сосудистой оболочки глаза, а именно гипертонической хориоидопатией. Дегенерацию сетчатки провоцируют сосудистые нарушения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза, которые вызывают ишемию, некроз и скопление экссудата при отслоении сетчатки. Поскольку диффузные и пузырьчатые отслоения сетчатки часто наблюдаются у домашних животных с гипертензией, то можно логически предположить, что их основной причиной являются диффузные нарушения в сосудистой оболочке глаза с диффузным прорывом ПЭС мембраны сосудистой оболочки глаза.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики гипертонической ретинопатии нужно полное офтальмологическое обследование и измерение повышенного кровяного давления. Диагноз гипертензии у собак и кошек ставят, если систолическое кровяное давление больше 160–180 мм рт.ст., а диастолическое — больше 100 мм рт.ст. В различных статьях были описаны методы измерения кровяного давления у домашних животных.

В полное офтальмологическое обследование входят измерение внутриглазного давления (ВГД) и мидриаза. У животных с гипотонией при пониженном ВГД будет присутствовать и увеит, но повышенное ВГД в данной ситуации может показывать вторичную глаукому. Зрачки часто расширены, и при отслоении сетчатки они слабо реагируют на свет. Но в зависимости от продолжительности и степени отслоения сетчатки, при недавнем отслоении может сохраняться зрачковый рефлекс. В присутствии зрачкового рефлекса и при отсутствии глаукомы зрачки расширяют 1%-ным раствором тропикамида, чтобы облегчить обследование задней камеры глаза. Ветеринарный врач может отметить присутствие кровеносных сосудов с вуалеобразной тканью (сетчаткой) или без нее,

которые видны позади хрусталика. Такой вид предполагает сильное, пузырчатое отслоение сетчатки.

Обследование задней камеры глаза должно выполняться при помощи прямой и непрямой офтальмоскопии. Непрямая офтальмоскопия проводится при помощи источника света и линз 20-D, что позволяет осмотреть большую область глазного дна. Обычными результатами обследования являются кровотечения и отеки сетчатки, очаги серозного экссудата внутри сетчатки и плоское или пузырчатое отслоение сетчатки. Могут наблюдаться извилистые артерии, но это не основное проявление. Также может присутствовать кровоизлияние в стекловидное тело. Нарушения по своему распространению могут быть асимметричными, однако в большинстве случаев у кошек нарушения симметричны в обоих глазах. Как правило, это старые кошки, которых приносят к ветеринару по поводу внезапной слепоты из-за двустороннего серозного отслоения сетчатки. Некоторые владельцы, обратившиеся к офтальмологу, говорят, что причиной отслоения сетчатки была травма. Однако маловероятно, что травма могла вызвать такие кардинальные изменения. Гипертоническая ретинопатия реже встречается у собак, но есть отчеты о подобных случаях (*Snyder, 1991; Paulsen et al., 1989*). Проявления этого заболевания сходны с описанным выше у кошек, но дополнительным симптомом будет отек диска зрительного нерва. Последний может наблюдаться и у кошек, но поскольку кошачий зрительный нерв немиелинизирован и сосуды неанастомозированы на поверхности нерва, распознать отек будет намного труднее. При гифеме, которая мешает обследованию задней камеры глаза, ультразвукография глаза может исключить внутриглазные новообразования и определить кровотечения в стекловидном теле или отслоение сетчатки.

Если офтальмологическое обследование предполагает гипертоническую ретинопатию, то для подтверждения диагноза нужно измерение повышенного кровяного давления. Всем животным с зафиксированным повышенным кровяным давлением нужно провести клиническое обследование, чтобы выяснить, первичная гипертония или вторичная. В план диагностики должны входить: полный анамнез, общий осмотр (включая аускультацию сердца и пальпацию почек и щитовидной железы), определение уровня гормонов щитовидной железы (особенно у кошек), полный анализ крови, биохимический анализ сыворотки и анализ мочи. Если не выявлены такие распространенные причины гипертонии, как болезнь почек и гипертиреоз, проводят дополнительные диагностические исследования – торакальную рентгенографию и ультразвукографию, биопсию почек, коагуляционный профиль, серологические исследования на инфекционные агенты, которые могут вызывать васкулит и кровотечения (эрлихиоз и пятнистая лихорадка Скалистых гор), а также тесты на другие эндокринные причины гипертонии – гиперадренокортицизм, феохромоцитому, сахарный диабет или первичный гиперальдостеронизм. Поскольку следствием гипертрофии левого желудочка часто является гипертония, пациентам-гипертоникам часто проводят УЗ исследование сердца. Более детально диагностика системной гипертонии описана в различных учебниках и научных трудах (см. *Labato and Ross, 1996*).

В дифференциальный диагноз сетчаточного кровотечения входят нарушения свертывания крови, иммунообусловленная тромбоцитопения, миелофтизиарная неоплазия, множественная миелома, отравление кумарином, эстроген-обусловленная супрессия костного мозга, инфекционные заболевания, вызывающие васкулит и коагулопатию (эрлихиоз и риккетсиоз), гипервязкость крови, лимфосаркома, полицитемия и системная красная волчанка. Сильная анемия у кошек вследствие гемобартонеллеза также может обуславливать кровотечения в сетчатке из-за ишемического повреждения сосудов. В дифференциальный диагноз серозного отслоения сетчатки у кошек входят гипертония, гипервязкость крови, инфекционные заболевания (гистоплазмоз, токсоплазмоз), лимфосаркома, множественная миелома и любое заболевание, вызывающее скопление экссудата под сетчаткой. Дифференциальный диагноз серозного отслоения сетчатки у собак сходен с кошками, но включает еще гиперлипидемию, идиопатическое иммунообусловленное (стероидреактивное) отслоение сетчатки и увеодерматологический синдром. Дифференциальный диагноз исключают после диагностики гипертонии и основной причины отслоения сетчатки.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения гипертонической ретинопатии и хороидопатии является снижение артериального кровяного давления. Терапия должна быть направлена на основную причину или механизм гипертонии. В нескольких статьях описаны стратегии лечения гипертонии (см. *Labato and Ross, 1996; Snyder, 1991; Dukes, 1992*). Все стратегии базируются на ограничении натрия в диете до 0,1–0,3%, но одно диетическое лечение не может быть эффективным. Нужна медикаментозная терапия, которая заключается в назначении диуретиков для уменьшения задержек натрия и воды в организме, симпатолитиков для снижения сердечного выброса и высвобождения ренина и вазодилаторов для снижения кровяного давления.

Увеит вследствие гифемы, но без глаукомы, лечат стероидами в форме глазных капель (0,1%-ный дексаметазон каждые 6–8 часов или 1%-ный преднизолон апетат каждые 6–8 часов) и мидириатическими циклоплегическими средствами (1%-ный атропин), которые нужны для поддержания зрачка в расширенном состоянии. Вторичную глаукому (от гифемы) лечат стероидами, как описано выше, и бета-блокаторами местного действия (0,5%-ный тимолол малеат, каждые 12 часов) и, по необходимости, системными ингибиторами карбоангидразы (ацетилорфенамид или метазоламид, 2–5 мг/кг каждые 8–12 часов перорально). Действие ИК нужно контролировать постоянно, при снижении давления назначают мидриатики короткого действия (1%-ный тропикамид) для профилактики образования синехии, которая позднее может нарушить зрение. Системные и топические стероиды нужно использовать очень осторожно, особенно при подозрении на гиперадренокортицизм, потому что в этом случае стероиды теоретически могут усиливать гипертонию, повышая производство ангиотензиногена и увеличивая чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам.

Лечение гипертонии и гипертонической ретинопатии у домашних животных осуществляется с различным

успехом. В каждом случае нужен индивидуальный подход. Дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, амлодипина безилат (Норвакс, *Pfizer Inc. NY, NY*), эффективен в дозировке 0,625 мг каждые 24 часа на кошку в качестве единственного агента. Он обладает минимальными побочными эффектами. В тяжелых случаях можно назначать 1,25 мг в день без каких-либо побочных эффектов. Мы наблюдали снижение кровяного давления и восстановление сетчатки уже через неделю лечения, но также были случаи персистирующего отслоения сетчатки в течение нескольких недель, несмотря на снизившееся кровяное давление. Для лечения гипертонической ретинопатии у собак используют тот же подход. Амлодипин использовался для собак с гипертонической ретинопатией в дозировке 0,625–1,25 мг на 10 фунтов в качестве единственного агента, был достигнут устойчивый контроль кровяного давления. Быстрого контроля кровяного давления можно добиться назначением нитропруссид натрия.

Добавление диуретиков и ингибиторов углеродной ангидразы теоретически должно облегчить восстановление сетчатки, но эта теория еще не подтверждена экспериментальными и клиническими испытаниями. Для собак и кошек используют тиазидные и петлевые диуретики. Теоретически диуретики должны ускорять ресорбцию жидкости под сетчаткой у животных с сильным пузырчатым отслоением.

Используя эти виды лечения, автор добилась сохранения зрения у некоторых кошек, однако усилилась почечная недостаточность, являющаяся основной причиной гипертензии. Во всех случаях необходим мониторинг кровяного давления, клинического состояния животного и биохимического анализа сыворотки. Рекомендуют проводить мониторинг кровяного давления раз в неделю или 2 раза в месяц с полным обследованием раз в 2–4 месяца. При провале гипотензивной терапии единственным агентом следует добавить другие агенты и вновь оценить состояние животного.

ПРОГНОЗ

Прогноз восстановления зрения при гипертонической ретинопатии зависит от степени изменений в сетчатке и стекловидном теле, а также от вторичных глазных заболеваний – гифемы и глаукомы. На восстановление зрения после возвращения сетчатки на место влияет продолжительность отслоения и величина поднятия сетчатки над ПЭС. На это в свою очередь влияет степень и продолжительность системной гипертензии. Внутренняя сосудистая сеть сетчатки питает в основном внутренние слои последней, а внешние слои зависят от кровоснабжения через сосудистую оболочку глаза. Таким образом, при отслоении сетчатки начинается ее дегенерация, поэтому при сильном отслоении (сильное пузырчатое отслоение, которое типично для кошек с гипертонической ретинопатией) дегенерация сетчатки может быть сильной и быстрой. Повреждение сетчатки также наблюдается при нарушении стенки сосудов, ишемии и вторичной дегенерации сетчатки. Основные почечные и сердечные заболевания еще больше нарушают кровоснабжение сетчатки, а уремия может вызывать токсические изменения внутри ткани сетчатки. И, наконец, если гифема индуцировала вторичную глаукому, которую не контролируют

медикаментозно, это может привести к серьезному нарушению зрения.

По мнению автора, прогноз сохранения зрения при гипертонической ретинопатии будет от осторожного до благоприятного. Хотя в литературе часто встречаются неблагоприятные прогнозы сохранения зрения в большинстве случаев, но в этих ситуациях применяли неправильную гипотензивную терапию, либо поздно начали лечение. Если кровяное давление и основное заболевание находятся под контролем, прогноз для сохранения зрения будет, повторим, от осторожного до благоприятного. Если медикаментозное лечение начали на ранних стадиях ретинопатии, до пузырчатого отслоения, прогноз будет еще лучше. Однако автор видела несколько кошек с сильным двусторонним пузырчатым отслоением, которые сохранили частичное зрение. Прогноз общего состояния пациентов также будет от осторожного до благоприятного в зависимости от основного заболевания, вызывающего гипертензию, а именно – от гипертиреоза или хронической почечной недостаточности.

Литература

- Dukes J: Hypertension: A review of the mechanisms, manifestations and management. *J Small Anim Pract* 33:119, 1992. *This is a good review of the causes of hypertension, equipment choices for blood pressure measurement, and treatment of hypertension.*
- Hayreh SS: Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica* 198:247, 1989. *This article reviews lesions found in the fundus of a hypertensive monkey model, many of which are found in domestic species.*
- Kobayashi DL, Peterson ME, Graves TK, et al: Hypertension in cats with chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Vet Intern Med* 4:58, 1990. *The incidence of hypertension in cats that is associated with renal failure or hyperthyroidism is examined.*
- Labato MA, Ross LA: Diagnosis and management of hypertension. In: August JR, ed: *Consultations in Feline Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 301. *This article presents a broad review of blood pressure control and measurement, diseases associated with systemic hypertension, clinical signs of hypertension, and dietary and medical management of hypertension in cats.*
- Lane I, Roberts S, Lappin M: Ocular manifestations of vascular disease: hypertension, hyperviscosity, and hyperlipidemia. *J Am Anim Hosp Assoc* 29:28, 1993. *This article discusses pathophysiology and ophthalmic clinical signs associated with hypertension and contains good fundus photographs of retinal lesions.*
- Littman M, Robertson J, Bovee K: Spontaneous systemic hypertension in dogs: Five cases (1981-1983). *J Am Vet Med Assoc* 193:486, 1988. *This article discusses five dogs that presented for blindness and ocular manifestations secondary to hypertension and the various strategies used to treat them.*
- Littman MP: Spontaneous systemic hypertension in 24 cats. *J Vet Intern Med* 8:79, 1994. *Twenty-four cases of feline hypertension are reviewed, with discussion of common clinical findings, underlying causes, and choice of and response to medical treatment of hypertension.*
- Morgan R: Systemic hypertension in four cats: Ocular and medical findings. *J Am Anim Hosp Assoc* 22:615, 1986. *A series of feline cases, all with renal failure and secondary hypertension, is presented, along with good-quality photographs of hemorrhagic ocular changes.*
- Paulsen R, Allen T, Jaenke R, et al: Arterial hypertension in two canine siblings: Ocular and systemic manifestations. *J Am Anim Hosp Assoc* 25:287, 1989. *This article presents clinical photographs of ocular changes associated with hypertension in two dogs along with a discussion and photomicrographs of histopathologic changes.*

Sansom J, Barnett KC, Dunn KA, et al: Ocular disease associated with hypertension in 16 cats. *J Small Anim Pract* 35:604, 1994. *This is a review of ocular disease associated with hypertension in cats, with good clinical photographs of retinal changes.*

Snyder P: Canine Hypertensive Disease. *Compend Contin Educ Pract Vet [Small Anim Pract]* 13:1785, 1991. *This article reviews the incidence, pathophysiology, causes, diagnosis, and treatment of systemic hypertension in dogs.*

Snyder PS, Henik RA: Feline Systemic Hypertension. San

Francisco: Proceedings of the 12th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, 1994, p 126. *This is a brief review of diagnosis and treatment of hypertension with discussion of use of amlodipine.*

Stiles J, Polzin D, Bistner S: The prevalence of retinopathy in cats with systemic hypertension and chronic renal failure or hyperthyroidism. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:564, 1994. *This review discusses the signs and prevalence of hypertensive retinopathy in renal failure or hyperthyroidism in cats and has good photographs of retinal changes.*

Экзофтальм

Дэвид Т. Ремси

Экзофтальмом называется аномальная протрузия глазного яблока. Это наиболее распространенный клинический симптом заболевания глазницы у собак и кошек, чаще всего его обуславливает присутствие масс или пространственных заболеваний глазницы. Однако экзофтальм не всегда связан с заболеваниями глазницы. Крайняя вариабельность в строении глазницы и черепа у различных пород собак и кошек приводит к различному объему глазницы. У собак и кошек с брахицефальным строением черепа мелкая глазница, что связано с большим пучеглазием, чем у животных с мезатицефальным и долихоцефальным строением черепа, у которых менее выпуклые глазные яблоки.

Экзофтальм следует дифференцировать от псевдоэкзофтальма (симуляция аномально выдающегося глазного яблока) и буфтальма (абсолютное увеличение глазного яблока — осложнения при хронической глаукоме). Псевдоэкзофтальм вызывают энтофтальм или фтизис контралатерального глазного яблока, либо асимметричное строение век (включая и третье веко). Ретракция верхнего века ипсилатерального глаза или расширение зрачка имитирует экзофтальм на ипсилатеральном глазном яблоке. При подозрении на буфтальм всегда нужно измерять внутриглазное давление и горизонтальный диаметр роговицы, обследовать зрительный нерв и сравнивать результаты с другим глазом.

ИСТИННЫЙ ЭКЗОФТАЛЬМ

Нарушения глазницы характеризуются клиническими симптомами, которые изменяют вид, функции и положение глазного яблока, век и вспомогательных структур глаза. При подозрении на заболевание глазницы нужно собрать полный анамнез и провести полный офтальмологический и общий осмотр. Экзофтальм может быть односторонним и двусторонним, врожденным и приобретенным. Направление смещения глазного яблока относительно края глазницы используют для локализации масс, это направление обычно противоположно месту массы. При явном экзофтальме прежде всего следует предполагать инфекционные, воспалительные, неопластические и кистозные заболевания тканей глазницы или

распространение в глазницу окружающих тканей. Реже причинами экзофтальма являются травмы, нарушения сосудов глазницы, миграция паразитов, кровотечение и нарушение свертывания крови, черепно-лицевые дефекты (гидроцефалия) и пролиферативные заболевания плоских костей глазницы и вертикальной ветви нижней челюсти (краниомандибулярная остеопатия). Воспалительные и кистозные заболевания глазницы имеют благоприятный прогноз, а неопластические заболевания — неблагоприятный.

Резкое начало и прогрессирование экзофтальма и клинических симптомов сильной боли типично при остром воспалении, травме, кровотечении и инфекции. Медленное прогрессирование и статический экзофтальм при отсутствии боли более типичны для кистозных, сосудистых и структурных нарушений глазницы. Постепенная протрузия глазного яблока и отсутствие или минимальные симптомы более чаще всего связаны с хроническим воспалением или новообразованием внутри глазницы. Динамический перемежающийся экзофтальм, который зависит от наклона головы, является диагностическим признаком сосудистых нарушений с первичным венозным компонентом. Пульсирующий, статический экзофтальм с аускультационными шумами поверх глазницы или без них обусловлен внутриглазничными сосудистыми аномалиями с артериальным компонентом.

ОСМОТР ЖИВОТНЫХ С ЭКЗОФТАЛЬМОМ

При любом подозрении на заболевание глазницы показан тщательный офтальмологический осмотр. При подозрении на экзофтальм нужно оценить зрение, движение зрачка и глаза, а также положение и функции век. Край глазничной кости и ростральные ткани глазницы нужно пальпировать на предмет повышения температуры, различий в текстуре и плотности ткани, а также единичных или диффузных масс и сравнить эти результаты с другой глазницей. Повышенное сопротивление глазного яблока надавливанию пальцами через закрытое веко говорит о присутствии неспецифических внутриглазничных масс, которые могут обструктировать венозный дренаж глазницы и приводить к застою крови в окологлазничных

тканях. Могут присутствовать сильная гиперемия конъюнктивы, хемоз и блефарозедема. Легкая эписклеральная инъекция и повышенное внутриглазное давление могут быть обусловлены обструкцией эписклерального и глазничного венозного дренажа. При обследовании глазного дна можно выявить вмятины на задней стенке склеры, складки сосудистой оболочки глаза и плоское отслоение сетчатки, которые обусловлены очаговыми неопластическими и кистозными внутриглазничными массами. Компрессионная невропатия зрительного нерва вследствие глазничного заболевания может проявляться в виде отека диска зрительного нерва.

При любых подозрениях на внутриглазное заболевание необходим тщательный осмотр полости рта, для которого может потребоваться седация или общий наркоз. Нужно осмотреть сосочки скуловых слюнных желез на предмет покраснения или признаков скулового сиалоаденита. Выпуклости слизистой оболочки каудально и медиально ко вторым молярам верхней челюсти осматривают редко, но они являются показателями глазничного целлюлита или абсцесса. Обследование каудальных зубов верхней челюсти при помощи периодонтального или стоматологического зонда может выявить периодонтоз, который сопутствует или осложняет сепсис глазницы. Хорошо видимые аномалии каудальных зубов верхней челюсти могут быть показателями некроза пульпового канала, развития околокорневого абсцесса или глазничного целлюлита или абсцесса. Если осмотр полости рта не выявил никаких нарушений, то проводят эхографию глазницы и делают рентгенографию каудальных зубов верхней челюсти. После идентификации нарушения проводят ультразвукографическую тонкоигольную аспирацию и биопсию для цитологических анализов, посева бактериальных культур и теста на чувствительность к антибиотикам. Перед назначением лечения часто проводят визуализацию глазницы (эхографию, магнитный резонанс и компьютерную томографию), чтобы определить распространение внутриглазного заболевания.

Воспалительные заболевания глазницы

Наиболее распространенной причиной воспалительных заболеваний глазницы у собак (реже у кошек) являются целлюлиты и абсцессы, обусловленные внутриглазничными инородными телами, бактериями, болезнями зубов, дакриоденитом, а также грибковыми или паразитарными заболеваниями. Миозит жевательных мышц, внеглазничный полимиозит и скуловой сиалоаденит являются распространенными причинами экзофтальма у собак, но не были отмечены у кошек.

Целлюлит и абсцесс глазницы

Целлюлит глазницы является диффузным воспалением внутриглазничных тканей, которое чаще всего вызывает инфекция аэробными или анаэробными бактериями. Жидкий экссудат распространяется по путям циркуляции между тканями. Инфекция и воспаление экстракранального пространства могут привести к разрушению плоскостей тканей и вовлечению интракранального пространства. Целлюлит глазницы может распространиться от инфекционных и воспалительных заболеваний соседних структур и пространств (заболеваний периодонта, синусита, дакриоденита, сиалоаденита, панеофтальмита), он

может иметь трансконъюнктивальное, трансоральное и транспальпебральное происхождение, его причиной могут быть инородные тела или сепсис. Клиническими симптомами целлюлита являются экзофтальм, покраснение, отек век, хемоз, конъюнктивальная гиперемия, выпадение третьего века и боль при надавливании на глазное яблоко или при открывании рта. Целлюлит опасен для зрения, может затруднять движение глаз и зрачковый рефлекс, вызывать рост внутриглазного давления, снижать чувствительность век и окологлазничных тканей, его результатом может стать кератит. В редких случаях автор наблюдал области набухания и свищеобразования в слизистой оболочке полости рта каудально и медиально ко вторым молярам верхней челюсти. При сравнении ультрасонограмм нормальной и пораженной глазниц можно увидеть неровные, слабо очерченные или эхопрозрачные области внутри мягких тканей глазницы. Для сбора образцов для посева аэробных и анаэробных культур и теста на чувствительность к антибиотикам проводят ультразвукографическую тонкоигольную аспирацию.

Лечение целлюлита глазницы зависит от тяжести клинических симптомов. При отсутствии лечения целлюлит всегда приводит к абсцессам внутри глазницы. Вначале перорально и парентерально назначают антибиотики с широким спектром действия (например, амоксициллин-клавуланат-амоксилав). Можно назначить противовоспалительные дозы кортикостероидов или нестероидных противовоспалительных препаратов, но необходим постоянный мониторинг (каждые 2 часа) за симптомами функциональной деградации в первые 24–48 часов. По мнению автора, хирургическое устранение целлюлита (описано ниже) показано при отсутствии реакции на лечение в первые 12–24 часа или при прогрессирующей деградации и угрозе функциям глаза. При получении ультрасонографических симптомов абсцесса показано хирургическое вмешательство. Если на рентгенограммах видны доказательства периодонтального заболевания каудальных зубов верхней челюсти, устанавливают трансальвеолярный дренаж путем удаления пораженных зубов; а дренаж через слизистую оболочку полости рта каудально ко вторым молярам верхней челюсти в этой ситуации не нужен. Если получены нормальные рентгеновские снимки зубов, а при УЗИ внутри глазницы обнаружен абсцесс, тогда под общим наркозом устанавливают дренаж через слизистую оболочку полости рта. Слизистую оболочку подготавливают к асептической операции и каудально и медиально ко вторым молярам верхней челюсти делают разрез длиной 1 см. Нужно осторожно разрезать только слизистую оболочку. В разрез вводят стерильный тупой зонд и осторожно продвигают его через медиальную крыловидную мышцу в экстракранальное пространство. Вне зависимости, будет или не будет дренироваться гной из раны, через нее в глазницу вводят стерильный увлажненный тампон для сбора образцов на посев культур и теста на чувствительность к антибиотикам. Образцы окрашивают по Граму и проводят цитологический анализ. Глазничное пространство можно промыть стерильным 0,9%-ным физиологическим раствором или раствором хлоргексидина, разведенным стерильной водой до концентрации 0,05%. Для профилактики кератита назначают топические офтальмологические мази без кортикостероидов. Следует избегать временной тарсорофии или давящих

повязок на глаз, потому что они увеличивают внутриглазное давление и нарушают нейрососудистые структуры. Для фиксирования симптомов функциональной дегенерации нужен постоянный мониторинг зрения, движения глаз и зрачка и внутриглазного давления.

Миозит жевательных мышц

Миозит жевательных мышц является иммунообусловленным заболеванием. Поражаются мышцы, идущие от венечного отростка нижней челюсти, иннервированной тройничным нервом, и заканчивающиеся в волокнах типа 2М. Миозит вызывает клеточный и гуморальный ответ, селективно направленный против волокон 2М. Три из этих мышц образуют медиальную, каудолатеральную и вентральную мягкотканевую границу глазницы, их опухание часто приводит к экзофтальму (чаще двустороннему) и диплопии. Вторжение жевательных мышц в глазничное пространство также вызывает пассивный подъем третьего века. Была отмечена слепота, но редко. Часто отмечают тризм, а при попытках открыть пасть или при надавливании на височную и жевательную мышцу животное испытывает сильную боль. В нескольких отчетах было выдвинуто предположение о предрасположенности немецких овчарок и веймаранеров, но два последних больших исследования (48 собак) не выявили породной и половой предрасположенности к заболеванию. В большинстве мышечных биоптатов доминировали лимфоциты и плазматические клетки, а не эозинофилы, следовательно, это был не эозинофильный миозит. Предварительный диагноз миозита жевательных мышц ставят на основании типичных клинических симптомов, подъема сывороточной концентрации креатинин киназы и отсутствии клинических или лабораторных доказательств других системных или мышечных заболеваний (токсоплазмоза, полимиозита). Диагноз подтверждают результатами гистологических анализов замороженных срезов жевательных мышц, в которых найдены аутоантитела к мышечным волокнам 2М, или же аутоантитела находят в сыворотке крови. Кортикостероидные препараты следует применять в иммуносупрессивной дозе в течение минимально 21-го дня (1–1,5 мг/кг п/о каждые 12 часов), затем дозу снижают до 0,5 мг/кг п/о каждые 12 часов курсом 21-й день, постепенно уменьшая дозу препарата при применении через день. Хорошая реакция на лечение наблюдается уже в первую неделю, но возможны рецидивы, если первую высокую дозу начинают снижать раньше 21-го дня.

Окологлазничный полимиозит

Двусторонний окологлазничный полимиозит (ДОП) является воспалительной миопатией, которая ограничена окологлазничными мышцами у собак. В ретроспективном исследовании 35 собак были определены распространенные клинические симптомы и течение болезни, идентифицирована демографическая направленность и факторы риска для развития ДОП, а также даны гистохимические характеристики инфильтратам мононуклеарных воспалительных клеток в окологлазничных мышцах у большой группы собак. Средний возраст пораженных собак составил 8 месяцев. Были поражены 22 суки (63%) и 12 кобелей (34%). 23 из 35 собак были золотистыми ретриверами (66%). Собаки других пород были до-

bermanами (4 собаки, 11%), пойнтерами (3 собаки, 9%), лабрадорами ретриверами (1 собака, 3%) и метисами (4 собаки, 11%). Стрессовые факторы (овариогистерэктомия, кастрация, нарушение эстрального цикла, содержание в питомнике) отмечены у 15 из 35 собак (43%), все стрессы произошли в течение 14 дней до начала клинических симптомов ДОП.

Самым ранним клиническим симптомом был хемоз конъюнктивы глазного яблока, он присутствовал за 2–8 дней до появления двустороннего экзофтальма. Экзофтальм всегда был двусторонним, но не симметричным. Ретракция верхнего века и обзор склеры на 360 градусов был отмечен у 12 собак (34%). Клиническими симптомами были также элевация третьего века и боль при надавливании на глазное яблоко и при обследовании полости рта. У 8 из 35 собак (23%) наблюдались симптомы, предполагающие диплопию, отсутствие глубокой перцепции или слепоту. У пяти собак наблюдались изменения глазного дна – компрессионная невропатия зрительного нерва, извилистость вен сетчатки и очаговый ретинит, все эти нарушения прошли после лечения. У 10 собак было повышено внутриглазное давление, это было обусловлено повышенным эписклеральным давлением из-за обструкции венозного дренажа глазницы.

Исследования нормальных окологлазничных мышц выявили в них уникальные мышечные волокна, которые сильно отличаются от мышц конечностей и жевательных мышц. На основе гистохимического и иммуногистохимического окрашивания в окологлазничных мышцах было выявлено три типа волокон – тонкие, толстые и гранулярные. При сравнении биоптатов окологлазничных мышц собак с ДВП после иммуногистохимического окрашивания с образцами здоровых контрольных собак были выявлены мононуклеарноклеточные инфильтраты, состоящие главным образом из CD3⁺ Т-лимфоцитов и миелоидных гистоцитарных макрофагов. Небольшое количество моноклональных клеточных инфильтратов в мышце-ретракторе глазного яблока было сосредоточено в основном в периферическом слое мышцы, состоящем из тонких волокон, что предполагало клеточную иммунную реакцию на белки мышечных волокон окологлазничных мышц. В тканях не окрасились моноклональные антитела на IgM, IgG и IgA. Во всех исследованных тканях наблюдались диффузный мышечный фиброз, дискоидная дегенерация и регенерация мышечных волокон. Воспалительные клетки отсутствовали в сухожилиях окологлазничных мышц и соединительных тканях. Ни у одной из собак не нашли аутоантител против мышечных волокон 2М или повышения уровня креатининкиназы, дистиреоза или токсоплазмоза.

Лечение иммуносупрессивными дозами кортикостероидов (1–2,2 мг/кг п/о каждые 12 часов) привело к быстрой ремиссии экзофтальма, но часто наблюдались рецидивы, если начальную дозировку снижали раньше 21-го дня или интервалы между приемами увеличивали до 24 часов (20 собак, 57%). У 21 собаки из 26 (81%), которых можно было обследовать впоследствии, наблюдались рецидивы экзофтальма. У 6 из 26 собак (23%) рецидивы точно коррелировались с эстральным циклом и периодами содержания в питомнике.

Хотя основной механизм ДОП до конца не определен, это заболевание следует считать уникальной фор-

мой миозита мышц глаза и дифференцировать от миозита жевательных мышц, во многих отношениях ДОП похоже на идиопатическое воспалительное заболевание глазницы у людей. Сыворотку больных собак нужно исследовать на предмет аутоантител к тонким волокнам окологлазничных мышц.

Кистозное поражение глазницы

Экзофтальм может быть вызван кистами глазничных структур, которые развиваются из слезных желез, желез третьего века, скуловых слюнных желез или эпителиума конъюнктивы, полости носа или околоносовых пазух. Врожденные анатомические аномалии и новообразования железистой ткани также могут формировать кисты. Кисты могут выпячиваться под свод конъюнктивы, при освещении они выглядят как светлые голубовато-серые выпуклости, видимые даже сквозь закрытые веки. Внутриглазничные кисты обычно безболезненны до момента развития сопутствующего аденита и целлюлита. На ультрасонограммах глазницы кисты выглядят анэхогенными или гипоехогенными. В тонкоигольных аспиратах обычно содержится прозрачная или рыжеватая вязкая или серозная жидкость. Для лечения кисты слезных желез или конъюнктивы применяют марсупиализацию конъюнктивального пространства. При кистах слюнных желез, эпителиа полости носа и околоносовых пазух проводят хирургическую экцизию в виде ограниченной орбитотомии. Перед аспирацией содержимого кисты ее разрезают под тупым углом. Удаленные ткани отправляют на гистологические анализы.

Новообразования глазницы

Новообразования глазницы подразделяются на первичные опухоли внутриглазничных структур и тканей и вторичные местные опухоли или метастазы, а также очаги многоочагового заболевания. Первичные глазничные новообразования чаще наблюдаются у собак и по своим гистологическим критериям классифицируются как злокачественные. Вторичные новообразования являются инфильтратами в глазницу из опухолей соседних тканей, это наиболее распространенные внутриглазничные новообразования среди кошек. Средний возраст диагностики новообразований у собак и кошек – 8–9 лет. Односторонний экзофтальм является наиболее распространенным клиническим симптомом внутриглазничной неоплазии, которая характеризуется скрытым началом и постепенным прогрессированием. Новообразования обычно безболезненны. Часто наблюдается страбизм, неосевое смещение глазного яблока и выпадение третьего века. Для идентификации метастазов и остеолита нужно выполнить рентгенографию черепа и грудной клетки. Лечение зависит от типа и распространения новообразования. Для цитологических и гистологических анализов проводят тонкоигольную аспирацию и биопсию под контролем ультразвука и компьютерной томографии, определяют вид новообразования для выбора метода лечения. Для установления распространения новообразования и разработки плана хирургической операции нужно провести визуализацию при помощи магнитного резонанса и компьютерной томографии. Хорошо очерченные злокачественные опухоли и неинфильтративные доброкачественные опухоли глазницы встречаются редко, для их удале-

ния проводят орбитотомию. Для удаления инвазивных или инфильтративных масс, не выходящих за пределы глазницы, показана экзентерация. При разрастании массы за пределы глазницы показана частичная или полная орбитэктомия. На основе гистологических анализов удаленных тканей проводят дополнительные процедуры – облучение и химиотерапию. После экзентерации и орбитэктомии часто наблюдаются рецидивы и метастазы, но безопухолевый интервал больше после орбитэктомии.

Травматический проптоз

Проптоз – это ретроальное смещение глазного яблока из глазницы. Защемление век краем глазницы усиливает спазм круговой мышцы глаза и затрудняет кровоснабжение глаза. Чаще всего бывают поражены собаки с брахицефальными черепами, мелкими глазницами и широкой глазной щелью. Для индуцирования проптоза у кошек и небрахицефальных собак нужно большое травматическое усилие, поэтому проптозу обычно сопутствуют сильные травмы внутриглазных и лицевых нервов, а также нарушения центральной нервной системы. Наиболее распространенными осложнениями проптоза у собак являются страбизм, хемоз, кератит, язвы роговицы и гифема. У кошек обычно наблюдаются сопутствующие переломы лицевых костей, гифема и перфорация роговицы. Все проптозные глазные яблоки без разрывов зрительного нерва или сильной перфорации возвращают на место. Даже глаза, ослепшие в результате проптоза, у этих собак будут иметь лучший косметический вид, чем у собак после экзентерации. Благоприятными прогностическими признаками для сохранения зрения после хирургического возвращения глазного яблока после проптоза будут брахицефальное строение черепа, сохранившееся зрение в проптодном глазу, положительный прямой и согласованный зрачковый рефлекс и нормальный вид задней камеры глаза. Размер зрачка не коррелируется со зрением, его не следует использовать как прогностический показатель. Неблагоприятными прогностическими признаками до хирургического возвращения глаза на место будут проптоз у кошек и небрахицефальных собак, разрыв зрительного нерва, отрыв трех или более окологлазничных мышц, обширная гифема, невидимый зрачок и переломы лицевых костей черепа. У кошек после восстановления проптозных глаз зрение возвращается очень редко.

Травматический проптоз является критической ситуацией, в которой необходимо срочное восстановление глазного яблока, но только после стабилизации физического и неврологического состояния животного (см. *следующую статью*). С кожи около глазницы нужно удалить кровь и остатки тканей, затем, если состояние животного стабильно, под общим наркозом, если состояние нестабильно, то под местной анестезией, проводят латеральную кантотомию ножницами с тупыми концами. Никогда не следует прикладывать силу во время возвращения глазного яблока в глазницу. Края век приподнимают, чтобы облегчить последующий захват ими глазного яблока. Затем разрез латеральной кантотомии закрывают в два слоя, после чего для ограничения накладывают швы височной тарсорофии, оставляя медиальную часть угла глазной щели открытой для введения топических медикаментов. Поскольку в большинстве случаев развивается язвенный кератит, то не рекомендуют при-

менять мази с кортикостероидами. Каждые 6 часов в глаз закладывают мази с антибиотиками широкого спектра действия. Для лечения травматического иридоциклита каждые 12 часов закапывают атропин. Невропатию зрительного нерва, иридоциклит и воспаление глазницы лечат преднизолоном перорально (для собак – 1 мг/кг каждые 12 часов, для кошек – 2 мг/кг каждые 12 часов) в течение 7 дней, затем в последующие 14 дней дозировку снижают. Никогда не следует проводить ретробульбарные инъекции препаратов (кортикостероидов), потому что они увеличивают давление в глазнице и могут нарушить нервно-сосудистые структуры. Также рекомендуют пероральное назначение антибиотиков широкого спектра действия. Швы тарсорафии снимают на 10–28-й день после операции, их можно удалять постепенно. Частыми осложнениями проптоза являются лагофтальм, сухой кератоконъюнктивит, невротический кератит, страбизм, язвы роговицы, постоянная слепота и фтизис глазного яблока.

Литература

Gilger BC, Hamilton HL, Wilkie DA, et al: Traumatic ocular proptosis in dogs and cats: 84 cases (1980-1993). J Am Vet Med Assoc

206:1186, 1995. *Risk factors for traumatic proptosis and results of treatment outcome are reviewed.*

Gilger BC, McLaughlin SA, Whitley RD, et al: Orbital neoplasms in cats: 21 cases (1974-1990). J Am Vet Med Assoc 201:1083, 1992. *A retrospective report of the clinical signs and course of orbital disease in cats is reported.*

Ramsey DT, Gerding PA, Hamor RE, et al: Histochemical and morphometric analysis of fiber types in extraocular muscles of dogs. Proc Am Coll Vet Ophthalmol 26:129, 1995. *This article describes histochemical staining characteristics and myo-fiber morphologic features of normal extraocular muscle of dogs.*

Ramsey DT, Hamor RE, Gerding PA, et al: Clinical and immunohistochemical characteristics of bilateral extraocular polymyositis of dogs. Proc Am Coll Vet Ophthalmol 26:130, 1995. *This is a review of bilateral extraocular polymyositis of dogs.*

Ramsey DT, Manfra Marretta S, Hamor RE, et al: Ophthalmic manifestations and complications of dental disease in dogs and cats. J Am Anim Hosp Assoc 32:215, 1996. *Common ophthalmic manifestations of dental disease and treatment recommendations are described.*

Shelton GD, Cardinet GH III: Canine masticatory muscle disorders. In: Kirk RW, Bonagura JD, eds: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 816. *A clinical description of masticatory myopathy, results of histochemical staining of affected masticatory muscle, and recommendations for treatment are given.*

Критические офтальмологические ситуации

Тони ГЛОВЕР

Последствия критических ситуаций проявляются с течением времени. То, что владелец считает критической ситуацией, на самом деле не оказывается таковой. То, что ветеринарный врач считает критической ситуацией, обычно ею и оказывается, но владелец не распознает проблему в момент оказания его животному неотложной помощи. В этой статье приведены основные офтальмологические кризисы, если их не диагностировать и не лечить в течение первых же часов, то они могут привести к потере органа или его функций. Также здесь описаны состояния с острым началом, которые не могут повлиять на зрение.

ГЛАЗНИЦА

Проптоз

Глазница представляет собой костную полость, в которой располагаются глазное яблоко, его мышцы, кровеносные сосуды, нервы и жировую ткань. Экзофтальмом называется протрузия (увеличение) глазного яблока (см. предыдущую статью). Часто его вызывает ретробульбарное заболевание — неоплазия или абсцесс. В противоположность ему проптозом является острая ситуация, когда глазное яблоко под действием внешней силы выходит за границы глазницы и век, которые его защемляют в этом положении. Проптоз бывает односторонним и двусторонним и всегда является последствием травмы. Наиболее предрасположены к нему брахицефальные породы,

потому что у них выпуклые глазные яблоки, мелкие глазницы и большая глазная щель.

После проптоза животные часто слепнут, это сопровождается страбизмом от переключенных мышц, хемозом, изъязвлением роговицы, высыханием склеры, анмалиями зрачка, увеитом, глаукомой или гипотонией, гипфемой, а также разрывами и переломами. Присутствие или отсутствие этих симптомов не может быть прогностическим показателем. Прогноз зрения после проптоза у собак неблагоприятный, а у кошек очень плохой (у кошек ограниченное ретробульбарное пространство по сравнению с собаками). Потерю зрения обычно вызывает повреждение зрительного нерва в момент травмы. Прогноз косметического вида неблагоприятный, он зависит от степени повреждения глазницы и ее вспомогательных приспособлений.

Если глазное яблоко сильно повреждено и его невозможно спасти (авульсия всех окологлазных мышц), то показана энуклеация. Во всех других случаях нужно попытаться вернуть глазное яблоко в глазницу. Если операция не увенчалась успехом, то удалить глазное яблоко можно позднее. Восстановление глазного яблока обычно проводят под общим наркозом или внутривенной седацией. В большинстве случаев вернуть глазное яблоко на место очень трудно из-за опухания тканей вокруг глаз. Для облегчения вправления нужно покрыть глазное яблоко и окружающие ткани смазкой (мазь Лакрилуб,

Allegran), но чаще для увеличения глазной щели и уменьшения усилий, прикладываемых к главному яблоку, проводят латеральную кантотомию. После восстановления разрез латеральной кантомии зашивают, а края век временно сшивают вместе шовным материалом 5–0 или 6–0, чтобы удержать глазное яблоко на месте после спадения отека тканей. В большинстве случаев медиальную часть временной тарсорфии оставляют открытой для введения топических медикаментов. В основном временные швы снимают через 2–3 недели.

Медикаментозное лечение заключается в применении мазей с антибиотиками широкого спектра действия (неомицин, полимиксин В сульфат и офтальмологический раствор грамицидина, *Bausch & Lomb*, каждые 8 часов) и мазь с 1%-ным атропином (атропина сульфат, *Fougora*, каждые 8 часов до достижения эффекта). Для снижения воспаления, особенно зрительного нерва, рекомендуют системное лечение высокими дозами кортикостероидов (преднизон, *Schein Pharmaceutical*, 0,25 мг/кг перорально каждые 12 часов, затем дозировку снижают и отменяют через 14 дней). В некоторых случаях показано системное лечение антибиотиками.

Окологлазничный полимиозит

Окологлазничный полимиозит является редким заболеванием, которое остро начинается с двусторонней экзофтальмии вследствие сильного воспаления окологлазничных мышц. Патогенез заболевания до конца не ясен. При опухании окологлазничных мышц глазное яблоко смещается вперед. Оно не доставляет дискомфорта, зрение не нарушается, а внутриглазное давление (ВГД) остается нормальным или слегка повышается. Особо предрасположены к полимиозиту молодые собаки – ретриверы. Лечение заключается в пероральном приеме высоких доз кортикостероидов. После отмены лечения возможны рецидивы, тогда назначают более сильные иммуносупрессивные препараты, такие как азатиоприн или системный циклоспорин.

ВЕКИ

Разрыв

Точное сопоставление век поверх глазного яблока имеет большое значение, поэтому даже минимальный дефект может привести к явному дискомфорту и вторичному заболеванию роговицы. Веки богаты кровеносными сосудами, поэтому воспалительная реакция на повреждение может быть очень сильной, но благодаря этому же обильному кровоснабжению веки и заживают очень быстро.

При восстановлении дефектов век следует помнить следующие основные принципы.

1. Приоритет имеет восстановление краев век. К этому месту применяют минимальную санацию, и на края век нужно оставлять как можно больше ткани. Функции верхнего века важнее нижнего (во время мигания верхнее веко двигается к относительно неподвижному нижнему веку).
2. Если потери тканей века или края века составляют менее 30%, то дефект закрывают без утраты функций века и его косметического вида. Если отсутствует более 30% века, то выполняют некоторые блефаропластические процедуры (создание скользящего кожного лоскута).

3. При закрытии дефекта век используют шовный материал 5–0 или 6–0 и простые узловые швы. Желательно закрытие в два слоя — тарсо-конъюнктивальное и кожное. Если возможно, то соединяют тарзальную пластинку, потому что она прочнее. В большинстве случаев конъюнктивальный слой не нуждается в закрытии.
4. При работе вокруг медиальной части угла глазной щели врач должен выявить и сохранить нижнюю слезную точку и слезные каналы, иначе послеоперационным осложнением будет эпифора. Для уверенности в открытии слезных канальцев устанавливают катетер и пришивают его свободный дистальный конец.

РОГОВИЦА

Изъязвление и разрывы

Язвы роговицы редко остаются статичными. Обычно они или заживают, или увеличиваются в течение нескольких дней. Существует три основных причины, из-за которых не заживают язвы роговицы: (1) инфекция, (2) нарушение регенерации, (3) первичное заболевание. У каждой язвы есть причина, которую обязательно нужно выявить. Медленное заживление раны или рецидивы являются результатом персистирующего основного заболевания. Незаживающие язвы роговицы нельзя вылечить простым применением глазных капель с антибиотиками.

Поверхностные язвы роговицы

К поверхностным неинфицированным язвам роговицы применяют профилактическое лечение топическими антибиотиками широкого спектра действия (каждые 8 часов), пока роговица не станет флюоресцин-отрицательной. Для блокады болезненных спазмов мышц ресничного тела применяют 1%-ный атропин местного действия (Атросульф-1, *Optopics*, каждые 8 часов до эффекта). Пероральные антибиотики не имеют смысла для лечения любых неперфорированных язв роговицы из-за малой концентрации в слезах. После ремиссии основного заболевания прогноз зрения будет превосходным.

Глубокие язвы роговицы

Когда язвы роговицы становятся инфицированными, начинается разрушение тканей протеазами и коллагеназами, которые продуцируют клетки хозяина (полиморфоядерные лейкоциты, фибробласты) и некоторые бактерии (*Pseudomonas*). Этот процесс называют *отшелушиванием*. В таких ситуациях правильное лечение играет огромную роль. Самыми эффективными препаратами против быстро прогрессирующих язв роговицы являются ципрофлоксацин (Цилоксан, *Alcon*, каждые 1–2 часа в течение 2 дней, затем по мере улучшения дозировку снижают) и атропин (каждые 8 часов до достижения эффекта). При раннем начале соответствующего лечения прогноз инфицированных глубоких язв роговицы (на 50% глубины роговичной стромы и меньше) будет благоприятным. Могут остаться некоторые рубцы.

Для лечения роговичных язв глубиной на 60% стромы и более создают конъюнктивальные лоскуты (ротационные лоскуты на ножке) или трансплантаты роговицы. При глубокой эрозии роговицы до тонкой и прозрачной десцеметовой мембраны может наблюдаться десцеметоцеле. Десцеметовая мембрана не окрашивается флюоресцином. Возможна перфорация, поэтому показана

но хирургическое вмешательство. При непосредственном подшивании конъюнктивы к дефекту роговицы шовным материалом 7–0 или 9–0 роговица получает структурную и сосудистую поддержку. Глубокие и неосложненные разрывы роговицы зашивают без конъюнктивальных лоскутов. Швы накладывают на расстоянии 1–1,5 мм друг от друга перпендикулярно ране на роговице, прокалывая последнюю не на всю глубину. В общем, прогноз зрения и косметического вида неперфорированных язв роговицы, которые восстанавливали конъюнктивальными лоскутами, будет благоприятным.

В противоположность общему мнению, лоскуты из третьего века, противопоказаны при любых язвах роговицы. Лоскут из третьего века затрудняет проведение медикаментозной терапии, мешает осмотру и оценке заживления и не дает структурной и сосудистой поддержки. Любая язва роговицы, закрытая лоскутом из третьего века, может зарости и без него. Тканевые адгезивы, мягкие гидрофильные контактные линзы и коллагеновые экраны приносят мало пользы в неотложном лечении язв роговицы.

Перфорация язв роговицы

В глазах с полнослойным изъязвлением и лацерацией происходит выпячивание передней камеры глаза, потому что дефекты закрываются фибрином и смещенной вперед радужкой. Показано хирургическое вмешательство, чтобы снизить или в некоторых случаях ампутировать выпяченную радужку перед прямым закрытием дефекта роговицы или закрытием пораженной области конъюнктивальным лоскутом или пересадкой роговицы. После закрытия полнослойного дефекта глаз заполняют сбалансированным физиологическим раствором. Можно использовать небольшое количество физраствора или пузырьков воздуха. Медикаментозное лечение заключается в антибиотиках и атропине местного применения, пероральных антибиотиках (Цефалексин, *Biocraft*, 22 мг/кг каждые 8 часов перорально в течение 7 дней). Прогноз зрения и косметического вида будет осторожным, он зависит от природы повреждения.

При любых полнослойных повреждениях роговицы, особенно разрыве, необходимо осмотреть хрусталик. Разрыв капсулы хрусталика может привести к особенно тяжелой форме увеита, который станет очевидным только через несколько дней после повреждения. Факокластический увеит обычно плохо поддается противовоспалительной терапии и прогрессирует до вторичной глаукомы. При обширном повреждении хрусталика рекомендуется его удаление во время восстановления роговицы. Оценка хрусталика особенно важна для кошек, потому что они предрасположены к образованию особо агрессивных внутриглазных опухолей после травм глаза, которые способны разорвать капсулу хрусталика.

Инородные тела

Инородные тела, такие как растительный материал или металлические опилки, могут легко проникать в роговичный эпителий так, что движения век не смогут удалить их оттуда. Под местной анестезией инородные тела удаляют при помощи обильного промывания струей стерильной воды или влажным ватным тампоном. Удаление инородных тел, проникших глубоко в роговичную строму, прово-

дят под внутривенными седативными препаратами при помощи гиподермальной иглы 25–25 G. Другой альтернативой удаления глубоко сидящих инородных тел является выполнение аккуратного разреза поверх длинной оси инородного тела при помощи тонкого скальпеля. Здесь требуется особая осторожность, чтобы не перфорировать роговицу. После полного удаления инородных тел назначают глазные капли с антибиотиками широкого спектра действия (каждые 8 часов) и атропин (каждые 8 часов до достижения эффекта), потому что возможна контаминация бактериями и грибами. Прогноз обычно удовлетворительный.

Ожоги кислотой

В ветеринарной практике ожоги роговицы кислотой встречаются редко, обычно они приводят к быстрому растворению роговичной стромы. Результатом этих ожогов являются быстро распространяющиеся язвы роговицы и тяжелый передний увеит. Вначале обильно промывают глаза 500–1000 мл стерильного физиологического раствора и закапывают ингибитор коллагеназы, такой как ацетилцистеин (*Мукомаст, Apothecon*). Для лечения осложнений показана симптоматическая терапия. Прогноз сохранения зрения неблагоприятный, во многих случаях для сохранения глазного яблока нужно хирургическое вмешательство.

Острая спонтанная буллезная кератопатия у кошек

Острая спонтанная буллезная кератопатия — редкий синдром, который наблюдается только у кошек. При этом заболевании в течение нескольких часов развивается сильный отек роговицы. Могут быть поражены один или оба глаза, и отек в каждом глазу может пройти спонтанно или независимо от другого прогрессировать до перфорации. Основная причина заболевания не известна. Для предотвращения перфорации часто необходимо создание конъюнктивального лоскута. Долгосрочный прогноз будет осторожным, потому что возможны рецидивы.

УВЕИТ

Проникающие ранения и травмы тупым предметом

Проникающие ранения глазного яблока могут вызывать минимальное повреждение склеры, которые затягиваются спонтанно. В таких случаях последующий увеит лечат пероральными кортикостероидами (0,25 мг перорально каждые 12 часов затем в течение 10–14 дней дозировку снижают) и атропином местного действия (каждые 8 часов до эффекта). Показаны глазные капли с преднизолоном ацетатом (Пред Форте, *Allegran*, вначале каждые 4–6 часов, затем после улучшения дозу снижают), но только при отсутствии изъязвления роговицы. Также показаны пероральные антибиотики из-за возможности бактериальной контаминации глаза при проникающем ранении. Прогноз зависит от величины и степени травмы. Частыми осложнениями являются разрыв капсулы хрусталика и вторичный факокластический увеит, катаракта, вторичная глаукома и инфекционный эндофтальмит. Для лечения более обширных травм с разрывом фиброзной оболочки глаза требуется хирургическое вмешательство, у них более неблагоприятный прогноз.

Травмы глазного яблока тупым предметом могут вызывать обширные внутриглазные повреждения без нару-

шения роговицы и склеры. Если травма ограничена передней камерой, следует ожидать симптомов переднего увеита (конъюнктивальная и эписклеральная гиперемия, отек роговицы, опухание радужки, миоз, гипотония, утечка внутриглазной жидкости и гифема). Лечение заключается в назначении глазных капель с преднизолона ацетатом (вначале каждые 4–6 часов, затем после улучшения дозировку снижают) и атропина (закапывать каждые 8 часов до эффекта). Прогноз благоприятный. Однако если удар тупого предмета настолько силен, что произошло мгновенное смещение передней камеры глаза назад, то последует рикошет от задней стенки глаза. Результатом такой травмы часто является отслоение сетчатки и разрыв лимба роговицы. Следовательно, травмы тупым предметом намного легче могут повредить глаз, чем проникающие ранения. Для лечения назначают преднизолона ацетат (вначале каждые 4–6 часов, затем после улучшения дозировку снижают), пероральные кортикостероиды (0,125 мг/кг каждые 12 часов, затем дозировку снижают и отменяют через 10–14 дней). Прогноз сохранения зрения неблагоприятный. Обычным следствием является фтизис глазного яблока.

ГЛАУКОМА

Поскольку глазное яблоко является относительно герметичным, то для поддержания постоянного ВГД нужно, чтобы внутриглазная жидкость выводилась из глазного яблока с той же скоростью, с которой она производится. Если выведение внутриглазной жидкости превышает ее производство, то начинается гипотония. И, наоборот, при превышении скорости производства внутриглазной жидкости над скоростью ее выведения развивается глаукома. При отсутствии лечения острой глаукомы в течение нескольких часов может наступить слепота из-за повреждения зрительного нерва и сетчатки.

Существует три основополагающих вопроса, опираться на которые следует в при любом случае глаукомы. (1) Присутствует ли глаукома? (2) Первичная глаукома или вторичная? (3) На какой стадии находится глаукома?

Присутствует ли глаукома?

О присутствии глаукомы можно судить только после точного измерения ВГД. Клинические симптомы и пальпация глазного яблока мало помогают в диагностике. Клинические симптомы глаукомы неспецифичны и могут наблюдаться и при других глазных болезнях, при которых ВГД будет нормальным и даже пониженным. Нормальное ВГД у собак и кошек составляет 12–22 мм рт. ст. с небольшой вариацией между глазами. Диагностическим для глаукомы является ВГД, равное 30 мм рт. ст. Наиболее надежным и быстрым методом измерения ВГД является тонометрия Шийтца. При правильном использовании она дает точные результаты. При переводе значений тонометрии Шийтца в мм рт. ст. лучше пользоваться переводной таблицей для людей, чем для собак.

Первичная глаукома или вторичная?

Глаукому классифицируют на первичную и вторичную. Первичная глаукома является врожденным нарушением с закрытием дренажного угла и затрудненным оттоком внутриглазной жидкости. Поскольку производство внутриглазной жидкости продолжается, то ВГД повышается.

Предрасположены собаки чистокровных пород (кокер спаниели, бассет хаунды, чау чау). Глаукома неизбежно поражает оба глаза, в редких случаях это происходит одновременно. Обычно глаукома развивается в одном глазу, а затем — примерно через год — в другом. Когда заболевание зафиксировали в одном глазу, назначают профилактическое лечение, чтобы замедлить развитие глаукомы в другом глазу хотя бы на несколько месяцев. Диагноз первичной глаукомы ставят на основании анамнеза, клинических симптомов и отсутствии других глазных заболеваний, которые могут вызывать повышение ВГД. Дальнейшую основу для классификации предоставляет гониоскопия, которая позволяет прямо определить характеристики морфологии дренажного угла. При вторичной глаукоме отток внутриглазной жидкости нарушается из-за каких-либо болезненных процессов (неоплазии, увеита, вывиха хрусталика). Правильное лечение вторичной глаукомы зависит от идентификации и лечения основного заболевания. У кошек редко встречается вторичная глаукома, но они очень чувствительны к ней из-за высокого производства внутриглазной жидкости.

На какой стадии находится глаукома?

Стадия глаукомы будет определять методы лечения. Существует две основных фазы первичной глаукомы: ВГД быстро повышается от нормального до 60 мм рт. ст. и выше. При таком высоком давлении в течение нескольких часов происходит повреждение зрительного нерва. Есть множество препаратов и терапевтических схем для лечения глаукомы, которые используют для быстрого снижения ВГД в критических ситуациях. Одна из таких схем приведена ниже. Прогноз временного снижения ВГД при использовании этой схемы очень благоприятный.

- **Латанопрост** (Ксалатан, 0,005%, по 1 капле каждые 24 часа). Латанопрост является антагонистом рецепторов простагландина, который снижает ВГД путем облегчения оттока внутриглазной жидкости. Рекомендуют единичную дозу, потому что частое применение снижает действие препарата. Местное применение латанопроста однократно, возможно, устранит необходимость внутривенного введения маннитола.
- **Внутривенное введение маннитола** (Abbot), 1–1,5 г/кг медленно внутривенно в течение 10–15 минут. Маннитол снижает ВГД путем создания осмотического дисбаланса между сосудами глаза, внутриглазной жидкостью и стекловидным телом. Он начинает действовать через 30 минут, его действие продолжается примерно 6 часов. Не следует назначать его более двух раз за сутки. Животное лишают воды примерно на 5–6 часов. Маннитол противопоказан при застойной сердечной недостаточности.
- **Пероральное применение дихлорфенамида** (Даранид, Merck & Co) 10–15 мг/кг каждые 8 часов. Дихлорфенамид, ингибитор карбоангидразы, снижает ВГД путем уменьшения производства внутриглазной жидкости. Он начинает действовать в течение 4–8 часов после перорального введения.
- **Глазные капли пилокарпина** (Пилокарпин, Steris, 2%, каждые 6 часов). Пилокарпин, миотический препарат, снижает ВГД, главным образом, из-за увеличения оттока внутриглазной жидкости. Начинает действо-

вать через 15 минут после закапывания, действие продолжается 6–8 часов. Не имеет смысла использовать раствор с концентрацией больше 2%. Пилокарпин противопоказан при сильном увеите.

Эту схему следует использовать для срочного снижения ВГД. При первичной глаукоме медикаментозная терапия обычно не приносит успеха, поэтому требуется хирургическое вмешательство. Можно использовать лазерную энергию для селективного разрушения эпителия ресничного тела, снижения производства внутриглазной жидкости и ВГД. Другим методом является фильтрационная хирургия, которая отводит внутриглазную жидкость из передней камеры глаза в обход дефектного дренажного угла в субконъюнктивальное пространство, где она абсорбируется системной циркуляцией. К сожалению, вне зависимости от лечения прогноз сохранения зрения и снижения ВГД будет от осторожного до неблагоприятного.

При хронической глаукоме постоянно повышенное ВГД приводит к слепоте. Обычно в таких глазах присутствует буфтальм, и животное испытывает сильные боли. Целями лечения являются комфорт и нормальный косметический вид. Основными рекомендациями являются энуклеация, эвисцерация с внутрисклеральным протезом или лазерная хирургия. Некоторые авторы предлагают химическую абляцию ресничного тела (Гентоцин, *Schering-Plough*, 25 мг внутрь стекловидного тела) как альтернативу хирургии. Но следует отметить, что этот препарат разрушает не только эпителий ресничного тела, но и сетчатку. Если у собаки еще сохранилось зрение, то после такой инъекции она полностью ослепнет.

СЕТЧАТКА

Острая приобретенная дегенерация сетчатки

Внезапная потеря зрения (за сутки или за неделю), миопия и отсутствие глазных аномалий являются характерными признаками внезапной приобретенной дегенерации сетчатки. На начальных стадиях болезни сетчатка выглядит клинически нормальной. Обычно заболевают взрослые собаки, не выявлено особых породных предрасположенностей, за исключением такс. Для точной диагностики необходима электроретинография, которая дифференцирует потерю зрения от неврита зрительного нерва или нарушений в центральной нервной системе. Через несколько месяцев в сетчатке появляются симптомы генерализованной атрофии. У некоторых животных с внезапной приобретенной дегенерацией сетчатки в анамнезе могут быть ожирение, полиурия, полидипсия, полифагия и другие симптомы гипернадпочечной деятельности. В некоторых случаях обнаруживают повышенный уровень кортизола. Большинство этих симптомов исчезают через 2 месяца. Это заболевание не приносит явного дискомфорта,

но потеря зрения полная и необратимая. Лечение отсутствует.

Отслоение сетчатки

Отслоение сетчатки заключается в отделении невальной части сетчатки от пигментного эпителия сетчатки. Потеря зрения происходит при распространении этого отслоения. В механизм отслоения сетчатки входят: (1) разрывы сетчатки, при которых появляется доступ под сетчатку, (2) увеит, который позволяет экссудату из сосудистой оболочки глаза скапливаться под сетчаткой, и (3) растягивающие силы, которые вследствие кровотечения и скопления фибрина разрывают спайки сетчатки (после витрита). У экссудативного отслоения сетчатки самый благоприятный прогноз после системного лечения высокими дозами кортикостероидов (0,25 мг/кг каждые 12 часов, затем дозировку сокращают в течение 14 дней). Сегментарные разрывы сетчатки лучше поддаются восстановительной хирургии и обычно связаны с прогрессированием катаракты.

ЗРИТЕЛЬНЫЙ НЕРВ

Неврит зрительного нерва

Воспаление любой части зрительного нерва вызывает неврит зрительного нерва. Основным клиническим симптомом является острая двусторонняя слепота. Нарушениями глазного дна являются отек диска зрительного нерва, сосудистый застой, кровоизлияние и отек диска зрительного нерва. Хотя большинство случаев считается идиопатическими, но неврит зрительного нерва может быть последствием чумы собак, гранулематозного менингоэнцефаломиелита, неоплазии, системного микоза и травмы. Идиопатический неврит зрительного нерва лечат высокими дозами кортикостероидов (0,25 мг/кг перорально каждые 12 часов, затем дозировку сокращают в течение 14 дней). Во время применения стероидов зрение может улучшиться, но рецидивы и постепенная потеря зрения наблюдаются часто, даже при назначении поддерживающих доз кортикостероидов.

Литература

- Gelatt KN: Veterinary Ophthalmology. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991. *The most comprehensive reference text pertaining to veterinary ophthalmology.*
- Millichamp NJ, Dziezyc J: Vet Clin North Am 20:136, 1990. *A concise text pertaining to major ophthalmic disorders for the general practitioner.*
- Roberts SM: Assessment and management of the ophthalmic emergency. Comp Cont Ed 7:739, 1985. *A good review of management of common ocular emergencies.*
- Severin GA: Severin's Veterinary Ophthalmology Notes. Colorado: Severin, 1995. *Although some concepts may be outdated, probably the best overall reference text for the general practitioner.*

Неоплазия глаз

Ральф Э. Хэмор

Кэрин М. Хинкл

Опухоли глаз у собак и кошек встречаются достаточно редко, однако они приводят к слепоте и могут угрожать жизни животных. Биологический характер опухоли зависит от ее типа, локализации и вида животного. Для лечения и прогноза нужно точное гистологическое определение типа опухоли. Системное разрастание внутриглазных новообразований чаще всего встречается у кошек.

При диагностике внутриглазного новообразования прежде всего нужно определить, будет ли опухоль первичной (с метастазами или без них) или вторичной и системной неоплазией. Это определение основано на клинических признаках (см. таблицу 1), системных симптомах и типе опухоли. Неоплазия глаз вначале может быть похожа на хронический увеит или глаукому, поэтому при появлении соответствующих клинических симптомов нужно предполагать неоплазию, особенно у старых животных. Например, одной из наиболее частых причин спонтанного внутриглазного кровотечения у старых животных, особенно у собак, является внутриглазное новообразование.

ПЕРВИЧНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА У СОБАК

Передняя увеальная меланома

Передняя увеальная меланома (ПУМ) является самым распространенным первичным новообразованием у собак. Меланомы радужки — обычно очаговые, темные, растущие поражения передней поверхности радужки у молодых собак. Эти новообразования растут медленно, вызывают небольшие внутриглазные поражения, являются гистологически доброкачественными и редко метастазируют.

ПУМ чаще всего встречается у собак старше 7 лет и обычно бывает доброкачественной, как гистологически, так и с точки зрения характера течения опухолевого процесса. Клиническая картина связана с областью возникновения новообразования. Чаще всего у животного наблюдается изменение в цвете, форме и текстуре радужки и ресничного тела. У собак это новообразование

будет более дискретным, чем у кошек, у которых оно чаще всего будет диффузным. Типично наблюдается гладкая, выпуклая и пигментированная опухоль на радужке или ресничном теле. Пигментация образования не является подтверждением присутствия меланомы, потому что некоторые меланомы бывают непигментированными. Иногда непигментированные новообразования ресничного тела могут выталкивать переднюю часть радужки вперед и тем самым походить на ПУМ. Также могут наблюдаться и другие клинические симптомы внутриглазного новообразования. Как и другие первичные опухоли глаз, это новообразование прогрессирует, увеличиваясь в размере, и без лечения вызывает вторичный увеит или глаукому. Увеальные кисты по внешнему виду могут быть похожи на ПУМ. Для дифференциации этих образований применяют трансллюминацию. Увеальные кисты обычно трансллюминируют, а ПУМ — нет.

Для диагностики необходима тонкоигольная аспирация и инцизионная биопсия. Тонкоигольная аспирация переднего увеального новообразования обычно имеет мало побочных эффектов, особенно если образование сосредоточено внутри передней камеры глаза. Для инцизионной биопсии нужна внутриглазная хирургическая операция, которую должен проводить врач-офтальмолог. Более точную информацию о распространении и месте происхождения опухоли обеспечивает УЗИ глаза, особенно если внутриглазная среда непрозрачна. Энуклеация также может быть информативной, но эту операцию проводят только при слепоте или при выраженной болезненности.

Основным лечением является резекция, криохирургия, энуклеация и лазерная фотокоагуляция. Наиболее успешным методом является лазерная фотокоагуляция, которая лучше всего приводит к ремиссии, сокращению тела опухоли, замедлению роста внутриглазных опухолей у собак. Более того, лазерная фотокоагуляция позволяет сохранить зрение и обладает минимальными побочными эффектами. Поскольку пигментированные ткани лучше поглощают лазерную энергию, то пигментированные опухоли можно лечить более успешно, чем непигментированные. Но лазерная фотокоагуляция оказалась эффективной и для лечения непигментированных опухолей у собак. Потенциальными побочными эффектами лазерной фотокоагуляции могут быть гипемиа, кровотечение в стекловидном теле, отек роговицы, легкий передний увеит, рубцевание роговицы и образование катаракты (если образование находится впереди хрусталика). За исключением рубцов и катаракты остальные побочные эффекты будут временными и обычно проходят через 2 недели после лечения. Лучше всего поддаются такому лечению новообразования ресничного тела. Поскольку большинство внутриглазных новообразований у собак обладают крайне низким потенциалом к метастазированию, мы считаем, что лазерная фо-

Таблица 1. Клинические симптомы внутриглазной неоплазии

Изменения в текстуре, толщине или поверхности радужки
Увеит (передний, задний или оба)
Воспаление внутриглазной жидкости
Ирит
Хориоретинит
Воспаление стекловидного тела
Неврит зрительного нерва (редко)
Глаукома
Отек роговицы
Склеральная инъекция
Гифема
Слепота
Кровотечение сетчатки
Отслоение сетчатки

токоагуляция является безопасной и эффективной альтернативой энуклеации. Если присутствуют симптомы тяжелого вторичного увеита или глаукомы, мы рекомендуем энуклеацию и гистологическое исследование опухоли. Перед началом любого лечения животное следует подвергнуть тщательному обследованию на предмет системных метастазов, включая общий осмотр, полный анализ крови, рентгенографию грудной клетки и УЗИ брюшной полости. Метастазы ПУМ собак могут возникнуть в легких, печени, почках, селезенке, надпочечниках и сердце. Также возможно прорастание меланомы в глаза из другой области.

Эпibuльбарная меланома у собак

Эпibuльбарная меланома у собак растет на границе склеры и роговицы, типично она представляет собой гладкую, выпуклую пигментированную массу на лимбе склеры, которая может прорасти в роговицу. У этой опухоли не было отмечено системного метастазирования, но это локально инвазивное новообразование. Если его оставить расти, то оно может инвазировать глазное яблоко, вызвать увеит и вторичную глаукому, тогда потребуются энуклеация. Обычными методами лечения являются полнослойная резекция с закрытием гомологическим или синтетическим трансплантатом, частичная резекция, криохирургия и лазерная фотокоагуляция. Из-за больших осложнений после полнослойной резекции и трудностей в поисках нужных тканей мы считаем более оптимальным лечением криохирургию и лазерную фотокоагуляцию. Чем раньше будут проведены эти операции, тем более безопасным и эффективным будет лечение.

Хориоидальная меланома

Хориоидальная меланома чаще встречается у старых собак. В противоположность людям, у собак эти опухоли имеют доброкачественные гистологические и прогностические характеристики. Они встречаются редко и обычно медленно растут, превращаясь в обширные новообразования, для лечения которых требуется энуклеация. Увеличиваясь, они вызывают атрофию и отслоение сетчатки. При клинической офтальмологической оценке выявляют хорошо очерченные, выпуклые пигментированные массы под сетчаткой. При мутной внутриглазной среде для диагностики полезно УЗИ.

Передние увеальные эпителиальные новообразования

Эпителиальные опухоли переднего увеального тракта чаще всего бывают аденомами и аденокарциномами ресничного тела, и у собак являются вторичными опухолями, проросшими от других новообразований. Чаще всего это непигментированные, розовые или белые, медленно растущие опухоли, занимающие заднюю камеру глаза. Обычно они не вызывают явного заболевания глаза, пока не станут достаточно большими. Для различения аденом и аденокарцином нужно провести гистологическую дифференциацию, но это мало влияет на прогноз. Оба типа опухолей инвазируют местные ткани, но метастазируют редко. Как и в случае ПУМ у собак, лазерная фотокоагуляция является лучшим способом поддержать зрение и эффективно лечить эти опухоли, конечно, при отсутствии сильного вторичного увеита или глаукомы.

Медуллоэпителиома

Медуллоэпителиома редко встречается у собак, она растет из эмбрионального нейроэпителия. Это новообразование в основном встречается у молодых собак, но при медленном росте его могут обнаружить и через несколько лет. По клиническому виду эта опухоль похожа на аденому и аденокарциному ресничного тела. Местное внеглазное распространение и метастазы отмечены не были.

ПЕРВИЧНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА У КОШЕК

Передняя увеальная меланома у кошек

Меланома является самым распространенным первичным новообразованием глазного яблока у кошек. ПУМ кошек представляет собой диффузную пигментацию и утолщение на передней части поверхности радужки. По мере прогрессирования неопластические клетки вызывают утолщение и искривление радужки, а также обструкцию фильтрационного угла, что приводит к вторичной глаукоме. Эту опухоль следует дифференцировать от диффузного меланоза радужки, который вызывает диффузную пигментацию радужки без утолщения и искривления поверхности передней части радужки. Но эта клиническая дифференциация может быть затруднена. При любой выпуклости на поверхности радужки или ее закрытии следует предполагать меланому. Точный диагноз можно поставить только по результатам цитологических или гистологических исследований. Клетки для цитологических анализов получают путем аспирации или «вакуумизации» пигментированных клеток с передней части поверхности радужки. Это делают при помощи иглы №25 G, присоединенной к шприцу на 3 мл. Подход к передней части радужки тот же, что и для центеза внутриглазной жидкости. Срез иглы устанавливают на массу и аспирируют клетки. Следует стараться не аспирировать внутриглазную жидкость, а только пигментированные клетки. Аспирированные клетки помещают на предметное стекло, высушивают на воздухе и отправляют на исследование. Для получения гистологических образцов проводят иридэктомию, она дает более точную информацию о структуре клеток и инвазии. Поскольку 50–60% ПУМ кошек метастазируют, обязательно нужно обследовать кошку на предмет метастазов. Метастазирование может начаться через несколько месяцев или 2–3 года после постановки диагноза, и его невозможно будет ликвидировать энуклеацией. Вторичный увеит и особенно вторичная глаукома чаще всего связаны с метастазами. С гистологической точки зрения большое количество митотических фигур предполагает присутствие метастазов.

Очень трудно, практически невозможно клинически дифференцировать меланому от меланоза. Мы считаем, что цитологические, а особенно гистологические исследования могут дать самую точную информацию. В зависимости от места нарушения относительно легко и безопасно можно провести небольшую иридэктомию. Эту процедуру должен проводить ветеринарный врач-офтальмолог. И снова следует напомнить, что перед иридэктомией или энуклеацией необходимы рентгенография грудной клетки и УЗИ брюшной полости на предмет метастазов. При метастазах или сильном подозрении на метастазы следует проконсультироваться с онкологом. Если выявлена или предполагается злокачественная

меланомы глаза, рекомендуем раннюю энуклеацию и гистопатологические исследования. Присутствие клеток меланомы в сосудах склеры очень сильно предполагает дистанционные метастазы. Также рекомендуем повторное обследование на предмет метастазов каждые 2 месяца в течение года, если гистопатологическое обследование выявило злокачественную меланому глаза. Если образование маленькое и локализовано на небольшом участке радужки, мы выполняем иридэктомию и удаляем все новообразование. В этой ситуации очень важно выполнить гистопатологическое исследование, чтобы выявить, все ли образование удалено. Любый врач чувствует себя спокойнее, когда гистопатологическое исследование указывает на доброкачественность опухоли. Если после иридэктомии выясняется, что это диффузный меланоз или доброкачественная меланома, мы продолжаем наблюдать за животным на предмет любых симптомов злокачественного перерождения, но обычно не проводим энуклеацию. Если в любой момент в глазном яблоке развивается вторичный увеит или глаукома, мы рекомендуем энуклеацию и гистопатологическое исследование. Поскольку злокачественные ПУМ часто сопровождаются метастазами, которые могут угрожать жизни, мы скорее удалим видящий глаз и проведем энуклеацию, чем подвергнем риску жизнь животного. Здесь нужен сбалансированный подход, чтобы не удалить видящий глаз без веского на то основания. Если есть затруднения в диагностике, рекомендуется обратиться к врачу-офтальмологу.

Посттравматическая саркома у кошек

У кошек с травмой в анамнезе очень часто отмечают внутриглазную саркому. Период между травмой и развитием внутриглазной саркомы может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет. При всех гистологических исследованиях выявляют тяжелое поражение хрусталика, поэтому есть предположение, что саркома развивается из эпителиальных клеток хрусталика. Эти саркомы часто имеют злокачественное поведение и разрастаются в зрительный нерв, глазницу и головной мозг, также отмечены метастазы в отдаленных областях. Из-за этого поведения рекомендуют раннюю энуклеацию. При любых симптомах распространения опухоли на глазницу — экзофтальме или элевации третьего века — перед энуклеацией следует оценить распространение опухоли при помощи УЗИ глазницы, компьютерной томографии или магнитного резонанса. Из нашего опыта можем сказать, что лучшую информацию о распространении опухоли в глазницу и головной мозг дают компьютерная томография и магнитный резонанс.

Меланома лимба роговицы у кошек

Меланома лимба роговицы у кошек очень похожа на эпibuльбарную меланому у собак и также обычно является доброкачественной. Но у кошек нужно убедиться, что масса берет начало в склере, а не прорастает в нее из переднего увеального тракта. Для этого нужно провести тщательное интраокулярное обследование и гониоскопию. Лечение такое же, как и при эпibuльбарной меланоме у собак.

ВТОРИЧНЫЕ ВНУТРИГЛАЗНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У СОБАК И КОШЕК

Вторичные интраокулярные (внутриглазные) новообразования у собак и кошек (таблица 2) достаточно часто

встречаются в офтальмологической практике. Наблюдается гематогенное распространение системных новообразований, поскольку ресничное тело и сосудистая оболочка глаза имеют обильное кровоснабжение и являются самыми богатыми сосудами органами тела. Клинические симптомы вторичной неоплазии зависят от количества и места пораженных тканей глаза. Вторичные новообразования могут быть единичными образованиями, но чаще проявляются в виде диффузных нарушений, потому что их распространение происходит через кровеносные сосуды. В задней камере глаза (сетчатке и сосудистой оболочке глаза) вторичные новообразования будут диффузными или многоочаговыми гипорефлективными поражениями. Также они могут выглядеть как интратретинальные и субретинальные кровотечения. Новообразования передней камеры глаза (в радужке и ресничном теле) очень похожи на передний увеит с гиперемией и утолщением радужки, воспалением внутриглазной жидкости и гифемой. По мере ухудшения симптомов переднего увеита увеличивается возможность заболевания вторичной глаукомой. Вторичная глаукома развивается из-за блокады оттока внутриглазной жидкости задней и периферической передней синехией или из-за механической обструкции дренажного угла воспалительными или неопластическими клетками. Следует ожидать новообразований в обоих глазах, хотя любой из этих симптомов может проявляться как в одном, так и в обоих глазах.

При подозрении на распространение в глаза системных новообразований необходима тщательная системная оценка животного. Она включает общий осмотр, общий и биохимический анализ крови и анализ мочи. Мы также рекомендуем провести рентгенографию грудной клетки и УЗИ брюшной полости для локализации первичных новообразований и присутствия метастазов. Как и в случае первичной неоплазии, УЗИ глаза необходимо при помутнении интраокулярной среды.

Таблица 2. Типы интраокулярных новообразований

Собаки

Первичные

Меланомы

Передняя увеальная

Эпibuльбарная

Хориоидальная

Аденома, аденокарцинома

Медуллоэпителиома (тератоидная, нетератоидная)

Астроцитомы

Гемангиома

Другие

Вторичные

Лимфосаркома

Аденокарцинома

Гемангиосаркома

Меланома

Менингиома

Другие

Кошки

Первичные

Меланомы

Передняя увеальная

Лимба роговицы

Посттравматическая саркома

Другие

Вторичные

Лимфосаркома

Аденокарцинома

Другие

Самым распространенным вторичным новообразованием глаз собак и кошек является лимфосаркома (ЛС). Клинические симптомы диффузные и очень похожи на передний увеит. Также могут присутствовать поражение сосудистой оболочки глаза и неврит зрительного нерва. При неврите зрительного нерва следует предполагать поражение центральной нервной системы и назначать соответствующее лечение. У собак и кошек с ЛС глаз легко можно идентифицировать системное вовлечение. ЛС глаз у собак и кошек имеет очень неблагоприятный прогноз, даже если нет явного поражения глаз.

Примерно у одной трети собак с ЛС развиваются симптомы поражения глаз, из которых самым распространенным является диффузный передний увеит. Поражение глаз и лимфаденит считается V стадией болезни (используя протокол Всемирной организации здравоохранения), что предполагает вовлечение клеток крови животного. Эта стадия имеет неблагоприятный прогноз относительно продолжительности жизни животного.

У кошек с ЛС самыми распространенными симптомами поражения глаз являются передний увеит и панувеит. У кошек чаще наблюдается одностороннее вовлечение глаз, также они могут быть представлены ветеринару с системным заболеванием. Остается связь ЛС и вируса лейкеоза кошек (ВЛК), поэтому во всех подозрительных случаях нужно выполнять тесты на ВЛК. Мы рекомендуем проводить непрямой флюоресцентный тест мазков крови на антитела, либо следует провести исследование костного мозга при всех отрицательных результатах теста ELISA.

Аденокарцинома занимает второе место среди вторичных новообразований у собак и кошек. Чаще она встречается у собак. Было отмечено множество типов аденокарцином, которые могут распространяться в область глаза собак и кошек. Эти вторичные новообразования одиночные и дискретные и чаще односторонние, чем двусторонние.

У кошек и собак также можно наблюдать и другие вторичные новообразования, но намного реже, особенно

у кошек. Частью обследования животных с системной неоплазией должно быть тщательное обследование глаз. Зачастую невозможно дифференцировать вторичные новообразования по одному клиническому офтальмологическому обследованию. Большинство симптомов различных поражений глаз похожи друг на друга, поэтому для точной идентификации нужны гистопатологические исследования.

Литература

- Cocoran KA, Peiffer RL Jr, Koch SA: Histopathologic features of feline ocular lymphosarcoma: 49 cases (1978-1992). *Vet Comp Ophthalmol* 5:35, 1995. *This article presents a complete review of the histologic, serologic, and clinical data of 49 feline cases.*
- Dubielzig RR, Everitt J, Shaddock JA, et al: Clinical and morphologic features of post-traumatic ocular sarcomas in cats. *Vet Pathol* 27:62, 1990. *This article reviews 13 cases with clinical and histologic data.*
- Dubielzig RR, Hawkins KL, Toy KA, et al: Morphologic features of feline ocular sarcomas in 10 cats: Light microscopic, ultrastructure, and immunohistochemistry. *Vet Comp Ophthalmol* 4:7, 1994. *This is a complete review of 10 cases, with data supporting a cell of origin for this neoplasm.*
- Duncan DE, Peiffer RL: Morphology and prognostic indicators of interior uveal melanomas in cats. *Vet Comp Ophthalmol* 1:25, 1991. *This article presents a complete review of 38 feline primary anterior uveal melanomas, with clinical, histologic, and prognostic data.*
- Krohne SG, Henderson NM, Richardson RC, et al: Prevalence of ocular involvement in dogs with multicentric lymphoma: Prospective evaluation of 94 cases. *Vet Comp Ophthalmol* 4:127, 1994. *This is a complete review of the ocular signs, hematologic data, clinical signs, and prognosis of 94 canine cases of lymphosarcoma.*
- Nasissie MP, Davidson MG, Olivero DK, et al: Neodymium:YAG laser treatment of primary canine intraocular tumors. *Vet Comp Ophthalmol* 3:152, 1993. *This article describes the methods, treatment, complications, and follow-up of 15 cases.*
- Sullivan TC, Nasissie MP, Davidson MG, et al: Photocoagulation of limbal melanoma in dogs and cats: 15 cases (1989-1993). *J Am Vet Med Assoc* 208:891, 1996. *This review describes the methods, treatment, complications, and follow-up of 15 canine and feline cases.*

Заболевания птиц и экзотических животных

Нэнси Л. Андерсон

Р. Эрик Миллер

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Уход за брошенными птенцами	1190
Поведение и дрессировка попугаев	1193
Диагностическое использование белкового электрофореза для птиц	1196
Проблемы с откладкой яиц у клеточных птиц	1199
Зоонозы домашних птиц	1202
Микобактериоз птиц	1204
Диагностика и лечение распространенных заболеваний выюров	1207
Сальмонеллез птиц	1212
Аналгезия птиц	1215
Содержание ежей и уход за ними	1217
Болезни зубов у зайцеобразных и грызунов	1222
Кастрация кроликов и грызунов	1226
Трихобезоары и желудочный стаз у кроликов	1229
Заболевания сердца у хорьков	1233
Неоплазия у хорьков	1238
Болезни шиншиллы	1242
Содержание сахарных летающих поссумов и ветеринарный уход за ними	1247
Диагностическая визуализация рептилий	1253
Антибиотикотерапия рептилий	1258
Инфузионная терапия рептилий	1259
Вирусные заболевания рептилий	1264
Дисэкдис (патологическая линька) у рептилий	1266
Вторичный гиперпаратиреоз вследствие неправильного кормления зеленых игуан	1269
Проблемы с откладкой яиц у зеленых игуан <i>Iguana iguana</i>	1272
Сальмонеллез рептилий	1276
Криптоспориديоз рептилий	1279
Кормление декоративных рыб	1282
Лечение аквариумных рыб антибиотиками	1287
Методы некропсии аквариумных рыб	1289

Уход за брошенными птенцами

ДЖАНЕТТ АККЕРМАН

В последнее время в связи с новыми взглядами на содержание животных и охрану окружающей среды растут требования к ветеринарным специалистам относительно ухода и содержания ослабленных и больных диких животных. Обычный человек часто с трудом отпускает выздоровевшее дикое животное на волю, потому что уход за такими животными приносит ему ощущение общения с дикой природой. Таким образом человек направляет свои усилия по охране окружающей среды к снижению ее загрязнения, изменению источников энергии и т. д. Если смотреть с экономической точки зрения, то лечение диких животных может стать целым направлением в ветеринарной практике и хорошим источником дохода.

Существует множество местных и федеральных законов, защищающих диких животных, которые ветеринарные врачи и общественность должны знать. Большинство птиц защищено Актом о миграции птиц. Транспортировка диких птиц, их тел, перьев, гнезд и яиц требует специального разрешения на уровне штата и государства. Дикие птицы не должны содержаться как домашние животные, их нельзя убивать, ловить, продавать, транспортировать и содержать частным лицам. Домашние водоплавающие птицы, индейки, голуби, скворцы, воробьи и другие виды птиц, живущие рядом с человеком, не включены в эти законы. Действуя с лучшими побуждениями и спасая больное дикое животное, человек оказывается перед необходимостью содержать его какое-то время. Несмотря на то, что деятельность таких правительственных организаций, как Департамент по охране животных, Департамент природных ресурсов и Национальное Агентство рыболовства и охоты, направлена на сохранение природных популяций птиц, эти организации пока не разработали стандартов по уходу за больными или травмированными птицами и птенцами. Национальное агентство по реабилитации диких животных и Международный совет по реабилитации диких животных не имеют законных прав, но своими публикациями и лекциями они стараются повысить профессионализм ветеринарных специалистов и знания общественности по вопросам реабилитации диких животных (*Carpenter et al., 1992*).

ПЕРВАЯ ОЦЕНКА ПАЦИЕНТА

Большинство проблем диких больных, травмированных птиц или брошенных птенцов сходны с подобными проблемами у их домашних сородичей, поэтому ветеринарным врачам нужно знать, как экстраполировать свои знания в такой ситуации. При оценке дикого животного ветеринарный врач должен ответить на два вопроса.

1. Что случилось с животным с ветеринарной точки зрения и можно ли его вылечить?
2. Сможет ли это животное после выздоровления жить в дикой природе?

Если на оба вопроса можно ответить утвердительно, то следующим важным моментом является ответ на во-

прос, брошен ли родителями данный птенец. В дикой природе ряд видов птиц могут на долгое время оставлять своих птенцов во время сбора пищи. В большинстве случаев при правильном опросе клиента можно определить, действительно ли птенец выпал из гнезда и брошен родителями. Если птенец здоров, то его лучше вернуть на место. Это неоправданный миф, что родители не примут птенца, которого трогали человеческие руки. После сбора анамнеза следует выяснить, когда и где найден птенец. По этой информации ветеринарный врач сможет определить, сколько птенец оставался без помощи и пищи. Также ветеринар сможет узнать место, куда выпустить птенца после выздоровления. И последний вопрос, который нужно задать человеку, принесшему брошенного птенца в клинику, – какая медикаментозная и прочая помощь уже была оказана птенцу. Эта информация нужна, чтобы избежать передозировок.

Когда будет ясно, что птенец травмирован и брошен, следует определить его вид и возраст. Для этого было выпущено специальное руководство по идентификации птенцов в полевых условиях (*Harrison, 1978*). Основными характеристиками, помогающими в идентификации, являются размер, строение тела, окраска и строение перьев.

Птенцы бывают *выводкового* типа (птенец покрыт пухом, глаза открыты, он хорошо развит, скоро начнет есть самостоятельно) и *птенцового* типа (птенец голый, слепой, неспособен держаться на ногах и сильно зависит от родителей). К птицам с птенцами выводкового типа относятся курообразные (фазаны, перепела, куропатки и индейки), гусеобразные (утки и гуси) и журавлеобразные (лысухи, куры, водяные пастушки и журавли). К птицам с птенцовым типом развития относятся воробьинообразные (в основном певчие птицы), дятлообразные (дятлы), стрижеобразные (стрижи, колибри), козодоеобразные (козодои) и голубинообразные (голуби, горлянки). Существуют и переходные типы – с полувыводковым типом развития (глаза открыты, птенец покрыт пухом, может ходить, но остается в гнезде и его кормят родители) – ржанкообразные (чайки, крачки) и с полуптенцовым типом развития (опушены, неспособны покидать гнездо их кормят родители) – аистообразные (цапли, хохлатые цапли, выпи), соколообразные (соколы) и совообразные (совы).

ПЕРВОНАЧАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Когда брошенного птенца приносят к ветеринарному врачу, последний должен провести общий осмотр, используя те же процедуры, что и для домашних птиц, но осмотр часто откладывается, пока птенец не напьется и не согреется. Жидкость можно вводить различными путями в зависимости от гидратационного статуса пациента, травм и болезней. Инфузия растворов может быть подкожной, внутривенной, внутрикостной и пероральной (самый легкий и распространенный способ). Теплый лактатный раствор Рингера или полиэлектrolитный

раствор в дозе 40–50 мг на кг веса тела делят на три-четыре приема в сутки, пока не будет восстановлен гидратационный статус птенца.

Новорожденные птенцы не способны к терморегуляции, потому что у них слишком большая площадь поверхности тела, через которую происходят потери тепла. Гипотермия может привести к нарушению глотательного (пищевого) рефлекса, неподвижности желудочно-кишечного тракта и недоеданию. Гипотермия снижает иммунитет и повышает чувствительность к вторичным бактериальным и дрожжевым инфекциям (чаще всего к инфекции *Candida*). Обогревают птенцов лампами, инкубаторами, грелками, бутылками с горячей водой и лампами накаливания. Нужно проявлять разумную осторожность, чтобы не перегреть и не обжечь птенца. Первоначальная температура должна равняться 80–90°F, в зависимости от возраста и вида птицы. Не следует кормить гипотермичного и обезвоженного птенца, пока он не согреется и не восполнит потери воды. Во время согревания птенца поставщиком энергии может стать 10–20%-ный раствор декстрозы или готовый продукт Emerald 1 (Lefebver).

В дополнение к обогреву и гидратации в первоначальное лечение должно входить назначение антибиотиков, витаминов и других медикаментов, которые показаны по результатам общего осмотра. После стабилизации состояния птицы ее помещают в специальное искусственное гнездо (для нормального роста птенца) и выкармливают. Клетка должна быть чистой, не иметь скользких поверхностей и находиться в тихом помещении. Следует ознакомиться с условиями жизни данного вида птиц в природе, чтобы создать птенцу адекватное гнездо и клетку.

РУЧНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ БРОШЕННЫХ ПТЕНЦОВ

Большинство птенцов быстро учатся есть из рук, однако есть несколько видов птиц, которым нужно помещать пищу в зоб или прямо в желудок. Размеры пищевых трубок приведены в таблице 1. Примерами птиц, которым нужны трубки, являются голуби и козодои. Следует сделать несколько замечаний относительно проблем, возникающих при ручном вскармливании брошенных птенцов. Одной проблемой является недоедание и, следовательно, плохой рост. Другой крайностью является перекорм, который вызывает аспирационную пневмонию, стрессы, стаз зоба, энтеропатии и вторичные заболевания. Количество корма, которое требуется большинству птенцов в сутки, составляет 10–20% веса тела. Птенца нужно взвешивать каждый день, чтобы следить за набором веса и соответственно за адекватностью рациона. Как было замечено выше, ручное вскармливание птенцов обычно не доставляет трудностей, но требует времени и подбора соответствующей диеты (рассмотрено далее). Для отделения малых порций пищи можно пользоваться пинцетами, зубочистками, шприцами и пластиковыми кофейными ложечками с округлыми краями. Насколько возможно, следует избегать насильного открывания рта у птенца. Рефлекс выпрашивания корма можно вызвать, постукивая по клюву (по желтым или оранжевым ободкам в основании клюва у воробьиных) или по перьям вокруг клюва, что стимулирует птицу к про-

Таблица 1. Размеры пищевых трубок

Вес животного	Размер трубки
Меньше 50 г	3–5
50–100 г	5–10
100–500 г	10–14
500–1000 г	15–18
1–2 кг	18–20
2–5 кг	20–24
5–10 кг	28–30
10–20 кг	32–34

глатыванию корма. Не следует продолжать кормить птенца после того, как он перестал выпрашивать пищу, потому что он уже насытился. Количество корма зависит от скорости роста и развития данного вида птиц. Если у данного вида птиц есть зоб (например, у сов его нет), то после каждого кормления он должен быть полон, но не плотно набит. После дачи каждого кусочка корма в горло птенца вливают небольшое количество воды для лучшего прохождения пищи и для профилактики обезвоживания. После каждого кормления нужно очистить клюв и окружающую его кожу. Корм должен быть свежим и согретым до комнатной температуры. Нужна осторожность, чтобы не обжечь зоб, особенно пищей, нагретой в микроволновой печи. У брошенных птенцов нужно пробуждать аппетит и стимулировать их к самостоятельному приему корма. Следует предлагать самые разные диеты из имеющихся в наличии. Цветовое разнообразие корма может стимулировать самостоятельное питание (Hickman and Guy, 1973).

И последней проблемой искусственного выращивания птенцов является *импринтинг* (запечатление). Импринтингом называется врожденная реакция на вид, звук, запах и другие стимулы, которая учит птенцов распознавать особей своего вида. Если птенец запечатлел реакции на другие виды животных, включая и человека, то он не сможет выжить в дикой природе. Даже если он выживет, то не сможет размножаться и правильно общаться со своими сородичами. Есть сообщения о нападении искусственно выращенных животных на людей, у этих животных отсутствовал страх перед людьми, которому в нормальных условиях учат родители своих детенышей. Даже если не было неправильного запечатления, это прирученное животное все равно станет легкой добычей. При искусственном выращивании диких животных следует свести к минимуму их контакты с людьми, содержать их с животными своего вида, особенно во время критической стадии запечатления, которая у большинства видов животных приходится на первые 24–48 часов жизни. Некоторые специалисты проигрывают брошенным птенцам пение и крики птиц их вида. Как только птенец сможет питаться и поддерживать температуру тела самостоятельно, его помещают к взрослым птицам его вида. Эта работа должна завершать процесс искусственного выращивания птенцов. Если в вольере находятся взрослые птицы разных видов, нужно внимательно следить, чтобы они не обидели птенца. Например, птенцов хищных птиц можно спокойно помещать к взрослым хищникам, а взрослые большие рогатые совы всегда убивают незнакомых птенцов. В этих ситуациях всегда нужно наблюдать за птенцами (Flower, 1979; Weber, 1978).

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ДИЕТЫ И УХОД ЗА ПТЕНЦАМИ**Хищники**

Птенцы хищных птиц начинают просить корм уже в течение первых часов после вывода из яиц. Не нужно насильно кормить этих птенцов до появления данного рефлекса, потому что желточный мешок обеспечивает их пищей на первые 12–24 часа жизни. Птенцов кормят мясом, печенью, требухой, включая желудки и кишечник, каждые 2–3 часа, пока не прекратится выпрашивание или не наполнится зоб. Им следует давать мясо диких животных, насколько это осуществимо. Например, сов нужно кормить мышами, а соколов – перепелами. Не следует использовать однодневных цыплят, потому что они имеют малую питательную ценность. Через 2–3 дня в корм добавляют маленькие кусочки кости как источник кальция. По мере роста птицы постепенно увеличивают количество корма за один прием и временные интервалы между приемами корма. Нельзя кормить птенцов большими кусками, пока они не достигнут размера взрослой птицы (примерно в 8 недель).

Насекомоядные

Общие правила искусственного выкармливания птенцов насекомоядных птиц представлены в таблице 2. Насколько возможно, в рацион следует включать натуральный корм. Большинство насекомоядных помимо различных насекомых едят также фрукты, семена и ягоды. Полную информацию о натуральных источниках пищи можно найти в книге *American Wildlife Plants: A Guide to Wildlife Food Habits* (Martin et al., 1951). Гнездовых певчих птиц вначале кормят каждые 15 минут (в возрасте 1–4 дня) в течение 12 часов в сутки. Затем в возрасте 5–10 дней эти интервалы увеличивают до 30–60 минут, а двухнедельных птенцов кормят через 2–3 часа. Самостоятельное кормление нужно начинать как можно быстрее. Этот момент обычно наступает, когда птенцы оперяются и покидают гнездо.

Для птиц птенцового типа развития очень важно определить их возраст. Яйцевой зуб на кончике клюва этих птиц отпадает на третий день. Через неделю у них показываются кончики пуховых перьев. В 2 недели пух покрывает все тело. В 3 недели птицы полностью покрыты пухом и начинают приобретать взрослое оперение. В 4–6 недель эти птенцы могут летать.

Всеядные и плодоядные птицы

Подходящий для плодоядных птенцов рацион питания приведен в таблице 2. Система кормления практически полностью соответствует приведенной выше для насекомоядных птиц. И снова хотим отметить, что чем раньше естественный корм этих птиц будет добавлен в диету птенцов, тем лучше будет их рост и развитие.

Зерноядные

Соответствующие рекомендации по выкармливанию птенцов зерноядных и семеноядных птиц приведены в таблице 2. Следовать нужно тем же правилам, что и для насекомоядных птиц, добавляя естественный корм как можно раньше. Большинство водоплавающих птиц, таких как утки и гуси, являются зерноядными, их можно выкармливать кормом для зерноядных птиц с теми же добавками. Порезанная морковь и латук могут стиму-

Таблица 2. Рацион питания птенцов

Вид	Рацион
Насекомоядные	5 унций* корма в консервах для собак, 1 унция корма для молодняка индеек, 2 капли раствора витаминов, 1 таблетка пивных дрожжей (Hayes, 1980). Мучные хрущи, живые насекомые добавляются в пищу в возрасте 2–3 недель
Всеядные, плодоядные	Протертая крупяная и мясная пища для детей с высоким содержанием белков, сваренные вкрутую желтки куриных яиц, вареный рис, яблочное пюре, витамины и минеральные вещества (Hayes, 1980). Также в корм добавляют смесь ягод (20%)
Зерноядные и семеноядные	Куриный желток, корм для молодняка индеек, 2 капли раствора витаминов, 1 таблетка пивных дрожжей, вода, чтобы развести до консистенции супа (Hayes, 1980). Для семеноядных добавляют насекомых, а для водоплавающих – водяные растения и воду
Хищники	Мышцы, органы (исключая желудок и кишечник) и кости освеженных грызунов или перепелов
Рыбоядные	В диету для насекомоядных добавляют кусочки рыбы, морских или пресноводных беспозвоночных и насекомых. Также можно добавить мясо грызунов

* 1 унция = 28,35 г

лировать переход к самостоятельному приему корма у водоплавающих, здесь их привлекает контрастная окраска овощей (оранжевая и зеленая). Большинство птенцов береговых птиц можно выкармливать вышеописанным кормом, но имеет смысл класть поверх пищи живых мучных хрущей и других червей или насекомых для стимуляции самостоятельного питания. Корм для водоплавающих птиц должен быть жидким и стимулировать аппетит, особенно у взрослых птиц. В зависимости от вида зерна добавляют кальций и фосфор. Большинство водоплавающих птиц – социальные животные, поэтому их совместное содержание сделает их счастливее и будет стимулировать аппетит. Например, утята древесной утки отказывались принимать корм, а утята кряквы хорошо его потребляли с первого дня. Совместное содержание стимулировало аппетит у первых. Следует заметить, что при этом птенцы должны быть одного размера, иначе большие вытеснят меньших.

Всегда нужно стараться снять с себя родительские обязанности по отношению к брошенным птенцам – для этого следует подкладывать их в гнезда диких птиц или находить им суррогатных родителей. Все эти меры значительно снизят усилия по искусственному выращиванию птенцов и уменьшат их поведенческие нарушения. Приемных матерей можно найти на голубятнях, утиных и гусиных фермах. Также диких птенцов из семейства куриных можно подложить домашним курам-наседкам, а диких уток – домашним уткам.

Рыбоядные

Для этих птенцов используют ту же начальную диету, что и для насекомоядных птиц. Мелкие волокна рыбы, пресноводных и морских беспозвоночных и ракообразных можно добавлять в корм птенцов уже с первых дней после рождения. Вместо свежей рыбы можно скормить мороженую с добавками тиамина из расчета 25 мг/кг рыбы. Если птенцы отказываются есть, то необходимо кор-

мить их рыбой принудительно либо вводить рыбное пюре прямо в желудок через пищевые трубки. Это стимулирует аппетит.

СОДЕРЖАНИЕ МОЛОДЫХ ПТИЦ

Лучше всего содержать молодых птиц на улице, если позволяет погода. Тогда человек меньше попадает на глаза птенцам, что снижает стрессы. На улице птенцы должны быть хорошо защищены от мелких хищников – енотов, ласок, ястребов и других. Защита должна быть естественной, насколько это возможно. Для всех птиц, любящих насесты, они должны быть в наличии и любых размеров. Пол должен быть нескользким и легко моющимся. Необходимо наличие тени и воды. Для большинства водоплавающих и береговых птиц нужны небольшие бассейны. Насесты должны быть расположены так, чтобы избежать травм и быть удобными для данных видов птиц. Например, большинство ястребов любят круглые жердочки, а соколы – плоские.

Большинство птиц можно держать группами, однако, необходимо постоянное наблюдение, и это содержание подходит не всем птицам. У мелких птиц и некоторых видов хищников могут быть немотивированные вспышки агрессии. Поэтому перед группировкой птиц нужно проконсультироваться со специалистом. Поилки и кормушки должны быть расположены так, чтобы их легко было менять и чистить раз в день. Это снижает стрессы и уменьшает приручение птиц. Большинство хищников следует приучать охотиться за живой добычей, чтобы уверенно выпускать их на волю. Для этого молодых птиц помещают в одну или соседнюю клетку со взрослыми хищниками. Необходимо предотвратить любое повреждение перьев. Если все-таки оно произошло, то нужно либо «имплантировать» перья, либо ждать, пока птица не оперится естественным путем (*Aren and Martel, 1996*). Это может занять до 6 месяцев, хотя птенцы полностью оперяются уже к молодому возрасту. Для стимуляции созревания перьев можно использовать добавки гормонов щитовидной железы. Эти добавки рекомендуются только при наблюдении птиц опытным ветеринарным специалистом, поскольку неправильная дози-

ровка может вызвать серьезное заболевание, и добавки этих гормонов работают не для всех видов птиц. Лучше всего просто предотвратить повреждение перьев.

Искусственное выращивание птенцов всегда имеет смысл, но желающие этим заниматься должны обязательно обдумать, хватит ли у них времени и сил, чтобы справиться с этой задачей. Для успешного выращивания птенцов нужно иметь практические знания по уходу за данным видом птиц, знать их естественное происхождение. Успех определяет не только выживание молодых и взрослых птиц, но и их нормальное физическое и поведенческое развитие, которое позволит им адаптироваться в дикой природе. Для начала имеет смысл ограничить количество видов птиц и набираться опыта по выращиванию птенцов постепенно. Очень трудно правильно выращивать птенцов, но еще тяжелее смотреть на выпущенных на волю птиц с нарушением развития и поведения, ведь они быстро станут добычей хищников. Нужно начинать с малого – вот правильный путь к успеху.

Литература

- Arent LR, Martel M: Care and Management of Captive Raptors. The Raptor Center, St. Paul, University of Minnesota, 1996.
 Carpenter JW, Ackermann J, Mashima T: Medical and Supportive Care of Orphaned Wildlife. Second Mid-western Exotic Animal Medicine Conference Proceedings. Manhattan, Kansas State University College of Veterinary Medicine, 1992.
 Evans RH: Care and feeding of orphan mammals and birds. In: Kirk's Current Veterinary Therapy DC. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
 Fowler ME: Care of Orphaned Wild Animals. Vet Clin North Am 9:447, 1979.
 Harrison CA: Field Guide to the Nests, Eggs, and Nestlings of North American Birds; Glasgow, William Collins, 1978.
 Hayes MB: Rehabilitation Guidebook for Birds and Mammals. Troy, Ohio: Brukner Nature Center, 1980.
 Hickman M, Guy M: Care of the Wild, Feathered and Furred. Santa Cruz, CA: Unity Press, 1973.
 Martin AC, Zim HS, Nelson AL: American Wildlife and Plants: A Guide to Wildlife Food Habits. New York: Dover Publications, 1951.
 Weber WJ: Wild Orphaned Babies: Mammals and Birds, Caring for Them and Setting Them Free. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1978.

Поведение и дрессировка попугаев

БАРБАРА Л. ОУГЛСБИ

В связи с ростом популярности попугаев как домашних животных к ветеринарным специалистам все чаще обращаются по поводу аномального или непонятного поведения этих птиц. Знание нормальных повадок этих птиц поможет владельцам лучше понять своих питомцев и научиться предотвращать или корректировать их непереносимое поведение.

Чтобы понять поведение попугаев, следует учесть несколько характеристик этих пернатых. Во-первых, нуж-

но помнить об их общительности. Попугаи – это общественные стайные птицы, в дикой природе вся их жизнь проходит внутри стаи. Парные птицы должны проводить целые сутки со своей парой. В стае существует специфическая иерархия, которая нужна для защиты от хищников. Во-вторых, птицы чаще всего бывают добычей, а не охотниками, что сильно отличает их поведение от таких привычных домашних животных, как собаки и кошки. Также попугаи значительно умнее, чем думают о них

люди. Исследования африканских серых попугаев показали, что способность к обучению у этих птиц сходна с крупными приматами. Они способны к сложному поведению, такому как использование орудий труда, счет и решение проблем. Четвертой уникальной чертой попугаев является то, что они не могут быть до конца одомашнены. Для того чтобы попугаи начали размножаться в неволе, нужно, чтобы уже одно, а лучше два поколения этих птиц жили с человеком. Следовательно, у них осталось много черт диких животных. За одно поколение они не могут адаптироваться и размножаться среди людей.

Комбинация всех этих факторов сильно затрудняет жизнь попугаев среди людей. Но правильные превентивные меры позволяют справиться с обычными поведенческими проблемами, что способствует установлению между владельцем и его попугаем хороших, доверительных взаимоотношений.

СТАЙНОЕ И БРАЧНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Перед приобретением попугая человек должен обдумать свой распорядок жизни и определить, сможет ли он заменить попугаю стаю и полового партнера. Не следует отказываться от приобретения попугая при 8-часовом рабочем дне владельца, если есть возможность занять птицу в те часы, когда хозяин отсутствует. Однако если птица будет оставаться одна большой промежуток времени, либо график работы хозяина будет крайне нерегулярным, то вероятно появление поведенческих проблем. В данном случае будущий владелец должен пересмотреть свое мнение о попугае как о приемлемом домашнем питомце. Иногда при подобном нерегулярном распорядке дня имеет смысл приобрести попугаю пару.

Большинства поведенческих проблем можно избежать, если занять попугая какой-либо деятельностью на время отсутствия хозяина. У попугая должна быть большая клетка с игрушками и другими предметами, с которыми он будет играть и на которых он может качаться. Многие птицы, когда остаются одни, чувствуют себя лучше при включенном радио или телевизоре. Хотя птицам нужно большое жизненное пространство, никогда не следует оставлять их вне клеток без присмотра, потому что они могут сильно травмироваться окружающими предметами. Выпускать птицу из клетки необходимо, но только в присутствии хозяина. Большинство птиц быстро привыкают к установленному распорядку дня: например, утром их выпускают из клетки, они остаются с хозяином во время завтрака, а затем возвращаются в клетку на целый день. Вечером они вновь покидают клетку и общаются с хозяевами. Нарушение этого распорядка может привести к поведенческим проблемам, таким как постоянные крики и вырывание перьев. Птицу следует ознакомить с возможными ситуациями и окружением в самом раннем возрасте. Если попугай все время проводит в одной комнате и общается с одним человеком, то новые люди и ситуации могут сильно испугать его.

ДОМИНАНТНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

В стае и паре попугаев установлена иерархия доминирования. Для владельца попугая сразу нужно установить, кто является доминирующей «птицей». Попугаи в основном воспринимают людей как часть стаи или как партнера, но, несмотря на разницу в размерах, могут и не при-

знать человека доминирующей фигурой. Птица устанавливает свое доминирование несколькими путями. Одним является защита своей территории. Это может быть клетка, жердочка или какое-либо место в доме. Также как свою собственность попугай может защищать некоторые игрушки или людей. Он попытается выгнать любого нарушителя, вторгшегося в его владения. Это может выражаться в криках, угрожающих позах, выделениях и ударах клювом. Проблема обостряется особенно сильно, если человек, которого защищает попугай, терпит или даже стимулирует такое поведение.

Существует два способа решения этой проблемы. Во-первых, члены семьи сразу должны поставить себя доминирующими членами стаи. Владельцы должны определить пределы территории попугая, включая и клетку. Владельцы, а не птица, должны контролировать перемещение попугая, чтобы в любом случае, где бы ни находился попугай (в клетке, на жердочке, в комнате), по команде «Ап!» владелец смог бы взять его и переместить в нужное место. Не следует разрешать попугаю покидать клетку или насест, ходить и летать по дому по собственному желанию. Попугай может пользоваться и другим, более тонким способом установления доминирования: он может садиться так, чтобы его глаза находились на уровне глаз владельца или выше. Большинство птиц становятся более агрессивными (и крикливыми), когда находятся на верхней жердочке. Поэтому для установления доминирования над птицей не следует сажать ее выше уровня глаз человека на жердочку или тело человека. Это значит, что нельзя позволять попугаю сидеть на плече, его надо приучить садиться на руку или локоть и держать на уровне груди.

Во-вторых, для подавления любого доминирования или территориального поведения (крики, укусы или выделения) используют негативные подкрепления. Наиболее эффективным негативным подкреплением является удаление попугая из его «стаи» — человеческого общества. При первых признаках угрожающего поведения следует дать резкую команду «Нет!» и удалить птицу или человека, которого птица пытается защитить. В легких случаях достаточно посадить птицу на пол. Если после этого поведение не изменится, птицу удаляют из комнаты и помещают в «место отдыха» (маленькую клетку или коробку). Место отдыха не может быть обычной или транспортировочной клеткой попугая. В некоторых случаях в качестве негативного подкрепления используют обливание водой. Однако не следует использовать этот метод, если птица регулярно купается в воде.

Никогда не следует бить птицу. Ее можно сильно травмировать. Даже осторожные физические наказания (легкие похлопывания по клюву) не изменят агрессивного поведения. Наоборот, у большинства птиц после ударов по клюву агрессия будет только увеличиваться.

ДОМИНАНТНОЕ И ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Доминантные проблемы у птиц обостряются, когда они достигают половой зрелости. Особенно ярким это поведение становится во время брачного сезона. В этот момент доминирующие птицы особенно яростно защищают свою территорию и выбранного партнера-человека. Агрессия может быть направлена как против пришельцев, так и против своего партнера. Последнее происходит из-

за перевода агрессии, когда перед лицом угрозы птица пытается направить избранного партнера в безопасное место (например, гнездовой домик) при помощи дефекации или укусов. Владельцы часто воспринимают эти атаки как неспровоцированные и требуют, чтобы после них птица сразу вернулась к нормальному поведению. Эти укусы могут быть серьезными и сопровождаться кровотечениями. Естественно, что от нормального домашнего питомца нельзя терпеть подобного поведения, поэтому нужно предпринять определенные шаги, чтобы снять эту агрессию.

Во-первых, владельцу нужно научиться распознавать, когда птица становится сексуально активной. Птица может демонстрировать сексуальное поведение, направленное на хозяина. Эти демонстрации могут заключаться в заманивании хозяина в укромное место, выбранное птицей для гнездования (под кушетку или в туалет), и в «чистке перьев» у хозяина. Это поведение может прогрессировать до отрывания пищи на хозяина и даже в брачный танец на владельце. У самцов это может проявляться в отрывистых криках и распушении перьев, качающихся движениях и поднимании ног, самки изгибают хвост и спину к хозяину. Это поведение может сопровождаться сильной агрессией, описанной ранее, особенно если птица чувствует внешнюю угрозу. Укусы обычно начинаются при появлении в комнате другого человека, домашнего животного или даже при виде других людей и животных через окно или по телевизору.

Чтобы решить эти проблемы, нужно в корне подавить все сексуально мотивированное поведение, направленное на владельца или другой объект. (Многие владельцы считают такое поведение проявлением любви.) При первых симптомах такого поведения птицу нужно удалить от выбранного ею человека. Следует помнить, что это очень сильный инстинкт у птиц, подавить который очень трудно. В некоторых случаях инстинкт размножения настолько силен, что бесполезными оказываются и доминантная роль человека, и негативные подкрепления. В этих случаях имеет смысл приобрести птице пару – попугая ее же вида, а люди не должны трогать ее в этот период. В настоящее время кастрация попугаев не считается безопасным и эффективным методом решения этих проблем.

ОСНОВЫ ДРЕССИРОВКИ

Домашних птиц нужно обучить выполнению ряда основных команд, таких как «Ап!», «Стоять!» и «Туалет!». Вербальные команды могут варьироваться в зависимости от предпочтений клиента, но всегда должны быть короткими и ясными, чтобы птица их легко распознавала. Лучше всего начинать дрессировку сразу после отъема от матери, пока негативное поведение не вошло в привычку. Хорошо влияет на попугаев позитивное подкрепление. Для этого используют пищу и любимые игрушки, но в большинстве случаев им является общение с хозяином.

Команды «Ко мне!» или «Ап!»

Как было описано выше, каждый раз, когда птица выходит из клетки или удаляется с насеста, перемещать ее может только владелец, а не сама птица по собственному желанию, иначе у птицы будет закрепляться доминантное поведение. При каждой поимке птицы вне клетки ей нужно говорить команды «Ко мне!» или «Ап!». К ногам

птицы подносят голую ладонь и произносят команду. На первых порах можно слегка подталкивать ее в живот, чтобы стимулировать выполнение команды. Когда птица сидит на ладони, для безопасности большой палец кладут на дорсальную поверхность ног птицы. В этом положении у птицы возникает меньше желаний впиваться когтями в руку хозяина при его перемещениях. Никакой награды не требуется, потому что пребывание с хозяином уже есть позитивное подкрепление.

Приучение к туалету в определенном месте

Одной из наиболее распространенных жалоб при общении с попугаями является их дефекация в любых местах. Владея минимальными знаниями о привычках попугаев, можно обучить птицу проситься в туалет. Есть несколько важных отличий между птицами и собаками и кошками. В большинстве случаев клиент должен периодически помещать птицу в место, предназначенное для ее туалета. Временные интервалы между дефекациями птиц короче, чем у собак и кошек, и могут варьироваться от 15 минут до 3 часов, в зависимости от размера птицы. Перед началом обучения владелец должен проследить за птицей несколько дней, чтобы определить временные интервалы между дефекациями.

Первый урок должен продолжаться примерно 3 часа и начинаться утром, когда птица проснется. В этот момент птица имеет настоятельную потребность к дефекации. Перед удалением птицы из клетки по команде «Ко мне!», как только началась дефекация, птице дают команду «Туалет!». Затем владелец возвращает птицу на ее место (например, на Т-образный насест), где она сидит в течение уже определенного хозяином интервала между дефекациями. У больших птиц – макао, какаду и других крупных попугаев – этот интервал составляет примерно 30 минут. У мелких попугаев этот интервал может быть намного короче. Затем клиент ждет, когда птица подготовится к дефекации, и вновь дает ей команду. Здесь можно наградить птицу кусочками пищи, но лучшей наградой является то, что хозяин опять взял ее в руки. В течение первого урока этот процесс должен быть повторен как минимум три или четыре раза. Большинство птиц учится очень быстро. В некоторых случаях в самом начале случается «инцидент», но это значит, что птицу слишком медленно перенесли на место дефекации. Если владелец настойчиво будет следовать этой методике, то непременно научит птицу отправлять свои потребности по команде или в нужном месте. Со временем крупные попугаи учатся контролировать свою дефекацию и выдерживают до 3 часов.

Крикливость

У большинства птиц есть два периода в сутки, когда им нужно проявить свои вокальные способности. Это рассвет и закат. Это важная часть стайного поведения, поэтому преодолеть этот сильнейший инстинкт очень трудно. Возможными попытками преодоления этого поведения будет дрессировка птицы именно в эти периоды. Если птица решительно настроена покричать в это время, владельцу нужно попытаться заменить эти крики на менее раздражающие и громкие. Если птица способна разговаривать и имитировать звуки, нужно научить ее тихим звукам, словам, песням. Когда птица становится

особенно крикливой и раздраженной, владелец должен тихо говорить, петь и свистеть, то есть издавать знакомые птице звуки. Это имитирует стайное поведение, когда птицы переговариваются друг с другом. Если птица не успокаивается, то применяют негативное подкрепление, например, помещают ее в «место отдыха». Нельзя кричать на птицу, это только усилит ее крикливость. Следует отметить, что птицу нужно учить заменять свое поведение более приемлемым для человека. У попугаев есть инстинктивное желание покричать в определенное время. Если постоянно использовать негативное подкрепление или оставлять птицу в одиночестве, это будет только фрустрировать и птицу, и ее хозяина. Когда заменяющее поведение начнет преобладать над инстинктивной крикливостью, нужно комбинировать позитивное и негативное подкрепление, чтобы перенаправить поведение, не разрушив психику птицы.

При некотором понимании естественного поведения попугаев и ключевых отличий птиц от млекопитающих можно избавиться от такого нежелательного поведения, как крикливость, укусы и выщипывание перьев. Владе-

лец должен помнить, что попугай все же птица не домашняя. Всегда остается надежда, что вы сможете найти мирный компромисс между человеком и стайным поведением попугаев.

Литература

- Athan M-S: Guide to a Well-Behaved Parrot. Hauppauge, NY: Barron's Educational Series, Inc., 1993. *This is a client-oriented book detailing normal behavior and avoidance of behavior problems.*
- Davis C: Behavior. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, et al, eds: Avian Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 96. *This is a thorough review of the behavior of psittacine birds in captivity.*
- Davis C: Behavioral Problems. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, et al, eds: Avian Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 653. *This is a detailed review of commonly encountered behavioral problems in captive psittacine birds.*
- Harrison GJ: Perspective on parrot behavior. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: Avian Medicine: Principles and Application. Lake Worth: Wingers, 1994, p 96. *This is a comprehensive review of wild psittacine bird behavior, training, common behavioral problems, and behavioral modification techniques.*

Диагностическое использование белкового электрофореза для птиц

КЭРОЛАЙН КРЕЙ

Фракционирование сывороточных белков является значимым инструментом в диагностике млекопитающих уже более 30 лет. Начиная с исследований человеческих сывороточных белков и иммуноглобулинов были разработаны методы белкового фракционирования, которые применяются в диагностике заболеваний печени, аутоиммунных болезней и множественной миеломы. За это время трудоемкие научные технологии были приспособлены для широкого использования в диагностике человека.

Электрофорез сывороточных белков (ЭФ) нашел свое применение и в диагностических ветеринарных лабораториях, где он широко используется для диагностики инфекционного перитонита кошек (ИПК), эрлихиоза, множественной миеломы и иммунодефицита (Kaneko, 1989). Белковый ЭФ был также опробован в диагностике птиц (Quesenberry and Moroff, 1991; Cray et al., 1995; Cray and Latum, 1998). ЭФ образцов плазмы применяется при диагностике хламидиоза, аспергиллеза, гепатита и нефрита, почти всех инфекционных и неинфекционных заболеваний. Особо точный ЭФ был применен на исследовательском уровне для очистки плазменных белков и получения более точных диагностических результатов (Cray et al., 1996a).

МЕТОД БЕЛКОВОГО ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА

Существует множество методов фракционирования плазменных и сывороточных белков, но один особенно

часто используется в диагностических лабораториях. Дополнительно к удешевлению и ускорению в Beckman and Helena Laboratories в метод ЭФ были внесены и другие усовершенствования.

Принцип ЭФ очень прост. Слой плазмы наливают на агаровый гель, который помещают в электрическое поле. Путь миграции белков зависит от их заряда. Затем гель фиксируют и окрашивают для связывания белков. Интерпретацию результатов выполняют как визуально, так и количественно, определяя число белковых фракций с помощью лазерного плотномера. Оценивают процентное содержание белков, либо абсолютную концентрацию определяя аппроксимацией через другие полученные значения. Используя более продвинутую электрофоретическую технику, называемую ЭФ с высоким разрешением, можно определять отдельное содержание глобулинов для мониторинга специфических изменений этих фракций.

ПЛАЗМЕННЫЕ БЕЛКИ ПТИЦ

При ЭФ плазмы попугаев можно выделить шесть основных белковых фракций. Это преальбумин, альбумин, альфа₁-, альфа₂-, бета- и гамма-глобулины (рис. 1). Последние четыре фракции представляют собой семейство глобулинов. С использованием ЭФ с высоким разрешением можно разделить глобулины еще на 10 компонентов.

Преальбумин в основном неопределим или отсутствует в плазме млекопитающих. Скорее всего, он служит

носителем или транспортировщиком белков, как альбумин, который составляет большую часть белков плазмы у здоровых птиц. При помощи ЭФ альфа-глобулины подразделяются на две фракции (альфа₁ и альфа₂). Эти фракции включают острофазные белки альфа-липопротеин, альфа₁-антитрипсин и гаптоглобулин. Альфа₂-макроглобулин также входит в класс альфа-глобулинов, но при ЭФ плазмы птиц часто мигрирует в бета-фракцию. В большинстве альфа₁-глобулины трудно выделить у попугаев, намного легче найти эти фракции у хищников и бескилевых птиц. Бета-глобулины чаще составляют одну фракцию, хотя у попугаев отмечены две (бета₁ и бета₂). Последняя особенно присуща африканским серым попугаям. Эти фракции включают острофазные белки – альфа₂-макроглобулин, фибронектин, трансферрин и бета-липопротеин. У млекопитающих гамма-глобулины можно подразделить на две фракции (гамма₁ и гамма₂). У здоровых птиц в основном наблюдается только одна фракция. Она представлена циркулирующими иммуноглобулинами. Также в этот регион мигрируют такие острофазные белки, как комплемент и его фракции.

НОРМАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОФОРЕГРАММА

У попугаев электрофореграмма в норме состоит из глобулинов в минимальных концентрациях и доминирующей фракции альбумина. Эта норма выражена в соотношении А : G. Ветеринарный врач должен точно знать, какое соотношение А : G в норме дают приборы в диагностической лаборатории. Для лучших результатов следует использовать формулу (преальбумин + альбумин) : (альфа + бета + гамма-глобулины). Для всех видов попугаев нормальные значения будут варьироваться от 1,6 до 4,5. Включение в исследование фракций преальбумина очень важно. У некоторых видов попугаев, таких как какаду, попугай-неразлучники и длиннохвостые попугаи, преальбумин может быть главной фракцией, на которую приходится 40% всех белков плазмы. У других видов попугаев преальбумин может присутствовать в неопределимых количествах или составлять около 20% всех белков плазмы. Клиническое значение этих вариаций неизвестно. У попугаев фракция альбумина должна составлять от 45 до 70% плазменных белков. Значения низкой границы содержания плазменных белков наблюдаются у здоровых попугаев при высоком уровне преальбумина (например, какаду). У этих видов из данных ЭФ можно вывести и соотношение преальбумин : альбумин, в норме это отношение не должно превышать 0,80. У попугаев фракция глобулинов составляет от 2 до 8% всех белков плазмы. Фракция бета-глобулина будет выше у здоровых серых африканских попугаев, амазонов и какаду, и она составляет до 13% всех белков плазмы. Для правильной интерпретации содержания фракции белков нужно сравнивать с показателями лабораторных стандартов для данных видов птиц.

АНОМАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОФОРЕГРАММА

Аномалии в исследовании электрофореграммы заключаются в изменениях в отношении фракций А : G. Результаты ЭФ показывают изменения в фракциях основных глобулинов, а ЭФ определяет увеличение или уменьшение конкретных острофазных белков. При исследовании клинических случаев эти изменения могут быть

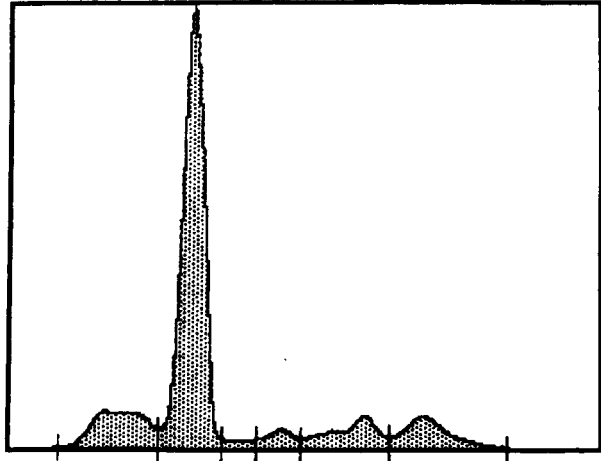


Рис. 1. Нормальная электрофореграмма взрослого макао. Определены шесть фракций (слева направо) – преальбумин, альбумин, альфа₁-, альфа₂-, бета- и гамма-глобулины. Соотношение А : G (альбумин : глобулины) = 2,9

использованы для помощи практикующим ветеринарным врачам (Quesenberry and Moroff, 1991; Cray et al., 1995; Cray et al., 1996a). Вместе с другими диагностическими данными они позволяют добиться точной постановки диагноза.

Типичную картину ЭФ можно наблюдать в случае развития острого хламидиоза (рис. 2). Изменения заключаются в среднем или явном снижении фракции альбумина, легком или среднем повышении фракции бета-глобулинов и среднем или явном повышении показателей гамма-глобулинов. При хроническом течении хламидиоза часто отмечается картина нормальной электрофореграммы или в ней присутствует незначительное повышение фракции бета-глобулинов. Аспергиллез и другие микотические заболевания часто приводят к незначительному повышению фракции бета-глобулинов, особенно при хроническом течении. И, наоборот, иммунореактивные случаи (серопозитивные) аспергиллеза показывают небольшое или среднее повышение показателей гамма-глобулинов при отсутствии изменений во фракции бета-глобулинов (рис. 3).

О заболевании гепатитом и нефритом говорит незначительное или среднее снижение показателей альбумина. Также при остром течении нефрита наблюдается незначительное или среднее повышение фракции бета-глобулинов (особенно альфа₂-макроглобулина). Этот белок обладает большим молекулярным весом, и показатель его содержания часто нарастает при нормальном содержании других белков в течение безболезненного процесса. Хроническое течение гепатита часто приводит к незначительному или среднему повышению показателей бета-глобулина и гамма-глобулинов. Большинство острофазных белков, которые мигрируют в эти фракции, повышают их концентрацию, так что на ЭФГ виден пик бета-гамма фракции, который является признаком болезни.

Могут наблюдаться и другие нарушения, отраженные в ЭФГ, но их клинические признаки более варибельны. Заражение гельминтами может приводить к небольшому снижению фракции альбумина и небольшому повышению

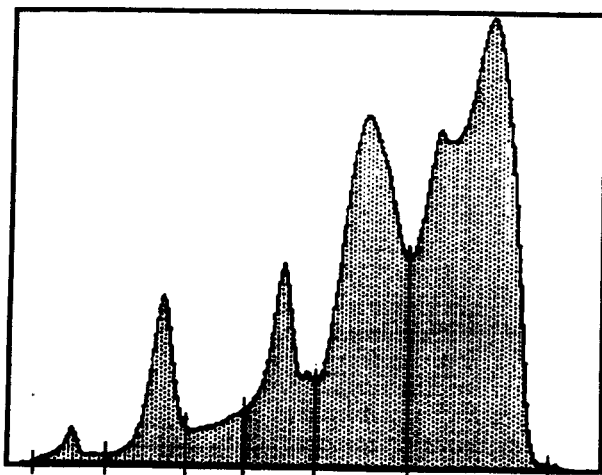


Рис. 2. Аномальная электрофореграмма взрослого макао с подтвержденным хламидиозом. Обратите внимание на сильное увеличение концентраций бета- и гамма-глобулинов и снижение концентрации альбумина. Соотношение А : Г = 0,1

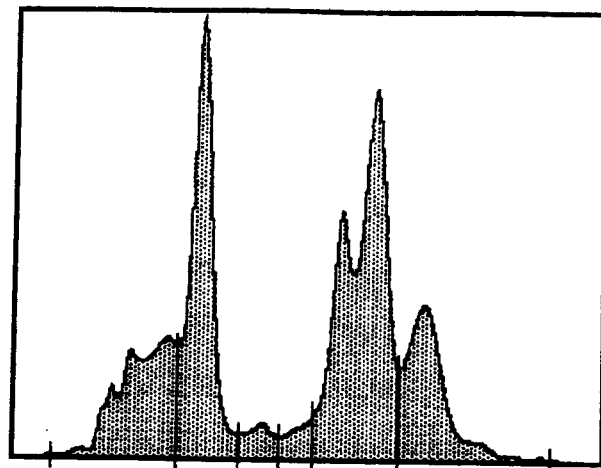


Рис. 3. Аномальная электрофореграмма взрослого австралийского попугая с подтвержденным аспергиллезом. Обратите внимание на сильное увеличение концентрации бета-глобулинов. Отношение А : Г = 0,7

количества альфа₁-глобулинов. При недоедании типично пониженное количество альбумина и гамма-глобулина (Romagnano *et al.*, 1996). Показатели ЭФГ часто характеризуются незначительными или средними изменениями этих фракций. Снижение показателей альбумина также наблюдается у молодых попугаев (в течение первых 8 месяцев жизни), но пониженная концентрация гамма-глобулинов в основном нормализуется в течение первых 2 месяцев жизни. Инфицирование видами *Sarcocystis* приводит к незначительному или среднему повышению концентрации бета- и гамма-глобулинов (Cray *et al.*, 1996b). При микобактериозе видны те же изменения, хотя для большинства случаев типичны главным образом изменения в концентрации бета-глобулинов (Hoefler *et al.*, 1996). Концентрация этой фракции также может увеличиваться и при других заболеваниях, которые сопровождаются острым или хроническим течением воспалительной реакции. Это могут быть неспецифические эпизоды выпячивания перьев, легкие бактериальные инфекции и отравления тяжелыми металлами. При заболеваниях клюва и перьевого покрова, а также инфицировании полиомавирусом никаких изменений в ЭФГ отмечено не было.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФЕРЕЗА В ВЕТЕРИНАРИИ

Метод применения ЭФ теперь широко используется при различных обследованиях птиц. Как дополнение к гематологическому и биохимическому анализу, ЭФ дает не только точное количество альбумина и глобулинов (в отличие от биохимических анализов), но также характеризует картину работы печени, почек и иммунной системы. Нарушения в ЭФГ наблюдаются у 30% практически здоровых птиц, у которых гематологические и биохимические анализы крови бывают практически в норме.

Метод ЭФ также является прекрасным инструментом в диагностике осложнений при заболевании хламидиозом и аспергиллезом. Положительные серологические результаты иммунофлюоресцентного теста на антитела к *Chlamydia* можно интерпретировать как острое, хроническое или скрытое течение инфекции. По ано-

мальным ЭФГ клиницист может отнести заболевание к одной из этих категорий. Серологические тесты на аспергиллез очень трудоемки, потому что у инфицированных птиц не находят высоких титров антител к грибковым инфекциям. Аномальное повышение концентрации бета-глобулинов помогает подтвердить этот диагноз. Также вышеописанные изменения в концентрации бета- и гамма-глобулинов дают точную диагностическую информацию вместе с такими обычными биохимическими исследованиями, как определение концентраций мочевой кислоты, аспартат аминотрансферазы и желчных кислот.

ЭФГ также является отличным прогностическим методом. Изменения в концентрации острофазных белков наблюдаются раньше, чем это определяется обычными биохимическими и гематологическими анализами, и, следовательно, могут отражать положительные изменения в статусе пациента. По ЭФГ можно оценивать успех применения различных терапевтических стратегий. Незначительные изменения или постоянно повышенная концентрация фракции глобулинов может свидетельствовать о хроническом течении инфекции, которую невозможно определить другими методами.

Литература

- Cray C, Tatum LM: Applications of protein electrophoresis in avian diagnostics. *J Avian Med Surg* 12:4, 1998.
- Cray C, Bossart G, Harris D: Plasma protein electrophoresis: Principles and diagnosis of infectious disease. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet* 55, 1995. *This is a general review of the application of EPH to avian diagnostics, with specific abnormal electrophoretograms from clinical cases.*
- Cray C, Bossart G, Harris D: Plasma protein electrophoresis: An update. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet* 97, 1996a. *This article reports the investigations with lactate dehydrogenase and creatine phospho-kinase isoenzymes in psittacines and the application of high-resolution EPH in avian diagnostics.*
- Cray C, Greiner E, Zielzienski K: Serological diagnosis of *Sarcocystis*. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet* 202, 1996b. *This article reports on a serologic test for *Sarcocystis* infection in cowbirds and psittacines, with EPH as an accessory test.*

Hoefler HL, Kiehn TE, Friedan TR: Systemic Mycobacterium tuberculosis in a green winged macaw. Proc Annu Conf Assoc Avian Vet 167, 1996. *This is a clinical case presentation involving the use of EPH in diagnosis.*

Kaneko JJ: Serum proteins and the dysproteinemias. In: Kaneko JJ, ed: Clinical Biochemistry of Domestic Animals. New York: Academic Press, 1989, p 142. *This is a review of the technique of protein EPH, the serum proteins, and applications to small animal diagnostics.*

Quesenberry K, Moroff S: Plasma protein electrophoresis in psittacine birds. Proc Annu Conf Assoc Avian Vet 112, 1991. *This is an initial report on the application of EPH to avian diagnostics, with an extensive review of chicken and pigeon plasma proteins.*

Romagnano A, Wolf C, Schubot S, et al: Maldigestion and hypoproteinemia in palm cockatoo chicks. Proc Annu Conf Assoc Avian Vet 89, 1996. *This article discusses chemistry analyses of malnutrition in young birds, with EPH as an accessory test.*

Проблемы с откладкой яиц у клеточных птиц

БРАЙАН Л. СПИР

В ветеринарной практике постоянно сталкиваются с различными стадиями заболевания, относящегося к нарушению кладки яиц. Эти проблемы наблюдаются как у птиц-компаньонов, так и у тех, которых держат для разведения. В этой статье приведены наиболее распространенные виды этого нарушения. Также рассмотрены различия ветеринарного обслуживания птиц отдельных пород и вопросы ветеринарного обслуживания в птицеводстве.

СВЯЗЫВАНИЕ ЯЙЦА И ПАТОЛОГИЯ ОТКЛАДКИ ЯИЦ

Связыванием яиц называют замедленную скорость прохождения яиц по яйцепроводу. Оно не всегда связано с патологией откладки яиц, которая включает и механическую обструкцию при откладке яиц. Патология при откладке яиц является более прогрессирующим клиническим симптомом, чем одно только связывание яиц, и при патологии откладки скорее потребуются ветеринарное вмешательство.

Связывание яиц и патология откладки имеют множество причин. Этими причинами могут быть недостаточная сократимость яйцеводов (гипокальциемия, механические разрывы или повреждения, инфекции), системные заболевания, нарушения в кормлении, ожирение, неправильная физическая нагрузка, генетическая предрасположенность, гипотермия, гипертермия, первая кладка, стрессы. Большинство из этих факторов очень трудно выявить при диагностике и лечении.

Клинические симптомы связывания яиц и патологии откладки варьируют в зависимости от тяжести и продолжительности нарушения, степени вторичных осложнений, а также размера и вида птицы. В тазовом канале яйцо может сдавливать кровеносные сосуды и почки, вызывая нарушения кровообращения и шок. Обструкция может провоцировать тяжелые обменные нарушения, вызванные желудочно-кишечным илеусом и обструктивной болезнью почек. Метаболические нарушения быстрее прогрессируют у мелких видов птиц — вьюрков, канареек, волнистых попугайчиков, попугаев-неразлучников и австралийских попугаев. Распространенными клиническими симптомами, особенно у мелких видов птиц, бывают внезапная подавленность, тенезмы, увеличение брюшной полости и внезапная гибель. Другими симптомами могут быть хромота (у крупных птиц чаще на ле-

вую ногу) и двухсторонний паралич или парез. У некоторых птиц при связывании яиц и патологических родах может наблюдаться яичный перитонит.

Диагностика патологии откладки яиц должна быть основана на анамнезе, клинических симптомах, результатах общего осмотра, ультрасонографии и рентгенографии для подтверждения диагноза. Общий осмотр и тесты нужно проводить очень осторожно, чтобы снизить стресс, который может повредить птице. Диагностической часто является и осторожная абдоминальная пальпация, потому что она может выявить яйца как твердую круглую массу. Трудно пальпировать яйца с мягкой скорлупой, без скорлупы или яйца в проксимальной части яйцепровода, в этих случаях нерезультативной может оказаться и рентгенография. Здесь самым надежным инструментом является ультразвуковая диагностика секторным датчиком на 7,5 МГц.

Недостаток кальция в организме или изменения в его метаболизме часто вызывают связывание яиц и патологию выведения. Рацион с высоким содержанием жира, особенно крупная, часто усиливает дефицит кальция. Некоторых клеточных птиц (австралийских и волнистых попугаев) часто привозят к ветеринарному врачу уже на прогрессирующих стадиях обменного кальциевого заболевания в дополнение к репродуктивному кризису, в результате наблюдается высокий процент гибели этих птиц.

Лечение определяется тяжестью клинических симптомов и стабильностью состояния птицы. В первую очередь нужно выявить основную причину связывания яиц и патологию выведения яйца. Некоторые виды воробьиных и мелкие попугаи могут погибнуть во время осмотра или сразу после него, если не применить активное лечение.

При минимальном угнетении назначают инфузионную терапию (лактатным раствором Рингера, 50–75 мл/кг в день). Путь введения определяется гидратационным статусом птицы. Парентеральный кальций в дозе 5–10 мг/кг глицерофосфата кальция или лактата кальция (Кальфосан, *Glenwood Pharmaceutical Inc., Tenaflly NJ*) — назначают подкожно или внутримышечно. Это лечение комбинируют с обогревом (при температуре 30 °C). В такой ситуации большинство птиц откладывают яйца самостоятельно в течение нескольких часов. Мануальная

помощь должна заключаться в нажатии пальцами из стороны в сторону, но здесь нельзя допустить дополнительных трудностей с дыханием и пролапса яйцепровода или клоаки. Для релаксации и снятия боли назначают изофлюран. Если пролапс все же произошел, то выпавшие ткани осторожно очищают и возвращают на место после выхода яйца. Для промывания выпавшей клоаки или половых путей рекомендуют растворы хлоргексидина и Бетадина. Для предотвращения большего пролапса на сфинктер клоаки можно наложить два вертикальных шва. Во время сдерживания птицы нужно постоянно следить за уровнем стресса и дыхательной деятельностью и, если показано, давать ей периоды отдыха.

При патологии откладки яйца традиционно назначают окситоцин (5–10 Е/кг в/м), если нет обструкции при откладке яиц. В некоторых случаях рекомендуют несколько инъекций. Считается, что действие окситоцина на сократимость яйцепроводов обусловлено стимулированием высвобождения простагландина. Эндогенные простагландины, которые участвуют в сокращении гладких мышц яйцепроводов и влагалища, также влияют на перемещение и выход яиц. Простагландины индуцируют сильные сокращения яйцепровода и помогают выходу оставшихся яиц.

Экзогенные простагландины назначают, только если нет обструкции, потому что в ином случае возможны разрывы соединения матки и влагалища. Считается, что риск разрыва утробагинального сфинктера выше при использовании простагландина F₂-альфа (Динопрострометамин; Лутализ, *The Upjohn Company, Animals Health Division, Kalamazoo, MI*), чем при применении PGE₂ (Препаидил-гель, *The Upjohn Company*). Рекомендуемые дозы простагландина E₂ составляют 0,2 мг/кг, его накладывают на утробагинальный сфинктер. На случай связывания яиц и патологической откладки запас этого геля лучше держать замороженным в порциях, кратных нужным дозам. При отсутствии спаек и обструкции в яйцепроводе выхода яиц нужно ждать в течение 5–10 минут после введения простагландина E₂.

В более критических ситуациях помимо поддерживающего лечения, описанного выше, можно прибегнуть к овоцезезу и имплозии яиц, которые дадут меньший стресс, чем мануальная помощь в извлечении яиц. Овоцезез должен сопровождаться визуализацией яиц и доступом к яичной скорлупе через клоаку или, чаще, осуществляется путем трансабдоминальной аспирации при помощи шприца и иглы. Яйца с мягкой скорлупой после удаления их содержимого легко сминаются и выходят. Яйца с нормальной или твердой скорлупой складываются намного труднее, поэтому иногда требуется их разрушение через клоаку. Повреждение яйцепровода обломками скорлупы наблюдается редко. У клеточных птиц при спайках яйцепровода и яиц, которые затрудняют откладывание, и при эктопии яиц чаще показано хирургическое удаление оставшегося яйца. При хирургическом вмешательстве главное не занести инфекцию в яйцепровод. Перед закрытием рекомендуют промывание яйцепровода в естественном направлении.

После удаления связанных яиц показано лечение. Могут наблюдаться пролапс клоаки, рубцевание и повреждение яйцепровода, вторичный салпингит. Эти осложнения можно идентифицировать сразу по рециди-

вам связывания яиц и патологии откладки яиц. Для подавления овуляции ранее рекомендовали медроксипрогестерон, но его продолжительное применение может вызывать побочные эффекты — ожирение, липидоз печени, сонливость, полиурию и полидипсию. В настоящее время для подавления овуляции некоторым птицам назначают человеческий хорионический гонадотропин (ЧХГ) (1000 мг/кг в/м в единичной дозе или вторую дозу вводят через 3–7 дней), он не дает ощутимых побочных эффектов. Некоторым птицам приходится вводить повторные дозы ЧХГ, а интервалы между введением зависят от предпочтений врача и состояния птицы. При патологии связывания яиц могут наблюдаться осложнения — желточный перитонит, разрыв или травма яйцепровода, паралич клоаки, инфекционный салпингит и абдоминальные грыжи. После ремиссии следует помнить об этих осложнениях.

По возможности нужно выявить и вылечить основную причину нарушения. С владельцем следует обсудить возможные причины — дефицит питательных веществ, стрессы в окружающей обстановке и избыточная сексуальная направленность птицы. Для птиц с постоянным проявлением патологии в виде связывания яиц и патологии при откладке в анамнезе рекомендуют салпингогистерэктомию как превентивную меру. Пока основная причина нарушения не будет вылечена или удалена, всегда возможны рецидивы связывания яиц.

ИЗБЫТОЧНОЕ ИЛИ ПОСТОЯННОЕ ОТКЛАДЫВАНИЕ ЯИЦ

Избыточная или постоянная откладка яиц наблюдается, когда количество яиц в кладке превышает нормальное или откладывание яиц происходит вне зависимости от спаривания и брачного сезона. Некоторые самки австралийских попугаев могут за месяц отложить более 20 яиц. Предрасположенными к данной патологии видами птиц являются волнистые попугайчики, неразлучники и австралийские попугаи. Теоретически predisposing факторами считаются импринт на человека и даже отсутствие гормонального контроля откладывания яиц на генетическом уровне.

Для профилактики осложнений, вызванных избыточным или постоянным откладыванием яиц, нужно тщательное и детальное обучение владельца. Ключом к успешному решению этой проблемы является инструктаж владельца, чтобы он смог сразу распознать нарушение в откладке яиц, потому что при осложнениях и истощении организма прогноз будет осторожный.

Если не прекратить избыточную откладку яиц, то следует ожидать сильного истощения организма птицы, которое будет predisposing к связыванию яиц и остеопорозу. Также наблюдаются потеря веса, мышечная слабость, патологические переломы длинных костей и нарушения в метаболизме кальция. Профилактическими мерами являются модификация поведения, а также медикаментозное и хирургическое лечение.

Нужно пересмотреть диету птицы, чтобы снизить потери, восполнить недостатки питательных веществ и улучшить метаболизм. Более того, рекомендуется корм со сбалансированным содержанием белков, углеводов, жиров, витаминов и минеральных веществ (вареные бобы, зелень). При появлении клинических симптомов ис-

тошения рекомендуются добавки питательных веществ, витаминов и минералов. Их вводят как парентерально, так и перорально. Следует устранить яйца из гнезда, потому что они являются сильнейшим репродуктивным стимулом у многих видов птиц. Также нужно устранить все гнезда, которые предпочитает птица. По тем же причинам владелец должен убрать все игрушки и предметы, вызывающие у птицы сексуальный интерес. Следует подумать о замене клетки и всей окружающей обстановки. Для некоторых птиц может оказаться полезным изменение светового дня. Рекомендуют уменьшать световой день до 8–10 часов. Но клиническая польза от этих мер во многих случаях не эффективна.

Для профилактики рецидивов откладывания яиц у австралийских длиннохвостых попугаев применяют леупролида ацетат (Леупрон, *TAP Pharmaceuticals, Deerfield, IL*; 52–156 мкг/кг в день из расчета единичной инъекции с медленным высвобождением препарата в течение 28 дней). ЧХГ используется для подавления активности яичников, он дал хорошие результаты при отсутствии побочных эффектов.

ВЕТЕРИНАРНАЯ ПРАКТИКА В ПТИЦЕВОДСТВЕ

В ветеринарной практике в птицеводстве пациентами являются целые вольеры птиц. Такой «пациент» сильно отличается от отдельной птицы. Обустройство зданий клеток, где они проживают, программа разведения и продуктивность играют важную роль в быстром обнаружении репродуктивных нарушений. Репродуктивными «болезнями» стаи являются не только типы клинических заболеваний, отмеченных ранее, но также и субклинические болезни и недостатки разведения птиц, которые могут привести к снижению продуктивности. Роль ветеринарной медицины в птицеводстве заключается в оказании помощи птицеводам в достижении их целей по поддержанию нужной продуктивности.

Сниженное размножение птиц определяют по регулярным записям, фиксирующим поголовье птиц. Эти записи помогут независимому ветеринарному врачу провести анализ продуктивности и эффективности птицеводческой фермы. Уровень летальности, схема болезни или недостаточная продуктивность могут быть определены по данным, собранным по всему предприятию.

Ежегодные просмотр и анализ записей должны стать неотъемлемой частью практики ветеринарного врача, так же как и ежегодное обследование домашних птиц. Клиенты, считающие себя птицеводами или заводчиками экзотических птиц, должны иметь специальную папку под названием «Стая». Там должны быть собраны данные о заносе инфекционных болезней, результаты ветеринарного обследования и мероприятий, а также достигнутая продуктивность. У практикующего ветеринарного врача всегда должен быть примерный образец ведения записей для птицеводов, где содержится информация о размножении, выращивании и болезнях птенцов и их инкубации.

Продуктивность птицы является целью для птицевода. Часто и птицеводы, и практикующие ветеринарные врачи плохо представляют себе конечный итог своей деятельности. Ветеринарный врач должен задать клиенту ряд ключевых вопросов о его целях, чтобы избежать возможного недопонимания, оправдать ожидания клиента и сде-

лать вывод о намерениях клиента. Почему он держит птиц? Что собирается сделать со своей коллекцией? За какое время надеется достичь своей цели? Какую прибыль ожидает от продажи птенцов? Каков предел его затрат?

Ветеринарный анализ продуктивности фермы или стаи птиц лучше делать за их пределами. Главной целью этого анализа является определение возможного дефицита продуктивности. Дефицит продуктивности лучше определять без таких отвлекающих факторов, как птицы, их владельцы или ферма. После составления общей статистики фермы ветеринарный врач должен оценить активность отдельных пар, видов или индивидуальных особей.

Экономическая эффективность популяции, предназначенной для разведения, рассчитывается на основании цен на данные виды птиц и птенцов, которые относят к производительности данной пары птиц. Из этой цифры вычитают затраты, чтобы определить рентабельность фермы. Знание этих элементарных основ поможет ветеринарному врачу оценить экономическое состояние фермы и в результате ее возможную убыточность. Большие ветеринарные затраты при отсутствии компенсации от продажи птенцов являются показателем неудовлетворительного содержания данной стаи птиц.

Литература

- Bennett RA, Harrison GJ: Soft tissue surgery. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, pp 1096-1136.
- Echols MS, Speer BL: A comprehensive approach for the management of flock reproductive performance. *Semin Avian Exotic Pet Med*, 1996.
- Faraar DS, Wingfield JC: Reproductive endocrinology in birds. *Annu Rev Physiol* 42:457, 1980.
- Harrison GJ: Reproductive medicine. In: Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Clinical Avian Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
- Harrison GJ: Progesterone implants in cases of chronic egg laying. *Proc Assoc Avian Vet*, 1989, pp 6-10.
- Hasholt J: Disease of the female reproductive organs of pet birds. *J Small Anim Pract* 32:313, 1966.
- Hicks KD: Ratite Reproduction. *Proc Assoc Avian Vet*, 1992, pp 318-325.
- Hochleithner M: Biochemistries. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, pp 223-245.
- Hudelson S, Hudelson P: Egg binding, hormonal control and therapeutic considerations. *Compend Contin Educ* 15:427, 1993.
- Hudelson KS, Hudelson MA: A brief review of the female avian reproductive cycle with special emphasis on the role of prostaglandins and clinical applications. *J Avian Med Surg* 10:67, 1996.
- Jochim L, Millam JR: Behavior of orange-winged amazon parrots before and after nest box presentation. *Proc Assoc Avian Vet*, 1994, p 435.
- Johnson AL: Reproduction in the female. In: Sturkie PD, ed: *Avian Physiology*. New York: Springer-Verlag, 1986, pp 403-31.
- Joyner KL: Theriogenology. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, pp 748-804.
- Kenton B, Millam JR: Photostimulation and serum steroids of orange-winged Amazon parrots. *Proc Assoc Avian Vet*, 1994, p 437.
- Keymer IF: Disorders of the avian female reproductive system. *Avian Pathol* 9:405, 1980.
- Lowenstine LJ: Avian anatomy and its relation to disease processes. *Proc Assoc Avian Vet*, 1983, pp 1-9.
- Millam JR: Environmental enrichment stimulates egg laying in native orange-winged Amazon parrots. *Proc Assoc Avian Vet*, 1994, p 436.

- Millam JR, Finney H: Leuprolide acetate can reversibly prevent egg laying in codkatiels. *Proc Assoc Avian Vet*, 1993, p 46.
- Olsen JH: Anseriformes. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, pp 1237-1275.
- Reece RL: Reproductive diseases. In: Burr E, ed: *Companion Bird Medicine*. Ames, IA: Iowa State University Press, 1987, pp 89-100.
- Ritchie BW, Harrison GJ: Formulary. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison, LR eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, pp 457-78.
- Roskopf WJ, Woerpel RW: Egg binding in cage and aviary birds. *Mod Vet Pract* 65:437, 1985. Roskopf WJ, Woerpel RW: Pet avian Obstetrics. *Proceedings of the First International Conference of Zoology and Avian Medicine*, 1987, pp 213-231.
- Rzasa J: The Effect of arginine vasotocin on prostaglandin in production of the hen uterus. *Gen Comp Endocrinol* 53:260, 1984.
- Sharma DN, Singh CM: Studies on pathology of the female genital tract of poultry with special reference to egg peritonitis incidence, pathoanatomy and experimental study. *Indian J Poult Sci* 8:81, 1973.
- Shimada K, Asai I: Effects of prostaglandin E2 alpha and indomethacin on uterine contraction in hens. *Biol Reprod* 21:523, 1979.
- Singh MP: Studies on the incidence of egg peritonitis, salpingitis and oophoritis in laying hens. *Indian J Vet Med* 1:38, 1977.
- Speer BL: Avicultural medical management: An introduction to basic principles of flock medicine and the closed aviary concept. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 21:1393, 1991a.
- Speer BL: A Clinical Approach to Psittacine Infertility. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians*, Chicago, 1991b, pp 173-187.
- Speer BL, Abramson J: Management and Maintenance of a Macaw Breeding Facility. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians*, 1992, pp AM2-1-AM2-17.
- Stewart JS: Ratites. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, pp 1284-1326.

Зоонозы домашних птиц

ПАТРИК ДЖ. МОРРИС

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что зоонозы могут представлять угрозу для здоровья человека. Эту проблему определяет множество факторов (Morse, 1995), но автор считает, что у повышения зоонотического потенциала птиц существует четыре основные причины.

- Современная технология транспортировки, которая удалила барьеры между новыми хозяевами (людьми) и животными с их патогенами.
- Иммунодефицит у людей делает их более чувствительными к инфекционным болезням и утяжеляет их протекание. Это могут быть синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), вызванного инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), ионизирующее облучение и иммуносупрессивная терапия, которую применяют для лечения рака и при трансплантации органов, а также действие определенных загрязняющих веществ на иммунную систему человека.
- Недостаточная профилактика людей, контактирующих с животными.
- Увеличение контактов человека и животных, а также между животными из различных географических регионов (нетрадиционное птицеводство, содержание экзотических птиц, охрана и реабилитация диких животных).

Птицы как домашние животные представляют собой наиболее разнообразную по видам группу. Это разнообразие составляет значительную часть трудностей, стоящих перед ветеринарными специалистами, в то время как все больше и больше новых видов птиц вводится во взаимоотношение с людьми. Многие считают ветеринарных врачей основным авторитетом по определению риска для здоровья, исходящего от домашних птиц (владельцы домашних птиц, люди, не держащие птиц, ферме-

ры, сотрудники организаций по охране природы, штат ветеринарных клиник, медики). Поэтому для ветеринарного врача, занимающегося лечением птиц, особенно важно всегда быть в курсе всех зоонозов.

Одной из отличительных черт статей данного типа является обзор потенциальных и зафиксированных зоонозов (Ritchie and Dreesen, 1988; Carpenter and Gentz, 1997). У таких заболеваний, как пситтакоз и сальмонеллез, прослеживается один хозяин – птицы. Однако и другие заболевания могут быть потенциальными зоонозами. По мере развития технологий растет и наша способность идентифицировать патогены, из этого логически можно заключить, что скоро потенциальные зоонозы будут определены как явные зоонозы человека. Приведем два примера. Во-первых, у заводчика птиц был выявлен хронический кератоконъюнктивит, который не поддавался лечению. Культивирование смывов с конъюнктив на присутствие бактерий и хламидий не выявило причины заболевания. И только по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммунофлюоресцентных анализов был сделан вывод, что причиной являются хламидии, вероятнее всего *Chlamidia psittaci*. Это заболевание вылечили с помощью доксициклина. У пациентов со СПИДом был обнаружен микобактериоз, вызванный *Mycobacterium genavense*. Позднее *Mycobacterium genavense* были обнаружены у канареек (Ramis et al., 1996) и других птиц (Hoop et al., 1995) с микобактериозами. В одном исследовании *Mycobacterium genavense* определили как главный патоген, выделенный у птиц (при некропсии у 34 из 204), а за ним — *M. avium* (8 из 204) (Hoop et al., 1995). Несмотря на то, что была зафиксирована связь между птицами и человеческой инфекцией *Mycobacterium genavens*, эту информацию невозможно найти ни в одном источнике, посвя-

Таблица 1. Информация о сайтах в Интернете

Название страницы/URL	Комментарии
Страница Центров по контролю болезней и профилактике (Centers for Control and Preventing Home Page (CDC) http://www.cdc.gov	Главная страница CDC, Atlanta, GA USA. Статьи MMWR/EID. Ссылки на сайты схожей тематики
Ежедневные сообщения о заболеваемости/смертности (CDC) http://www.cdc.gov/mmwr/mmwr.html	
Новые инфекционные болезни (CDC) http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm	
Новые/известные инфекции – EII Network http://www.med.yale.edu/EIINet/infections.html	Страница посвящена исследователям, специалистам по этому вопросу, информации о новых инфекционных болезнях
Виртуальная библиотека Интернета: ветеринария http://netvet.wustl.edu/vetmed.htm	Общая ветеринарная информация для профессионалов. Ссылки на сайты схожей тематики
Национальный фонд инфекционных болезней http://www.medscape.com/Affiliates/NFID/	Библиографическая информация. Ссылки на сайты схожей тематики
Справочник по зоонозам http://med-med1.bu.edu/dshapiro/zooref.htm	Библиографическая информация. Ссылки на сайты схожей тематики
Ассоциация ветеринарных врачей-орнитологов http://www.upatsix.com/aav/	Международная ветеринарная организация, созданная для развития ветеринарной терапии и хирургии птиц. Ссылки на сайты схожей тематики
Американский департамент по трудовому здравоохранению и безопасности (OSHA) http://www.osha-scl.gov/	Национальная административная организация, ответственная за разработку стандартов техники безопасности на работе

Таблица 2. Основные зоонозы домашних птиц

Заболевание	Основные виды птиц	Симптомы у птиц	Симптомы у людей	Комментарии
Аллергический альвеолит	Все виды птиц, большинство сообщений – о волнистых попугайчиках и голубях	Нет	Р, РС, Л, М	Аллергическая реакция на птиц. Также называется бронхо-литом, гиперчувствительным пневмонитом, аллергическим интерстициальным пневмонитом, болезнью легких голубей, пневмокониозом попугаев. IV тип клеточной иммунной реакции, более типичны IgG и IgA, чем IgE. Для диагностики часто используют кожные пробы. Зафиксированы острая, подострая и хроническая формы. Легко спутать с распространенной незоонотической болезнью дыхательных путей. Хроническая форма необратима, часто приводит к фиброзу. В этих случаях необходимо пожизненное избегание антигенов. Хроническая форма чаще всего встречается у домашних птиц.
Кампило-бактериоз	Дикие птицы, воробьиные, часто домашняя птица (куры, утки и т.д.)	С, Д, СС, Дг	АБ, Д, Рв, Л, М, СС	Сложная эпизоотология. Множество источников бактерий, включая яйца и мясо. Дикие птицы являются важным источником бактерий. Иногда трудно поставить диагноз человеку, требуются специальные окрашивания мазков, серология и современные методы диагностики.
Микобактериоз	Все виды, чаще – канарейки, попугаи, голуби	ПВ, СС, Д, Р, С, ЖК	ПВ, Р, Ла, РС	Источники микобактериальной инфекции людей до конца не установлены, но исследования продолжаются. Лечение часто успешно, иммунодефицит человека является ключевым фактором риска
Вирусный конъюнктивит Ньюкасла	Попугаи, страусы, голуби, домашняя птица, многие другие виды птиц	ЦНС, К, ВДП, ПВ, СС	К, Л, ГБ, М, ЦНС, РС	Болезнь была отмечена только USDA (Департамент с/х США). Вирус устойчив к солнечному свету и изменениям pH среды. Только 37 случаев заражения людей за 28 лет. Живая вакцина против ВКН является источником зооноза для людей.
Пситтакоз	В основном голуби; попугаи	Р, Д, ЖК, К, ВДП, СС, ПВ, ЦНС	Л, М, ГБ, СС, Д, Р, А	Отмечен как зооноз человека в 47 штатах из 50. Основными путями передачи инфекции являются воздушно-капельный и фекально-оральный. Очень трудно поставить диагноз, для идентификации этиологии часто требуется применение современных диагностических методов (например, ПЦР). Для лечения используют хлортетрациклин, окситетрациклин, доксициклин, фторхинолоны
Сальмонеллез	Очень многие виды птиц	С, Д, ПВ, СС, РС	ЖК, Д, СС, Дг, Л, Рв, М, О, РС	Часто источник (птица) не выглядит больной. Отмечен фаготип IV S. enteritidis (USDA). Множественность источников часто мешает эпидемиологии. Известно более 2000 серотипов. Большинство людей заражаются через воду и пищу. Дикие птицы являются основным источником инфекции. Наиболее распространенной формой у людей является острый аппендицит, редко встречается диарея. У людей с хронической формой – различные симптомы
Йерсиниоз	Главным образом воробьиные, канарейки; также индейки	СС, Д, Р, ЦНС	Ла, АБ	

Сокращения: А – артрит, АБ – абдоминальные боли, К – конъюнктивит, ЦНС – симптомы заболевания центральной нервной системы, Ла – лимфаденопатия, М – миалгия, Пл – плеврит, Р – респираторное заболевание, Д – диарея, Дг – дегидратация, Л – лихорадка, ЖК – желудочно-кишечные заболевания, ГБ – головная боль, СС – сонливость/слабость, С – субклиническое заболевание, ВДП – заболевание верхних дыхательных путей, Рв – рвота, РС – различные симптомы или вовлечение нескольких органов, ПВ – потеря веса.

Жирным шрифтом показаны основные симптомы или имеющие особое значение.

шенном ветеринарии птиц. Эти два примера демонстрируют динамику исследования зоонозов, а также то, что всегда нужно искать дополнительные источники информации о зооноотическом потенциале патогенов птиц.

Есть два обзора ветеринарной литературы, посвященной лечению зоонозов птиц (*Ritchie and Dreesen, 1988; Carpenter and Gentz, 1997*) и, в частности, сальмонеллезу (*Vanrompay et al., 1995*). В каждом обзоре авторы попытались классифицировать патогены по степени их опасности для владельцев птиц. Другим хорошим обзором болезней, общих для людей и животных, является работа *Beran (1994)*. Также в помощь ветеринарным врачам были разработаны правила, которые помогают понять роль ветеринарного специалиста в вопросе иммунодефицита человека и заболеваний животных (*Gill and Stone, 1992*). Хотя эти правила разрабатывали для владельцев кошек, их основные принципы можно применять и к владельцам птиц. Заметим, что эта литература должна быть для клинициста отправной точкой, а не конечным пунктом его работы. Последним шагом должно стать постоянное пополнение знаний о зоонозах птиц. Значительное количество информации можно получить через Интернет. Здесь ветеринарный врач может быстро найти нужную информацию по зоонозам. В таблице 1 приведены некоторые сайты, посвященные зоонозам.

ОСНОВНЫЕ ЗООНОЗЫ ПТИЦ

Ветеринарному врачу следует понимать, что различные способы взаимоотношения человека и животного влияют на значение зоонозов. Даже такое распространенное заболевание, как пситтакоз (*Ritchie and Dreesen, 1988; Carpenter and Gentz, 1997*), не всегда будет иметь большое значение для конкретного клиента. К тому же зоонозы, широко распространенные в одной стране, в другой могут встречаться гораздо реже. Следовательно, ветеринарный врач должен применять свои знания согласно эпизоотической обстановке и помнить, что в настоящее время появилось большое количество птиц, которых нельзя отнести к домашним питомцам (птицы в зоопарках, реабилитационных центрах). В этих случаях врач должен учитывать отличия в распространении зоонозов (*Beran, 1994*).

Также следует помнить, что при некоторых зоонозах птицы становятся либо резервуаром инфекции, либо организмом-хозяином, либо распространяют инфекцию другими путями (трематодоз, энцефалит, грипп А, сис-

темный микоз). Зоонозы могут быть результатом употребления мяса домашней птицы или экзотических птиц (токсоплазмоз, бактериальный токсемикоз, цестодоз и др.). Таким же образом и другие патогены ожидают своего признания в качестве человеческих патогенов (особенно криптоспориоз). И, наконец, птицы могут действовать в качестве вектора зооноза (боррелиоз Лайма, сальмонеллез, шигеллез). Но даже при всем многообразии взаимоотношений людей и птиц нельзя рассматривать последних как важный источник этих инфекций. В действительности самая большая опасность заражения наблюдается в ветеринарных госпиталях, особенно в кабинетах, где проводится некропсия. В таблице 2 приведены патогены птиц, которые в настоящее время считаются опасными для владельцев птиц (*Ritchie and Dreesen, 1988; Carpenter and Gentz, 1997*).

Литература

- Beran GW, ed: CRC Series Handbook of Zoonoses. Boca Raton: CRC Press, 1994.
- Carpenter JW, Gentz EJ: Zoonotic diseases of avian origin. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, et al, eds: Avian Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 350.
- Dean D, Shama A, Schachter J, et al: Molecular identification of an avian strain of *Chlamydia psittaci* causing severe keratoconjunctivitis in a bird fancier. *Clin Infect Dis* 20:1179, 1995.
- Gill DM, Stone DM: Special Commentary: The veterinarian's role in the AIDS crisis. *J Am Vet Med Assoc* 201:1683, 1992.
- Hoop RK, Bottger EC, Pfyffer GE: Etiological agents of mycobacterioses in pet birds between 1986 and 1995. *J Clin Microbiol* 34:991, 1996.
- Morse SS: Perspectives: Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infect Dis* 1:7, 1995.
- Ramis A, Ferrer L, Aranaz A, et al: Mycobacterium gwayense infection in canaries. *Avian Dis* 40:246, 1996.
- Ritchie BW, Dreesen DW: Avian Zoonoses: Proven and potential diseases part II. Viral, fungal, and miscellaneous diseases. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10:688, 1988.
- Ritchie BW, Dreesen DW: Avian Zoonoses: Proven and potential diseases part I. Bacterial and parasitic diseases. *Compend Contin Educ Pract Vet* 10:484, 1988.
- Tortoli E, Simonetti MT, Dionisio D, et al: Cultural studies on two isolates of *Mycobacterium genavense* from patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 18:7, 1994.
- Vanrompay D, Ducatelle R, Haesebrouck F: *Chlamydia psittaci* infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. *Vet Microbiol* 45:93, 1995.

Микобактериоз птиц

Дэвид Н. Фален

Микобактериальная инфекция спорадически наблюдается у многих диких и домашних птиц. Эпизоотические болезни могут встречаться у домашних водоплавающих птиц, птиц в зоопарках, серощеких (*Brotheris pyrrhopterus*) и канареечных длиннохвостых попугаев (*B. versicolor*), некоторых видов тропических голубей и австралийских вьюрков. Самыми распространенными возбудителями микобактериоза у птиц являются серотипы 1, 2, 3 и 8 *Mycobacterium avium* (MA), *Mycobacterium genavense* (MGE) и *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

Микобактериальная инфекция спорадически наблюдается у многих диких и домашних птиц. Эпизоотические болезни могут встречаться у домашних водоплавающих птиц, птиц в зоопарках, серощеких (*Brotheris pyrrhopterus*) и канареечных длиннохвостых попугаев (*B. versicolor*), некоторых видов тропических голубей и австралийских вьюрков. Самыми распространенными возбудителями микобактериоза у птиц являются серотипы 1, 2, 3 и 8 *Mycobacterium avium* (MA), *Mycobacterium genavense* (MGE) и *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

ЭПИЗООТОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Алиментарный путь поступления *MA* и *MGE* является основным путем заражения птиц. Птицы получают *MTB* непосредственно от людей, вдыхая взвешенные в воздухе бактерии. *MA* повсеместно распространены в окружающей среде, но только отдельные виды птиц или особи оказываются чувствительными к этим бактериям в низких концентрациях. При большой плотности популяции земля сильно загрязняется, что приводит к большой концентрации инфекции. Также наблюдается и ятрогенная передача инфекции при загрязнении татуировочных чернил и плохой стерилизации хирургических инструментов.

В редких случаях микобактериальная инфекция будет действовать очагово, вызывая отдельные поражения в области головы, кожного покрова и конечностей. В большинстве случаев это генерализованное заболевание. Считается, что после заглатывания *MA* и *MGE* заселяют желудочно-кишечный тракт. При гистологических исследованиях собственной пластинки серозной оболочки кишечных ворсинок были найдены гистиоциты, содержащие кислотоустойчивые бактерии. Распространение этих нарушений варьируется от отдельных очагов до диффузных поражений кишечника, при которых ворсинки раздуваются от большого количества гистиоцитов. При обширном поражении кишечника сильно утолщается. Считается, что из собственной пластинки серозной оболочки макрофаги диссеминируют бактерии в другие органы. Микобактерии и сопутствующие им поражения могут быть идентифицированы практически во всех тканях, но чаще всего поражаются печень, селезенка, легкие, воздушный пузырь, кожа и костный мозг. Клинические симптомы зависят от пораженных органов и систем и тяжести поражений внутри этих органов.

Микобактериальные гранулемы представляют собой желтые или серые мягкие узелки различного размера. Они могут быть единичными, повсеместно локализованными или объединенными. При диффузной инфильтрации органа гистиоцитами, особенно печени, единственным показателем поражения органа может быть только его генерализованное увеличение или изменение цвета. Наиболее распространенным осложнением инфекции *MA* является амилоидоз почек и печени, и все клинические симптомы могут быть связаны именно с ним. С гистологической точки зрения микобактериальная инфекция проявляется в двух основных формах, но может содержать элементы обеих форм. При первой форме образуются классические туберкулезные бугорки с центральной некротизированной областью, окруженной макрофагами, многоядерными гигантскими клетками, гистиоцитами и плазматическими клетками. В этих бугорках может быть мало бактерий. При второй форме бугорки состоят из широких пластин гистиоцитов. При этом в них содержится много бактерий. На природу поражений влияют специфический микроорганизм, вид инфицированного хозяина, его иммунная реакция и стадия инфекции (Montali et al., 1976).

АНАМНЕЗ И ОБЩИЙ ОСМОТР

Микобактериальная инфекция может давать различную клиническую картину. Чаще всего птиц привозят с хронической, медленно прогрессирующей болезнью. Владельцы отмечают постепенную потерю веса, уменьшение во-

кализации, отсутствие аппетита, слабость, сонливость и неопрятность перьев. У птиц может постепенно развиваться утомляемость и диспноэ. При поражениях опорно-двигательной системы наблюдается хромота. В редких случаях первым замеченным симптомом будут поражения кожи. Неопрятность перьев, преждевременная линька, полиурия и диарея могут быть основными жалобами. Всегда следует предполагать микобактериоз у всех крайне чувствительных к инфекциям птиц, у птиц, родившихся в популяции, где был обнаружен микобактериоз, и у птиц, не поддающихся лечению обычными антибиотиками. В основном микобактериоз наблюдается в возрасте 2–5 лет, но может быть и в любом другом возрасте.

При общем осмотре выявляют некоторую потерю веса, атрофию мышц грудной клетки и очень плохое качество перьев. Вокруг головы и шеи, а также на теле и конечностях могут присутствовать кожные образования. Также могут быть поражены суставы. Периокулярная отечность, буфтальмия, симптомы заболевания верхних дыхательных путей и поражения в ротовой полости также могут предполагать микобактериальную гранулему. Поражения в области головы и кожного покрова встречаются особенно часто при инфекции *MTB*. Также наблюдается увеличение объема брюшной полости, вызванное увеличением органов, целомическими гранулемами или околопеченочными выпотами. Шумы в легких и бронхах могут быть показателем заболевания легких и воздушного пузыря. Загрязнение хвостовых перьев – показатель диареи.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и результаты общего осмотра редко бывают специфичны для микобактериоза, поэтому эти заболевания всегда нужно дифференцировать от других гранулематозных болезней, таких как пситтакоз и аспергиллез, а также от неоплазии, висцеральной подагры и внутренних паразитов. Для птиц с вышеперечисленными симптомами нужно собрать минимальную базу данных – развернутый и биохимический анализ крови (уровень мочевины, кислоты, аспаратаминотрансферазы, креатининкиназы, альбуминов и гамма-глобулинов), паразитологический анализ кала, исследование мазков кала, окрашенных по Граму и для кислотоустойчивых бактерий, и рентгенография. Также нужно провести аспирацию и биопсию доступных поражений.

Значительные изменения в гемограмме наблюдаются часто, но не всегда. Количество лейкоцитов варьируется от 20 000 клеток/мкл до максимального – 200 000 клеток/мкл с гетерофилией, сдвигом влево и гетерофильными токсическими изменениями. Так же часто встречается моноцитоз (более 1 500 клеток/мкл). Присутствует анемия различной степени выраженности. Изменения в биохимическом профиле сыворотки в основном неспецифичны и включают повышение концентрации аспаратаминотрансферазы и часто креатининкиназы. На некоторых стадиях заболевания могут наблюдаться гиперальбуминемия и значительное увеличение фракции глобулинов. Изменения в электрофоретогамме также могут предполагать микобактериоз.

На рентгеновских снимках часто видны гепато- и спленомегалия, но это неспецифические данные. Утолщение петель тонкого кишечника наблюдается не так часто, но это важный показатель. Одно или более мягко-

Таблица 1. Терапевтические протоколы для лечения инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*, у клеточных птиц

Препараты	I	II	III	IV
Протокол 1*	Ципрофлоксацин – 20 мг/кг п/о каждые 12 часов или энрофлоксацин – 15 мг/кг п/о или в/м*** каждые 12 часов в течение 10 дней	Клофазимин – 1,5 мг/кг п/о каждые 12 часов	Циклосерин – 5 мг/кг п/о каждые 12 часов	Этамбутол – 20 мг/кг п/о каждые 12 часов
Протокол 2**	Клофазимин – 6 мг/кг п/о каждые 24 часа	Этамбутол – 30 мг/кг п/о каждые 24 часа	Рифампин 45 мг/кг п/о каждые 24 часа	
Протокол 3****	Ципрофлоксацин – 80 мг/кг п/о каждые 24 часа или энрофлоксацин – 30 мг/кг п/о каждые 24 часа	Этамбутол – 30 мг/кг п/о каждые 24 часа	Рифампин – 45 мг/кг п/о каждые 24 часа или Рифампин – 15 мг/кг п/о каждые 24 часа	

*Все виды лечения рассчитаны на 6 месяцев, если не рекомендовано другого.

**Данные взяты из Rosskopf W.J., Woepel R.W.: Successful treatment of avian tuberculosis in pet psittacines. Proceedings of the Association of Avian Veterinarians, Chicago, IL, 1991.

***Повторные внутримышечные инъекции приводят к некрозу мышц.

****Взято из van der Heyden N.: Update on avian mycobacteriosis. Proceedings of the Association of Avian Veterinarians, Nashville, TN, 1994.

тканых поражений в воздушном пузыре и легких предполагают микобактериальные гранулемы. Интрамедуллярное поражение длинных костей встречается редко, но скорее всего предполагает микобактериальную инфекцию. Эти поражения характеризуются увеличением плотности мягких тканей в медуллярном канале, которые пересекаются круговыми рентгенопрозрачными областями. Мягкотканые образования могут быть найдены в полости черепа. Ультразвуковая диагностика используется для идентификации целомических образований, оценки утолщения петель кишечника и дифференциации причин увеличения тени печени.

Окрашивание мазков кала на кислотоустойчивые бактерии не является чувствительным тестом, диагностическим показателем будут кластеры из кислотоустойчивых бактерий в нескольких областях мазка. Более точную информацию дают аспираты или биоптаты кожных или оральных поражений, однако при некоторых инфекциях патогенов может быть несколько и они могут быть смешаны. Анализ аспиратов костного мозга из локтевой или берцовой кости проводить легче, но он не всегда дает точные результаты. Большого диагностического результата можно добиться при эндоскопии и биопсии печени, селезенки, утолщенных петель кишечника.

Интрадермальные кожные тесты можно применять для домашней птицы, но они не подходят для других видов птиц. Как ранний показатель микобактериальной инфекции можно использовать серологические анализы. Для широкого применения был разработан метод связывания комплемента (*Phaken et al.*, 1995). Этот анализ предполагает, что присутствие антител специфично для инфекции, однако отрицательные результаты анализа на антитела не имеют прогностического значения (*Phaken et al.*, 1995).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) имеет высокий потенциал для диагностики микобактериальной инфекции. Праймеры ПЦР были разработаны, чтобы фиксировать все микобактериальные организмы, инфицирующие птиц. Этот анализ очень чувствителен, с его помощью можно идентифицировать даже низкие концентрации бактерий в каловых массах и биоптатах. У людей с МА-инфекцией, как правило, отмечается бактериемия. Это же наблюдается и у птиц с инфекциями МА и MGE, поэтому ПЦР может стать полезной диагностической методикой.

Посев бактерий сложен и часто не приносит успеха. Микобактерии могут расти только на специальных средах, а для точной идентификации нужны недели и даже месяцы. Микобактерии не могут быть выделены обычными методами, что еще больше осложняет их идентификацию.

ЗООНОТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Инфицирующие птиц серотипы МА, MGE и MTB также могут быть патогенными и для людей. Наибольшую опасность представляет MTB, поскольку птицы, скорее всего, получили эти бактерии от одного из своих владельцев и быстро могут передать его здоровым людям. Инфекция МА распространена среди пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита и в основном является осложнением продвинутой или последней стадии болезни (*Masur et al.*, 1993). Инфекция МА также может быть опасна и для детей. Источник инфекции МА для людей полностью не определен, но, возможно, эта инфекция в низких дозах присутствует в окружающей обстановке или передается от птиц людям косвенными путями. MGE, как и МА, болеют люди с иммуносупрессией, но реже, чем МА. Инфекции птиц МА и MGE не представляют большой опасности для здоровых людей. Но при диагностике у домашней птицы микобактериальной инфекции владельцы должны быть проинформированы о потенциально зоонозном характере этого заболевания, и прежде чем принимать решение о лечении или эвтаназии птицы, они должны проконсультироваться у своего врача. Также владелец должен знать, что инфицированная птица представляет собой угрозу другим птицам в доме. Автор настоятельно не рекомендует лечить птиц, больных MTB.

ЛЕЧЕНИЕ

Пока не проведены контрольные клинические опробования терапевтических протоколов для микобактериальной инфекции птиц. Есть отчеты об успешном лечении в большинстве случаев. Для успешного лечения любой микобактериальной инфекции нужна продолжительная (6–12 месяцев) комбинированная лекарственная терапия, чтобы предотвратить развитие резистентности бактерий, и адекватная иммунная реакция хозяина. Изначально большинство протоколов построены по принципу

лечения инфекции *MTB* у людей, поэтому используется комбинированная терапия этамбутолом (Миамбутол, *Lederle, Wayne NJ*), рифампином (Рифадин, *Hoechst-Marion Roussel, Kansas City, MO*) и изониазидом (*Duramed Pharmaceuticals, Cincinnati, OH*). Даже когда *MA* становится резистентной к изониазиду и развивает вариабельную резистентность к этамбутолу и рифампину, этот протокол остается очень эффективным. В таблице 1 приведен комбинированный протокол лечения ципрофлоксацином (Ципро, *Bayer, West Haven, CT*), клофазимином (Лампрен, *Novartis, Summit, NJ*), энрофлоксацином (Байтрил, *Bayer, Shawnee Mission, KS*), рифампином, этамбутолом и рифабутином (Микобутин, *Pharmacia & Upjohn, Columbus, OH*). Но этот протокол имеет ограниченное использование, поэтому для птиц применять его нужно очень осторожно, внося нужные изменения. Для лечения инфекции *MA* у людей обычно используют кларитромицин (Биаксин, *Abbott, North Chicago, IL*) в комбинации с другими препаратами. Но пока нет никакой информации об эффективности и дозировках этого препарата для птиц. Даже при лечении продолжается выделение бактерий. Полного излечения гарантировать невозможно даже при исчезновении клинических симптомов и продолжительной терапии.

Загрязнение окружающей среды представляет основную проблему для разведения животных на фермах, где прежде содержались птицы, инфицированные микобак-

териями. В этих случаях могут быть эффективны постоянное очищение вольеров и клеток и дезинфекция хлорсодержащими растворами. Также необходима санитарная обработка выгонов с земляным покрытием.

Литература

- Masur H: Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 329:898, 1993. *This article summarizes the role MA plays in acquired immunodeficiency syndrome and discusses current therapies.*
- Montali RJ, Bush M, Thoen CO, et al: Tuberculosis in captive exotic birds. *J Am Vet Med Assoc* 169:920, 1976. *This article provides a detailed look at the clinical and pathologic presentation of mycobacterial infections in zoo birds.*
- Phalen DN, Grimes JE, Phalen SW, et al: Serologic diagnosis of mycobacterial infections in birds (a preliminary report). *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians, Philadelphia, PA, 1995, p 67. The complex nature of the host immune response in mycobacterial infections is discussed.*
- Roskopf WJ, Woerpel RW: Successful treatment of avian tuberculosis in pet psittacines. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians, Chicago, IL, 1991, p 238. This article describes mycobacteriosis in pet birds and details various treatment protocols.*
- Van Der Heyden N: Update on avian mycobacteriosis. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians, Nashville, TN, 1994, p 53. This article summarizes the disease presentation and reviews current therapeutic regimens.*

Диагностика и лечение распространенных заболеваний вьюрков

Лэни А. СТЕЙНОРТ

Мелкие птицы из отряда Воробьинообразных (*Passeriformes*) популярны и относительно неприхотливы. Основными семействами птиц, которых держат для разведения, являются вьюрковые *Fingillidae* (европейский щегол, зеленушка, зяблик, юрок) и более распространенные ткачиковые *Estrildidae* — австралийские вьюрки (зебровая амадина, амадина Гульда), африканские вьюрки (кордон-блю, вьюрок Св. Елены и оранжевощекий воскоклюв) и бенгальские вьюрки.

АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

У этих птиц не соединены правая и левая околоносовые пазухи. Поэтому при двухсторонних выделениях можно взять отдельные образцы. Очень мощные легкие птиц отряда воробьиных делают их крайне чувствительными к токсичным продуктам горения. Минимальная скорость обмена веществ у этих птиц на 65% больше, чем у птиц других пород. Большинство мелких птиц потребляют примерно 250–300 мл/кг воды в

день. Однако зебровые амадины могут жить несколько месяцев без воды. Это приводит к неустойчивой концентрации препаратов в крови таких птиц, если их дают с питьевой водой.

СОДЕРЖАНИЕ

Вьюрков можно содержать как в одиночку, так и стаями в вольерах. В зависимости от климата для большинства вьюрков можно строить вольеры на свежем воздухе. В холодном климате их следует держать в комнате с постоянно контролируемой температурой. Для них требуется много свободного пространства. Нужно сделать множество жердочек различного диаметра, так чтобы на птицу приходилось как минимум 20 см. Жердочки нужно располагать правильно, чтобы не происходило загрязнения корма и воды калом. Не следует вносить в клетку птицам кочерыжки кукурузных початков, хвою сосны и кедра и скорлупу грецких орехов в виде подстилки. Идеальным выходом будет неокрашенная, коричневая или туалетная

бумага. Для вольеров на улице рекомендуют бетонные, гравийные или гравяные полы.

РАЦИОН

Диетические требования у мелких птиц очень разнообразны. Большинство этих птиц являются зерно- и семеноядными. Некоторые, однако, принадлежат к насекомоядным, всеядным, плотоядным, нектароядным и фруктоядным птицам. Ежедневная потребность в корме у мелких птиц может составлять до 30% веса их тела, поэтому может происходить передозировка витаминов и минеральных веществ, если использовать несбалансированную диету. Для зерноядных птиц корм должен состоять из трех частей зерновой смеси хорошего качества и одной части «мягкой пищи» (*Protein 25, Higgins Group Corp., Miami, FL*). Большинство видов птиц быстро адаптируется к готовым гранулированным кормам (*Pretty Birds, Stacy, MN*). Всегда следует давать мелко порубленные свежие овощи и фрукты, остатки нужно быстро убирать во избежание отравления заплесневелым кормом.

Птицы с нарушенным здоровьем или при неудовлетворительном кормлении могут потреблять большое количество нерастворимого песка или мелкого гравия, в результате чего может развиваться желудочно-кишечная обструкция. Следовательно, за ними нужно следить и не допускать поедания песка. Таким птицам нужно давать растворимые минеральные вещества — измельченные раковины устриц или панцири креветок (*Taylor, 1996*).

ОБЩИЙ ОСМОТР

Ограничивающим фактором в диагностике и лечении мелких птиц является их малый размер. Ветеринарное обслуживание часто заключается в профилактике и медикаментозном лечении всей стаи. Диагностическое вскрытие часто бывает необходимо, чтобы исключить дальнейшие потери поголовья. Важное значение имеет тщательный сбор анамнеза.

Владелец должен привезти птицу в собственной нечищенной клетке. Особое внимание следует обратить на помет, кормушки и поилки, пол клетки и подстилку. В этот момент следует отметить активность и дыхание птицы, а также поддержание равновесия.

Перед общим осмотром все необходимые инструменты и оборудование должны быть наготове. Яркий источник света облегчает обследование. Обследование заболевших птиц проводят поэтапно. Для поймки птицы следует выключить свет и снять все жердочки. Следует убедиться, что все окна и двери закрыты. После поймки голову птицы осторожно удерживают между указательным и средним пальцами, клюв должен быть снаружи. Тело располагают в верхней части ладони. Нельзя сильно сдавливать грудную клетку. Если птица сильно испугалась и ослабла, ее сразу нужно вернуть в клетку для восстановления дыхания. Принципы общего осмотра те же, что и для других птиц.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Следует провести полный анализ помета, включая метод флотации, исследовать влажный помет и использовать окрашивание по Граму. У здоровых вьюрков не наблюдается большого количества постоянной микрофлоры в кишечнике и дыхательных путях, но в окрашенных мазках

кала могут быть обнаружены несколько грамположительных бактерий. Обычное культивирование аэробных микроорганизмов дает отрицательные результаты.

Образцы содержимого зоба получают путем лаважа зоба или при введении в зоб влажных ватных тампонов (*Calgiswab, Spectrum Laboratories, Inc., Houston, TX*).

Небольшие пробы крови получают при срезании кончика когтя или введении иглы №27 G в периферические вены. Кровь собирают непосредственно в микрогематокритную трубку. Лучшим местом взятия больших количеств крови является правая яремная вена. Для этого используют наполненный гепарином инсулиновый шприц на 0,5–1 мл и иглу №27 G. Образец крови не должен превышать по весу 1% веса тела птицы (например, у птицы весом 19 г можно взять не больше 0,19 г крови).

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Для инфузионной терапии птиц, находящихся в критическом состоянии, используют правую яремную вену, а также внутрикостный путь введения через берцовую или локтевую кости. Для поддерживающей инфузионной терапии можно использовать также подкожный путь введения с латеральной стороны тела птицы.

Внутримышечные инъекции в грудные мышцы часто осложняются кровотечениями. Для снижения риска кровотечения инъекции проводят в каудальную треть мышц, вводя иглу №27 G под острым углом. К области введения сразу прикладывают ватную палочку.

Препараты лучше назначать пероральным путем, однако частота применения и стрессовое состояние птицы часто препятствуют этому. Также препараты можно давать с мягким кормом. Смешивание препаратов с питьевой водой часто не дает нужной концентрации их в крови, снижает клиническую реакцию и способствует развитию резистентных микроорганизмов.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Кормовой дефицит и неудовлетворительное содержание часто являются основными причинами заболеваний вьюрков. Целью ветеринарного врача является идентификация и лечение конкретного заболевания (таблица 1) и профилактика заболеваний путем коррекции рациона, строгой гигиены, правильных карантинных мер и контроля численности насекомых и грызунов как вектора болезней.

Вирусные заболевания

Оспа пернатых редко наблюдается в сообществах мелких птиц (*Bauck, 1989*). Поражение вирусом *восточного энцефалита лошадей* заканчивалось гибелью амадин Гульда (*Curtis-Velasco, 1992*). Во избежание заражения данными вирусами важно уничтожение moskitov. *Патилломавирус* вызывает медленно растущие, бородавчатые пролиферации в области конечностей. Диагностика основана на гистопатологических анализах. Лечение заключается в хирургическом иссечении. Можно применить аутогенную вакцину. В дифференциальный диагноз должны входить исследования на *Knemidokoptes pilae*, вирус оспы, постоянное недоедание и старость. Инфекция *полиомавирусом* приводит к высокому проценту заболеваемости и летальности, особенно среди амадин Гульда. Взрослые птицы являются бессимптом-

Таблица 1. Основные препараты для лечения выюрков¹

Препарат	Путь введения	Дозировка
Антибактериальные препараты		
Хлортетрациклин (Пфихлор, <i>Pfizer, Lee's Summit, MO</i>)	В питьевой воде	1000–1500 мг/л
	С мягким кормом	1500 мг/кг
Доксициклин (Вибрамицин, <i>Pfizer, Lee's Summit, MO</i>)	В питьевой воде	250 мг/л
	С мягким кормом	1000 мг/кг
Энрофлоксацин (Байтрил, <i>Miles, Shawnee Missions, KS</i>)	В питьевой воде	200 мг/мл
	С мягким кормом	200 мг/кг
	Перорально	10–15 мг/кг 2 раза в день
	Внутримышечно	10–15 мг/кг 2 раза в день
Эритромицин (Е-Мицин, <i>Upjohn, Kalamazoo, MI</i>)	В питьевой воде	125 мг/л
	С мягким кормом	200 мг/кг
Спектиномицин (Спектам, <i>Syntex, W. Des Moines, IA</i>)	В питьевой воде	200–400 мг/л
	С мягким кормом	400 мг/кг
Триметоприм и сульфаметоксазол (Паста трибрисина, <i>Mundelein, IL</i>)	В питьевой воде	50–100 мг/л
	С мягким кормом	100 мг/кг
Тилозин (Тилан, <i>Butler, Dublin, OH</i>)	В питьевой воде	250–400 мг/л
	С мягким кормом	400 мг/кг
Противогрибковые препараты		
Амфотерицин В (Фунгизон, <i>Squibb, Princeton, NJ</i>)	Распыление	1 мг/мл солевого раствора в течение 15 минут 2 раза в день
Хлоргексидин ² (Нолвасан, <i>Fort Dodge, IA</i>)	Перорально	10–30 мл/галлон* питьевой воды
	Местно	0,5%-ный раствор для промывания ран
Флуконазол (Дифлюкан, <i>Roerig, New York, NY</i>)	Перорально	2–5 мг/кг 1 раз в день
Итраконазол (Споранокс, <i>Janssen, Piscataway, NJ</i>)	Перорально	5–10 мг/кг 2 раза в день в течение 4–5 недель
Кетоконазол (Низорал, <i>Janssen, Piscataway, NJ</i>)	Перорально	20–30 мг/кг 2 раза в день
	В питьевой воде	200 мг/л
	В мягкой пище	10–20 мг/кг
Нистатин (Микозол, <i>Squibb, Princeton, NJ</i>)	Перорально	0,1 мл/30 г
Противопаразитарные препараты		
Ампролий (Корид, <i>Amprol Plus, Ag Vet, Rahway, NJ</i>)	В питьевой воде	2–4 мл/галлон в течение 5–7 дней
Карбарил (Севин, <i>Meijer, Inc., Grand Rapids, MI</i>)	Местно	Посыпать перья порошком
Карнидазол (Спатрикс, <i>Janssen, Piscataway, NJ</i>)	Перорально	20–30 мг/кг однократно
Фебендазол (Панакур, <i>Hoechst-Roussel, Somerville, NJ</i>) ³	Перорально	10–50 мг/кг 1 раз в день в течение 3–5 дней
Ивермектин (Ивомек, <i>Merck Rahway, NJ</i>) ⁴	Местно	200 мкг/кг, повторить обработку через 14 дней
Левамизол (Левазол, <i>Piman-Moore, Mundelein, IL</i>) ⁵	В питьевой воде	5–15 мл/галлон в течение 1–3 дней
Метронидазол (Сеарл, <i>Chicago, IL</i>) ⁶	В питьевой воде	100 мг/л
Оксфендазол (Сиантик, <i>Syntex, W. Des Moines, IA</i>)	Перорально	10–40 мг/кг, однократно
Пиперазин (Агри-лабс, <i>St. Joseph, MO</i>)	В питьевой воде	300 мг/галлон
Празиквантел (Дронцит, <i>Bayer, Shawnee Missions, KS</i>) ⁷	Перорально	10–20 мг/кг, повторить через 10–14 дней
	Внутримышечно	9 мг/кг, повторить через 10 дней
Пирантел памоат (Стронгид Т, <i>Pfizer, Lee's Summit, MO</i>)	Перорально	4,5 мг/кг, повторить через 10–14 дней
Пиретрины (Км, <i>Des Moines, IA</i>)	Местно	Присыпка для перьев
Ронидазол (Ридзол-С, <i>AUV, Cuijick, Holland</i>)	Перорально	6–10 мг/кг перорально в течение 10 дней
	В питьевой воде	400 мг 10%-ного порошка/л в течение 10 дней
Сульфалорпиридазин (Ветисулид, <i>Solvay, Mendota Hts, MN</i>)	В питьевой воде	0,25–1 чайную ложку на галлон
Смешанные препараты		
Диноппрост	Местно	1 каплю в область клоаки
Трометамин (Прозин Е2, <i>Upjohn, Kalamazoo, MI</i>)		
Фуросемид (Лазикс, <i>Hoechst-Roussel, Somerville, NJ</i>)	Внутримышечно, подкожно, перорально	0,15 мг/кг 1–2 раза в день
Порошок лактобактерий (Бенебак, <i>Pet Ag Elgin, IL</i>)	Перорально	1 щепотка на птицу в день

¹ Использование лишь части препаратов основано на фармакокинетических данных, дозировка основана на клиническом опыте автора и данных литературы.² Добавки препарата в питьевую воду могут отпугнуть от нее птицу, что может привести к дегидратации и гибели. Местно наносимый препарат сильно раздражает кожный покров и может оказаться токсичным для выюрков.³ Имеет низкий терапевтический индекс для птиц. Используйте в низких дозах.⁴ Токсичен для снегирей и щеглов при местном применении в дозе 0,4 мг/кг (Macwriter, 1994). Также может быть токсичен в больших дозах и пропиленгликоль, который используют как наполнитель.⁵ Низкий терапевтический индекс. Не применять для ослабленных выюрков.⁶ Противопоказан выюркам.⁷ Инъекционная форма токсична для выюрков.

* Галлон = 3,785 л.

ными носителями инфекции и могут постоянно заражать молодых птиц и новорожденных птенцов, которые гибнут в острой стадии болезни. Выжившие птенцы оперяются очень медленно, у них неудовлетворительное оперение и длинное трубчатое подклювье. При вскрытии обнаруживают окологпочечные и кишечные кровотечения и гепатоспленомегалию. Можно провести флюоресцентное окрашивание антител или анализ проб ДНК из пораженных тканей или помета (*Research Associates, Milford, OH*). При заражении *полиомавирусом* нет эффективного лечения. Птицы, выделяющие вирус, и их потомство должны быть исключены из разведения. Для попугаев разработана неактивированная вакцина, но для птиц отряда воробьиных такой вакцины пока нет. Инфекция *парамиксовирусом* распространена среди африканских сереброклювых вьюрков, амадин Гульда и зебровых амадин; данное заболевание вызывает сильное истощение и неврологические симптомы. Диагноз подтверждают серологическими тестами и изоляцией вируса. В настоящее время нет лечения этой инфекции. Следует избегать загрязнения вольера пометом диких птиц.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Грамположительные бактерии

У вьюрков с желудочно-кишечными и респираторными симптомами заболеваний, а также с проявлением признаков конъюнктивита, артрит, омфалита и гибелью эмбрионов были изолированы *Staphylococcus aureus* и *S. epidermis*.

Кислотоустойчивые микроорганизмы

Атипичные *Mycobacterium avium* достаточно часто встречаются у амадин Гульда. Большинство птиц гибнет в острой стадии течения болезни. Другими неспецифическими симптомами являются полиурия, диарея, истощение, анемия и неопрятность оперения. Часто присутствует лейкоцитоз. Очень трудно поставить точный прижизненный диагноз, потому что результаты мазков содержимого помета, окрашенных на кислотоустойчивые бактерии, часто бывают отрицательными. Делать бактериальный анализ невозможно, потому что *Mycobacterium avium* изолировать очень трудно. Диагностическим приемом является кислотоустойчивое окрашивание образцов тканей. Рекомендуется выбраковка заболевшей птицы, поскольку *Mycobacterium avium* выделяется с пометом, а эти бактерии крайне устойчивы к действию окружающей среды и проявляют зоонозный потенциал (*Gerlach, 1994*).

Listeria monocytogenes может вызывать признаки кривошей, тремор, ступор, паралич и парез у канареек и реже у вьюрков. В крови наблюдается выраженный моноцитоз. Для лечения применяют тетрациклины. Если присутствуют симптомы поражения центральной нервной системы, то лечение безуспешно.

Грамотрицательные бактерии

Enterobacteriaceae в основном являются вторичными патогенами, которые вызывают признаки диареи, метрит и сепсис. Пероральным назначением антибиотиков лечат инфекцию слизистой оболочки кишечника, но при клинических признаках сепсиса необходимо парентеральное введение. *Salmonella typhimurium* var *copenhagen* вызывает поражение гранулематозным инглывитом, который по

внешнему виду похож на проявление кандидоза или капилляриоза зоба. Выбор препаратов проводят по результатам теста на чувствительность к антибиотикам. Нужен контроль вектора инфекции.

Yersinia pseudotuberculosis — частая причина высокой летальности вьюрков, живущих в местностях, населенных грызунами. Характерны признаки энтерита и абсцессы печени. Болезнь часто не поддается лечению. Лечение инфицированной птицы антибиотиками, выбранными по результатам теста на чувствительность к антибиотикам, позволяет остановить вспышку болезни. Нужен контроль вектора инфекции.

Campylobacter fetus var *jejuni* вызывает проявление обильной диареи светлого цвета. Профилактикой рецидивов инфекции является добавка животных жиров, витаминов и минеральных веществ в рацион птицы. Эффективными лекарственными препаратами являются эритромицин и тетрациклины.

МИКОТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ

Большинство вьюрков потребляют мучные продукты, содержащие дрожжи. Содержание 0–2 дрожжей в одном поле зрения считается нормальным. Кандидоз может быть следствием кормовых нарушений, недостаточной гигиены или передозировки антибиотиков. Клиническими симптомами данного поражения являются рвота, анорексия, потеря веса и стаз зоба. У взрослых птиц частыми симптомами являются признаки диареи и плохое оперение. Диагноз ставят на основании результатов цитологических и гистопатологических анализов. При локализованной инфекции назначают нистатин. Кетоконазол применяют при системных и рецидивирующих инфекциях.

Иммуносупрессия, недостаточное питание, загрязнение окружающей обстановки и слабая вентиляция predispose птиц к аспергиллезу. При вскрытии находят гранулематозные узелки в печени, легких, воздушном пузыре и почках. Прижизненными клиническими симптомами являются потеря веса, анорексия, рвота, диарея и респираторные нарушения. Предварительный диагноз ставят на основе анамнеза и показателей выраженного лейкоцитоза (более 25 000 лейкоцитов/мкл). Образцы узелков и помет высевает на декстрозном агаре Сабуро. Лечение очень дорогое и длительное, оно включает распыление амфотерицина В и пероральное применение кетоконазола в течение 4–6 недель. Прогноз неблагоприятный.

Дерматомироз (инфекция *Microsporium gallinae* и *Trichophyton* spp.) иногда вызывает алопецию, особенно в области головы и шеи, или гиперкератоз кожи. Диагноз ставят после культивирования дерматофитов на специальную среду. Лечение заключается в местном нанесении раствора хлоргексидина и системном назначении кетоконазола и флуконазола. Часто возникает иммуносупрессия. В дифференциальный диагноз алопеции в области головы и шеи входят инвазия клещами и драки между птицами в одной клетке.

ЭКТОПАРАЗИТЫ

Чешуйчатые клещи (*Knemidocoptes pilae*) вызывают гиперкератозные поражения лап. В дифференциальный диагноз входят постоянное недоедание и инфекция папил-

ломавирусом. Для лечения 1 каплю 0,01%-ного раствора ивермектина разводят в пропиленгликоле и наносят на кожу в области яремной вены. Лечение повторяют через 2 недели. У некоторых птиц наблюдается интоксикация на ивермектин. Следует обработать сразу всех птиц в одной клетке, а затем обработать окружающую обстановку.

ЭНДОПАРАЗИТЫ

Клещи воздухоносных мешков

В воздухоносных мешках респираторного тракта птиц отряда воробьиных могут населять клещи (*Sternostoma tracheacolum*). Чаще всего они встречаются у амадин Гульда и выюрков, живущих вместе с канарейками. Клиническими симптомами являются насморк, кашель, шелканье, писклявость и изменения голоса. При трахеальной трансиллюминации находят клещей. Вторичная бактериальная инфекция часто осложняет легочный акариоз. При необходимости можно использовать ивермектин и антибиотики.

Цестоды

Зебровые амадины, попугайные выюрки и бриллиантовые амадины склонны к заражению цестодами. Клиническими симптомами являются диарея, кахексия при сниженном аппетите, а иногда — гибель из-за обструкции кишечника. Диагноз ставят на основании найденных в помете проглоттид или личинок. Может потребоваться серийная флотация помета. Для лечения назначают празиквантел и оксфендазол и ограничивают контакты с промежуточными хозяевами гельминтов.

Нематоды

Круглые гельминты — *Ascaridia* и *Porrocaecum* spp. — встречаются редко, но могут вызывать генерализованную слабость, диарею, потерю веса и иногда неврологические симптомы. Диагноз ставят на основе флотации помета. Для лечения назначают ивермектин, фенбендазол, пиперазин и левамизол.

Инвазия *Capillaria* может протекать субклинически или вызывать генерализованную слабость, потерю веса, диарею и гибель. Присутствие этих гельминтов обуславливает появление белых или серых бляшек в глотке или на слизистой поверхности щек. Диагноз ставят после нахождения яиц в мазках из бляшек или при флотации помета. *Capillaria* могут быть устойчивы, поэтому необходима строгая гигиена и удаление земляных червей. Для лечения назначают фенбендазол, левамизол и оксфендазол.

Спиральные нематоды (*Acuaria skrjavi*, *Dispharynx nasuta* и *Spiroter incerta*) населяют преджелудок и поверхность над койлоцитарной выстилкой желудка у птиц отряда воробьиных. Клиническим симптомом является механическая блокада прохождения корма. Для лечения используют оксфендазол.

Простейшие

Общественные выюрки являются бессимптомными носителями видов *Cochlosoma*. При использовании этих птиц в качестве приемных родителей они могут инвазировать 6–12-недельных птенцов, что связано с высокой летальностью. Клиническими симптомами являются дегидратация и выход с пометом непереваренных семян. При

вскрытии находят кишечник, наполненный желтой жидкостью с целыми семенами. Диагноз ставят по свежим мазкам помета или содержимого кишечника. Для лечения назначают ронидазол. Применение метронидазола может быть токсичным, поэтому он не рекомендуется. Иногда у выюрков встречаются *Giardia*, которые вызывают желудочно-кишечные проблемы. Диагностика и лечение такие же, как для кохлосомиоза.

Инфекция *Trichomonas* вызывает симптомы поражения респираторного тракта, а также выделения из носовой полости, регургитацию, диарею зеленого цвета и кахексию. При вскрытии обнаруживают клейкий материал, выстилающий пищевод и зоб. При микроскопических анализах свежих мазков помета или смывов с пораженных мест выявляют жгутиковых простейших. Птиц можно лечить ронидазолом.

Множество видов кокцидий из семейства *Eimeriidae* могут вызывать синдром кровавой диареи и кахексию. Диагностическим является нахождение ооцист в свежих образцах помета. Лечение заключается в строгой гигиене и назначении кокцидостатических препаратов.

НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Травмы

Выюрки очень привязаны к своей территории. Результатом драк могут быть вырванные перья, травмы в области головы и другие повреждения. Их лечат так же, как и других птиц. Для профилактики агрессии следует избегать перенаселенности вольера или клетки, отселяя лишних птиц или создавая видимые барьеры между ними. Агрессия резко снижается при помещении всех птиц в новую обстановку.

Использование птицами тонких синтетических волокон для своих гнезд часто приводит к некрозу пальцев, крыльев и плюсны. Поэтому для гнезд нужно давать птицам растительные волокна (кокос). Спутанные тонкие волокна осторожно разрезают под большим увеличением, используя иглу №27–30 G. Поврежденные ткани смачивают теплой водой и антибиотиками. Часто требуется ампутация.

Другие заболевания

У представителей семейства *Estrildidae* иногда наблюдается липидоз печени. К этому нарушению предрасполагают ожирение, низкая активность и переседание при использовании высококалорийного корма. При вскрытии печень желтая, увеличена в размере и может всплывать в формалине. Прижизненный диагноз патологии печени ставят на основании анамнеза, высокого уровня аспаратаминотрансферазы при нормальном уровне креатининкиназы или повышенном содержании желчных кислот. Для диагностики нужна биопсия печени. Лечение — поддерживающее, для профилактики рецидивов.

Среди амадин Гульда распространен амилоидоз. Предполагают наследственную предрасположенность. У большинства птиц в анамнезе хроническое неспецифическое заболевание или сопутствующие болезни. Для диагностики проводят гистопатологические исследования печени и почек. На момент издания книги не существовало лечения этого заболевания.

У недоедающих и постоянно откладывающих яйца птиц возможно связывание яиц.

Литература

- Bauck L: Diseases of the finch as seen in a common commercial import station. *Proc Assoc Avian Vet*, 1989, pp 196-201.
- Curtis-Velasco M: Eastern equine encephalomyelitis in a Lady Gouldian finch. *J Assoc Avian Vet* 6:227-228, 1992.
- Dorrenstein GM: Passerines. In: Altaian RB, Clubb SL, Dorrenstein GM, Quesenberry K, eds: *Avian Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 867. *This is a detailed review of passerines.*
- Macwhirter P: Passeriformes. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Applications*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, p 1172. *This is an excellent detailed overview of passerines.*
- Massey JG: Clinical medicine in small passerines. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians*, Tampa, FL, 1996, p 49. *This is a good general discussion of passerine clinical medicine.*
- Scott JR: Passerine aviary diseases: Diagnosis and treatment. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians*, Tampa, FL, 1996, p 39. *This article discusses common diseases of passeriformes and includes an excellent reference list.*
- Taylor EJ: An evaluation of the importance of insoluble versus soluble grit in the diet of canaries. *J Avian Med Surg* 10:248, 1996. *This article discusses original research.*

Сальмонеллез птиц

НАДИН ЛАМБЕРСКИ

Термин «сальмонеллез птиц» относится к большой группе острых и хронических заболеваний птиц, вызванных бактериями рода *Salmonella* семейства *Enterobacteriaceae*. Сальмонеллы — это подвижные (жгутиковые), не образующие споры грамотрицательные бациллы. Эти микроорганизмы распространены повсеместно и могут выживать и размножаться в окружающей среде. Они могут инфицировать широкий диапазон позвоночных животных. В основном они заселяют кишечный тракт и могут вызывать как локализованные, так и системные заболевания. Сальмонеллы распространены по всему миру и представляют опасность для здоровья человека, вызывая у людей легкую или тяжелую форму течения гастроэнтерита.

Субклинические носители, такие как грызуны и ряд видов диких птиц, могут служить резервуаром инфекции для вольерных птиц и птиц в зоопарках. Чувствительность хозяина и развитие состояния скрытого носительства широко варьируют у различных видов птиц. Птицы с недостаточно развитой слепой кишкой (попугаи, птицы отряда воробьиные и голубиные) более чувствительны к инфекции сальмонеллами, чем птицы с функционирующей слепой кишкой. Считается, что естественная флора слепой кишки, особенно анаэробные бактерии, является естественным антагонистом видов *Salmonella*.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Этот род бактерий включает примерно 2000 видов, которые классифицируют на основе биохимических и серологических отличий. При эпидемиологических исследованиях микроорганизма используют серотип, биотип, фаготип, схему резистентности к антибиотикам и биохимические анализы плазмы, но эти тесты не могут предсказать вирулентность микроорганизма. Наибольшее патогенное значение для человека и в ветеринарии имеют *S. arizonae*, *S. choleraesuis*, *S. enteritidis* и *S. typhimurium*. Заболеваемость видами *Salmonella* зависит от географического местоположения и типа корма. Не-

которые штаммы *Salmonella* адаптируются к хозяину — *S. gallinarum* и *S. pullorum* обнаруживают у птенцов. От больных детей и животных часто изолируют *S. typhimurium*, которые чаще всего обнаруживают также у диких и домашних птиц.

Наиболее распространенным путем передачи является непосредственное потребление контаминированного сальмонеллами корма или воды, либо прямой контакт с носителем инфекции. Также наблюдается аэрогенный путь распространения через инфицированный помет и перьевую пыль. Наблюдается и трансвариальная передача через яйцо, особенно у штаммов, адаптированных к хозяину. Домашняя птица и голуби могут быть бессимптомными хроническими носителями видов *Salmonella*, которыми инфицируются яйца во время кладки, при проникновении бактерий через поры в скорлупе. Исследования показали, что эмбрионы, инфицированные более чем десятью микроорганизмами, могут погибнуть. Микроорганизмы становятся адаптированными к хозяину в период инкубации, что делает птенца субклиническим носителем инфекции. Когда птенец вылупляется, *Salmonella* может заселить кишечник, что облегчит ее распространение при прямом контакте. В неудовлетворительных условиях инфекция *Salmonella* может привести к развитию сепсиса и гибели птенца после его выхода из яйца. Также наблюдается и вертикальный путь распространения инфекции при передаче инфекции птенцам через содержимое зоба при кормлении.

ПАТОГЕНЕЗ

Enterobacteriaceae вырабатывают эндотоксины, однако, птица редко гибнет после приема контаминированного корма, загрязненного эндотоксинами. Большинство клинических случаев являются результатом прямого распространения инфекции. В одном и том же хозяине могут существовать невирулентные и вирулентные штаммы сальмонелл. Невирулентные штаммы заселяют кишечный тракт, что приводит к бессимптомному носи-

тельству инфекции и периодическому выделению бактерий. Невирулентные штаммы не способны преодолеть барьер слизистой оболочки кишечного тракта, а вирулентные штаммы проникают через этот барьер. Развитие признаков сепсиса наблюдается в случае преодоления барьера слизистой оболочки вирулентными или невирулентными штаммами. Результатом является колонизация других тканей микроорганизмами, что приводит к гибели при отсутствии адекватной иммунной реакции. *Salmonella* spp. также могут давать картину хронической инфекции. Рецидивирующие признаки инфекции приводят к прогрессирующему поражению многих органов, а на последних стадиях болезни обычно бывают поражены ЦНС и опорно-двигательная системы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

От заражения до появления первых признаков проходит различное время, которое зависит от штамма сальмонеллы, пути передачи инфекции и иммунного статуса хозяина. Инкубационный период в острых случаях составляет 3–5 суток, но может иметь более длительный интервал у субклинических носителей. Инкубационный период при трансовариальной передаче обычно составляет 1–2 суток.

Клинические симптомы варьируют от признаков легкого энтерита до молниеносной гибели. Неспецифическими клиническими симптомами являются анорексия, сонливость, стаз зоба, диарея, полидипсия, а полиурия характерна для острой формы течения сальмонеллеза. При подострой и хронической инфекции наблюдаются неврологические симптомы, артрит, диспноэ и свидетельства вовлечения печени, селезенки и сердца в патпроцесс. В некоторых случаях встречаются поражения глаз — конъюнктивит, иридоциклит и паноптальмит. У некоторых видов птиц был отмечен гранулематозный дерматит, индуцированный укусами насекомых.

Клинические признаки, специфичные для определенного вида птиц

Симптомы сальмонеллеза птиц варьируют у различных видов пернатых. Примерами клинических проявлений могут быть: подострое заболевание с высоким процентом летальности в стае у лори и пингинов; хроническое течение заболевания, характеризующееся гранулематозным дерматитом, артритом, целлюлитом и теносиновитом у африканских серых попугаев; неврологические признаки заболевания у гусей и уток; поражение глаз у индеек, уток, попугаев и канареек; развитие сепсиса у толстоклювых попугаев; диспноэ и поражение миокарда у кетцалей, красноголовых бородаток, крачек и домовых воробьев. У голубей может наблюдаться локализованная форма инфекции, такая как менингит, артрит, теносиновит или остеомиелит. Европейские выюрки чувствительны к подострой форме болезни, которая характеризуется гранулематозным инглывитом, вызываемым инфекцией *S. typhimurium* var *copenhagen*. *S. pullorum* вызывает оофорит у домашних птиц, а *S. pullorum* и *S. enteritidis* приводят к высокой степени летальности эмбрионов и новорожденных птенцов у этих видов птиц. У новорожденных птенцов отряда гусиных может развиваться приобретенный некротический колит и омфалит. Птенцы бескилевых птиц в возрасте 3–6 недель могут иметь признаки

резкой потери веса, сонливости и двусторонних симметричных отеков конечностей, что является результатом инфекции *Salmonella*.

Результаты клинических лабораторных анализов и диагностика

В зависимости от тяжести и течения инфекционного процесса могут наблюдаться лейкоцитоз и лейкопения, характеризующиеся абсолютной гетерофилией или гетеропенией. При развитии сепсиса могут присутствовать токсичные формы лейкоцитов. Повышенный гематокрит и показатель общего белка являются показателями обезвоживания. Повышенный уровень ферментов в сыворотке свидетельствует о вовлечении различных органов в патпроцесс. При сепсисе может наблюдаться повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы.

Для подтверждения диагноза необходимо выделение и идентификация видов *Salmonella*. Однако выделение микроорганизма не может подтвердить, что он является причиной клинической картины болезни, пока не будет проведено культивирование образца крови или пораженных тканей.

Серологические анализы имеют значение, только если точно известен вид *Salmonella*. Для развития иммунной реакции требуется проникновение через слизистый барьер, поэтому большинство субклинически больных птиц и носители инфекции дают отрицательные результаты на серологические тесты, поскольку у них инфекция ограничена просветом кишечника.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты вскрытия соответствуют клиническим симптомам и заключаются в дегенерации и некрозе мышц, гастроэнтерите, гепатомегалии, спленомегалии, саккулите воздушного пузыря, застое желчи или невропатии, либо в комбинации этих симптомов. У птиц с симптомами поражения центральной нервной системы были обнаружены гнойный лептоменингит и скопление экссудата в субарахноидном пространстве. При хронической инфекции наблюдаются признаки развития перикардита, эпикардита, оофорита и орхита. В органах, где впоследствии при цитологических анализах обнаруживают грамотрицательные бациллы, видны множественные желтые очаги. Положительные результаты культивирования подтверждают диагноз сальмонеллеза. Гистопатологические изменения не специфичны и заключаются в гнойном воспалении пораженных органов. При хронических инфекциях чаще наблюдаются гранулемы.

ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ ИНФЕКЦИИ

Лечение сальмонеллеза у млекопитающих вызывает много споров. Та же ситуация наблюдается и для птиц. Элиминация инфекции очень трудна, поэтому развивается состояние носительства. Для человека часто используют антибиотики, так же лечат случаи развития сепсиса и продолжительной лихорадки в ветеринарной практике. Их использование противопоказано в легких случаях, потому что они могут продлить состояние носительства и вызвать развитие штаммов, резистентных к антибиотикам.

Из-за вероятности развития сепсиса и гибели больной птицы нужно проводить лечение. Лечение заключается в назначении соответствующих антибиотиков, выбранных на основе тестов на чувствительность к антибиотикам, а также в поддерживающей терапии, включая гидратацию, поддерживающее кормление и обогрев. Антибактериальную терапию нужно начинать, не ожидая результатов теста на чувствительность к антибиотикам. Штаммы *Salmonella* обычно чувствительны к таким широко применяемым антибиотикам, как триметоприм-сульфа (Септра, *Burrough Wellcome, Research Triangle Park, NC*), — 50–100 мг/кг каждые 12 часов в зависимости от вида птиц — или энрофлоксацину (Байтрил, *Bayer Corp, Swane Mission, Kansas*) — 5–15 мг/кг каждые 12 часов в зависимости от вида птиц. В некоторых случаях необходимо продлить антибактериальную терапию до 3 недель, однако хроническое течение инфекции и инфекция, поражающая центральную нервную систему, обычно не поддаются такому лечению. Осложнять лечение могут сопутствующие вирусные заболевания и инфекция *Aspergillus*.

Мероприятия в больших сообществах птиц должны быть сфокусированы на профилактике трансовариального пути передачи, которая заключается в идентификации и удалении из сообщества субклинически инфицированных птиц и содержании птиц в условиях, где возможность заражения сальмонеллезом будет минимальной. При искусственной инкубации яйца должны быть чистыми и свободными от сальмонелл. Промывание яиц холодной водой или вытирание тряпками способствует проникновению бактерий внутрь яиц и, следовательно, распространению инфекции. Лучшим способом очищения яиц от грязи и сухого помета является сухой песок. Опрыскивание яиц специальными растворами давно применяется в промышленном птицеводстве для удаления сальмонелл с поверхности яиц, прежде чем они проникнут внутрь через скорлупу. Для эффективности эти процедуры следует проводить сразу после откладки яиц. Но следует помнить, что растворы могут загрязниться органическим материалом и бактериями и принесут скорее вред, чем пользу. По этим причинам мытье и опрыскивание яиц не рекомендуют в качестве постоянной процедуры для профилактики трансовариального сальмонеллеза. Дезинфекция яиц формальдегидом в течение первых 2 часов после откладки считается эффективной профилактикой против сальмонеллеза, но, опять же, неумелая дезинфекция может привести к гибели эмбрионов. В яйца от известных носителей *Salmonella* можно сделать инъекции антибиотиков, чтобы защитить зародыши.

Соблюдение правил гигиены — лучший путь профилактики вспышек сальмонеллеза. Необходим контроль возможных векторов инфекции — насекомых, мышей, крыс, кроликов, свободно летающих птиц и других животных. Следует ограждать вольеры с птицами от этих животных, а особенно кормушки и поилки. Очень важен контроль наличия насекомых. Человек может стать механиче-

ским переносчиком инфекции на подошвах обуви и одежде. Правильное хранение корма и чистая вода имеют большое значение для профилактики. Необходима регулярная чистка и дезинфекция вольеров, одежды и обуви обслуживающего персонала, инструментария, кормушек и поилок. Хорошими дезинфектантами являются феноловые и четвертичные аммонийные соединения, а также домашняя известь (разводить в соотношении 1:32).

Экспериментально были оценены вакцины, которые могут применяться в критических случаях, но нет доказательств их эффективности, чтобы рекомендовать эти вакцины для всеобщего использования. Вакцинация является дополнением к лечению антибиотиками и выбраковке пораженных птиц, что рекомендуется делать в голубятнях после вспышек инфекции (*Uyttebroeck et al., 1990*).

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

Штаммы *Salmonella*, изолированные от птиц, могут представлять угрозу для здоровья детей, пожилых людей или людей с признаками иммуносупрессии. *S. enteritidis* часто изолируют от птиц-компаньонов, а это известный кишечный патоген человека. Люди заражаются *S. enteritidis* при употреблении в пищу сырого или недостаточно проваренного яйца. *S. typhimurium* также может вызвать заболевание человека. С другой стороны, люди, больные сальмонеллезом, могут заразить своих птиц.

Литература

- Dorrestein GM: Bacteriology. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, et al, eds: *Avian Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997, p 255. *This is a review of salmonellosis in birds.*
- Gerlach H: Bacteria. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, eds: *Avian Medicine: Principles and Application*. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1994, p 949. *This chapter is also a review of salmonellosis in birds.*
- Greene CE: Salmonellosis. In: Greene CE, ed: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, 1990, p 542. *This is a review of salmonellosis in dogs and cats.*
- Rupiper DJ, Briggs KT, Ehrenberg M: Management of trichomoniasis, paramyxovirus-1, and salmonellosis in the pigeon loft. Proceedings of the annual conference of the Association of Avian Veterinarians, Reno, NV, 1994, p 241. *Husbandry practices used to manage multiple infectious diseases in a pigeon loft are discussed.*
- Snoeyenbos GH, Williams JE: Salmonellosis. In: Calnek BW, ed: *Diseases of Poultry*. Ames, IA: Iowa State University Press, 1991, p 72. *Salmonellosis in poultry is reviewed, including recommendations for hatchery and egg sanitation.*
- Tudor DC: Bacterial diseases. In: Pigeon Health and Disease. Ames, IA: Iowa State University Press, 1991, pp 54-60. *This is a review of salmonellosis in pigeons.*
- Tully TN: Acute salmonellosis in a breeding facility of *Eclectus* parrots. Proceedings of the annual conference of the Association of Avian Veterinarians, Phoenix, AZ, 1990, p 119. *The clinical aspects of a salmonella outbreak in an aviary are presented.*
- Uyttebroeck E, Devriese LA, Goevaert D. et al: The protective effects of vaccines against experimental salmonellosis in racing pigeons. *Vet Rec* 128:152, 1991.

Анальгезия птиц

Виктория Л. Клайд

Джоанн Пол-Мерфи

Анальгезия птиц находится на начальной стадии развития. Слишком мало мы знаем о восприятии птицами боли и их анальгезии. Выполненные исследования предполагают, что восприятие боли у птиц обусловлено нервными проводящими путями и нейротрансмиттерами, которые сходны с такими же структурами у млекопитающих. Клинический опыт также показывает, что восприятие боли птицами и млекопитающими слегка различается, но большинство анальгетиков, которые применяют для млекопитающих, можно использовать и для птиц. К сожалению, в отношении птиц очень мало информации о специфических дозировках, побочных эффектах препаратов и вариативности их действия на птиц различных видов.

РАСПОЗНАВАНИЕ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ У ПТИЦ

Боль является субъективным переживанием, которое люди оценивают и выражают вербально. У животных оценку переживаемых ими болевых ощущений проводят по изменению поведения. Активное поведение, стимулируемое острой болью и выражающееся в треморе, подергиваниях и вокализации, можно интерпретировать легко. Но такое поведение может быть стимулировано только сильно и острой болью. Если оценивать состояние птицы на основании только явного изменения поведения, можно пропустить другие болезненные состояния. Следовательно, для оценки боли у птиц нужно тщательное наблюдение за мельчайшими изменениями поведения или отсутствием нормального поведения.

Птицы реагируют на боль различными способами. Боль часто вызывает избегающее поведение, когда птица хочет удалить себя от источника боли. Если это невозможно, то птица становится испуганной, без отдыха мечется и бьется в клетке, издает звуки и может стать агрессивной. Птица может охранять болезненную область, что приводит к пониженному интересу и снижению социальных контактов. Можно наблюдать, как птица принимает вынужденную скованную или скорченную позу. Область раздражения может быть подвергнута слишком тщательному грумингу, что приводит к потере перьев, их вырыванию и самотравмированию.

Птицы могут реагировать на сильные болевые стимулы тонической иммобилизацией. Это резкое отсутствие реакций не следует интерпретировать как отсутствие боли, потому что это как раз свидетельство противоположного. Слабая или постоянная боль может провоцировать отказное поведение – снижение аппетита, раздражительность, сонливость, диспноэ, констипацию, потерю веса или плохой груминг. Птица выглядит погруженной в себя, она не интересуется внешними стимулами, потому что сосредоточена на внутреннем источнике боли или дискомфорта.

Для точной оценки боли по изменению поведения ветеринарный врач должен знать критерии нормального

поведения отдельных птиц и данного вида птиц в целом. Врач всегда должен предполагать, что наблюдаемые изменения в поведении могут быть результатом боли. Как и у людей при болезненных ощущениях или повреждениях тканей, у птиц при поведенческих изменениях в температуре, позе и т.д. следует предполагать боли и назначать соответствующие обезболивающие препараты.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ АНАЛЬГЕЗИИ

Анальгетиками называются вещества, которые снижают или прекращают восприятие боли без потери сознания. Анальгетики действуют различными путями, включая изменение воспалительного процесса, блокаду активации ноцицепторов или повышение порога активации ноцицепторов. Качество анальгезии, индуцируемой различными путями, может варьироваться; при этом комбинированная анальгезия эффективна при одновременном назначении различных классов анальгезирующих препаратов, улучшая конечный результат.

Приведенные здесь дозировки собраны из различной литературы и личных бесед с ветеринарными врачами, занимающимися лечением экзотических животных, птиц и животных в зоопарках. Большая часть данных экстраполирована с дозировок для млекопитающих. Требуется большое количество исследований для прояснения различий между видами птиц, оптимальных препаратов и их дозировок, а также возможных осложнений после применения анальгетиков для птиц.

Опиоиды

Опиоиды являются многочисленной группой натуральных и синтетических препаратов с морфиноподобным действием, которые могут обратимо соединяться со специфическими рецепторами центральной нервной системы. Хотя эти препараты считаются наиболее эффективным классом анальгетиков для купирования острой боли, были отмечены явные различия в дозировках и клиническом действии этих препаратов на различные виды животных. Эти различия могут быть обусловлены вариациями классов опиоидных рецепторов в переднем мозге у разных видов животных. У птиц есть опиоидные рецепторы, поэтому они могут распознавать и реагировать на различные виды опиоидов. Ауторентгенографические исследования показали: в переднем мозге голубей преобладают каппа-рецепторы, что отличает их от млекопитающих (*Mansour et al., 1988*).

У других видов птиц процент каппа-рецепторов еще выше, чем у голубей, поэтому для них эффективными анальгетиками могут быть смешанные агонисты-антагонисты с каппа-действием, такие как буторфанол (Торбуджесик, *Fort Dodge*), пентазоцин (Талвин, *Sanofi Winthrop*) и налбуфин (Нубайн, *DuPont, Merck*). Но исследовано только действие буторфанолола. Для попугаев рекомендуют 2–4 мг/кг внутримышечно. Буторфанол обладает

коротким периодом действия, поэтому для поддержания анальгезии требуются повторные инъекции каждые 2–4 часа. Первоначальные отчеты о продолжительном действии бупренорфина (Бупренекс, *Reckitt & Colman*) подтверждены не были. При экспериментальных исследованиях действия этого мю-агониста на птиц анальгезия так и не была достигнута даже при высоких дозах препарата (*Paul Murphy*, неопубликованные данные).

Возможными побочными эффектами опиоидов могут быть угнетение дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности, повышение внутричерепного давления, поведенческие изменения и привыкание. При назначении буторфанолола попугаям и другим видам птиц были отмечены минимальные изменения в дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности. Опиоидный антагонист налоксон (*Astra Pharmaceutical Products, Inc.*) должен быть эффективным для птиц в обычной для млекопитающих дозе (0,05–0,25 мг/кг в/м или медленно в/в). У млекопитающих отмечено привыкание к опиоидам после нескольких дней лечения, но в отношении птиц подобной информации не имеется.

Альфа₂-адренергические агонисты

Альфа₂-адренергические агонисты индуцируют седативный и анксиолитический эффект, анальгезию и мышечную релаксацию у млекопитающих, хотя это действие будет различно для разных видов животных. Ограниченные данные позволяют предположить, что эти препараты обладают таким же действием и на птиц. Ксилазин (*Fermenta Animal Health Co.*) в дозе 1–4 мкг в/м оказывает седативный эффект при анестезии кетамин (Кетасет, *Fort Dodge Laboratories*) и используется для седации мелких попугаев в дозах выше 10 мг/кг. Детомидин (Дормоседан, *Pfizer Animal Health*) в дозе 0,3 мг/кг в/м или медетомидин (Домитор, *Farmos Group Ltd.*) в дозе 0,1 мг/кг обладают явным седативным эффектом для кур, страусов и других птиц, однако нет опубликованных данных о продолжительности и сердечно-легочном действии этих препаратов. Для точной оценки обезболивающего действия этих средств нужны дополнительные исследования.

Возможными осложнениями после применения альфа₂-адренергических агонистов являются короткое действие анальгезии, гипотензия, брадикардия и гипотермия. Препаратами для отмены действия альфа₂-адренергических агонистов, которые оказались эффективными для птиц, являются йохимбин (Йобин, *Lloyd Laboratories*) в дозе 0,1 мг/кг в/в, толазолин (Присколин, *Novartis*) – 15 мг/кг в/в или атипамезол (Антиседан, *Farmos Group Ltd.*) 0,5 мг/кг в/м.

Противовоспалительные препараты

Противовоспалительные препараты показаны для устранения боли, вызванной воспалением. При монотерапии их эффект не настолько выражен для купирования острой боли, но они могут оказывать эффект синергизма с другими классами анальгетиков, поэтому эффективно используются в комбинированных анальгезирующих протоколах. Предоперационное назначение противовоспалительных препаратов позволит снизить послеоперационные дозы опиоидов. Существует два класса противовоспалительных препаратов: кортикостероиды и не-

стероидные противовоспалительные средства (НПВС). Для различных видов птиц используют дексаметазон (*Steris Laboratories*) в дозе 1–2 мг/кг в/м, бетаметазон (Бетамет, *Kay Pharmacal Co.*) в дозе 0,1 мг/кг в/м и метилпреднизолона ацетат (Депон-Медрол, *Upjohn Co.*) в дозе 0,5–1 мг/кг. Но иммуносупрессия и возможные осложнения после применения стероидов делают нестероидные противовоспалительные препараты более предпочтительными во многих ситуациях.

Нестероидные противовоспалительные препараты действуют путем ингибирования циклооксигеназы и последующего образования простагландинов. Дозы препарата в клинической практике составляют: флуниксина меглюмин (Банамин, *Schering-Plough Animal Health*) – 1–10 мг/кг в/м каждые 24 часа, меклофеновая кислота (Меклофенат, *Rugby Labs*) – 2,2 мг/кг п/о каждые 24 часа, кетопрофен (Кетофен, *Fort Dodge*) – 2 мг/кг в/м каждые 8–24 часа и капрофен (Римадил, *Pfizer Animal Health*) – 2 мг/кг п/о каждые 8–24 часа. Можно использовать ацетилсалициловую кислоту (Аспирин, *Rugby Labs*) – 5 мг/кг п/о 3 раза в день, но она менее эффективна, чем другие препараты. У птиц редко возникают нарушения со стороны ЖКТ после введения этих препаратов. Самым большим осложнением у птиц после приема НПВС является почечная ишемия с последующим повреждением почечной ткани. Ежедневное назначение флуниксина меглюмина виргинским куropаткам в течение 7 дней привело к поражению печени, даже в дозе ниже 0,1 мг/кг (*Klein et al., 1994*). После повторного введения флуниксина меглюмина возникли первые признаки заболевания почек и гибель у попугаев. Поэтому рекомендуется непродолжительное применение этих препаратов в самой низкой дозе с сопутствующей инфузионной терапией.

Местные анальгезирующие препараты

Местные анальгезирующие препараты блокируют ионные каналы и прекращают передачу болевых импульсов. Эта блокада нарушает чувствительность ноцицепторов и предотвращает изменения в центральной нервной системе, которые наблюдаются после активации болевых проводящих путей. Использование местной блокады нервов перед травмирующим воздействием на ткани значительно снижает боли после операции, а блокада перед перерезанием нервов при ампутации уменьшает количество фантомных болей у людей. Для местной анестезии у птиц используют лидокаин (*Phoenix Pharmaceutical*), но доза не должна превышать 4 мг/кг. Для введения таких доз мелким птицам требуется разведение препарата в различных растворах. Передозировка может привести к судорогам и остановке сердца. Очень мало данных о применении для птиц местных анальгетиков продолжительного действия, таких как бупивакаин (Маркаин, *Sanofi Winthrop*). Внутривенное, эпидуральное и интратекальное введение препаратов для местной анестезии в сочетании с опиоидами или альфа₂-агонистами дает хороший анальгетический эффект у млекопитающих, но эти пути введения препаратов для анальгезии еще не изучены на птицах.

Дополнительные препараты

Седативные и транквилизирующие препараты не дают анальгезии, но индуцируемые ими изменения поведения и снижение лимбической активности приводят к

уменьшению восприятия боли и позволяют повысить эффективность других анальгетиков. Для птиц используют диазепам (Валиум, *Roche*), 0,5–2 мг/кг в/в или в/м, и мидазолам (Версед, *Roche*), 1–2 мг/кг в/м или в/в. Оба препарата приводят к релаксации скелетных мышц, которая также способствует снятию боли в некоторых случаях.

КУПИРОВАНИЕ БОЛИ У ПТИЦ

Когда становится ясно, что птица испытывает боль или есть травма, то следует разработать и привести в исполнение план анальгезии. В него может входить много методов обезболивания, включая и простые немедикаментозные способы анальгезии. Следует идентифицировать и лечить источник боли. Устранение источника страха и тревоги снижает напряжение мышц и активность центральной нервной системы. Вместе с изменением окружающей обстановки можно назначать анксиолитики, транквилизаторы и мышечные релаксанты. Необходимо поместить птицу в сухое и теплое помещение, создать спокойную обстановку.

Хороший уход основан на обеспечении механического способа обезболивания. Первым принципом является защита области травмы, что достигается перевязыванием или использованием небольшой шины. Жердочки должны быть удобного размера, чтобы птице не приходилось сильно сжимать пальцы. Птица должна без ненужных движений доставать до кормушки и поилки. Следует рассмотреть и другие меры механической анальгезии (холод или тепло, массаж, физиотерапию, чрескожную стимуляцию нервов), хотя они могут подходить лишь некоторым птицам.

Химические формы анальгезии следует выбирать в зависимости от типа боли. Острую, режущую боль лучше купировать опиоидами или альфа₂-адренергическими агонистами. Особенно хорошо действуют на птиц капагонины, такие как буторфанол, но он обладает коротким периодом действия, поэтому требуется несколько введений. Воспаление и хроническую боль устраняют НПВС. В хронических ситуациях рекомендуют постепенное снижение дозы, пока не будет достигнут контроль боли. Кортикостероиды могут обеспечить уменьшение боли и временную эйфорию, которая стимулирует аппетит.

При составлении плана обезболивания следует рассмотреть основные принципы анальгезии. Раннее прерывание болевых проводящих путей полезно в снижении чувствительности этих путей. По возможности следует проводить анальгезию перед вызыванием боли. Перед рассечением нервов рекомендуют выполнить блокаду нервов с помощью инфильтрационной анестезии препаратами местного действия. Комбинация анальгетиков, которые прерывают проводящие болевые пути в несколько этапов, позволяет повысить степень анальгезии.

Литература

- Bauk L: Analgesics in avian medicine. Proceedings of the 1990 Annual Conference of the Association of Avian Veterinarians, 1990, vol 239. *A clinical investigation of the effects of butorphanol or flunixin meglumine on healthy parakeets.*
- Clyde V, Paul-Murphy J: Avian Analgesia. In: Fowler ME, ed: Zoo and Wild Animal Medicine, Current Therapy 4. Philadelphia: WB Saunders, 1999, pp 309-314. *A review of pain perception and analgesia in multiple species of birds.*
- Curro TG, Brunson D, Paul-Murphy J: Determination of the ED50 of isoflurane and evaluation of the analgesic properties of butorphanol in cockatoo (*Cacatua* spp.). *Vet Surg* 23:429, 1994. *An experimental study investigating the analgesic effect of butorphanol on cockatoos by determination of its "isoflurane-sparing" effect.*
- Klein PN, Charnatz K, Langenberg J: The effect of flunixin meglumine (banamine) on the renal function in northern bobwhite (*Colinus virginianus*): An avian model. Proceedings of the Association of Reptilian and Amphibian Veterinarians and American Association of Zoo Veterinarians, vol 128, 1994. *An experimental study detailing the renal damage induced by administration of flunixin meglumine to bobwhite quail.*
- Livingston A: Physiological basis for pain perception in animals. 5th International Congress of Veterinary Anesthesia, August 21-25, 1994. *A review of pain pathophysiology, with discussion of the role of analgesic agents in pain management for veterinary medicine.*
- Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME, et al: Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci* 11:308, 1988. *A review of the anatomical distribution of opioid receptor subtypes in the central nervous system.*
- Sackman JE: Pain, Part I. The physiology of pain. *Compend Small Anim* 13:71, 1991. *A succinct review of the pathophysiology of pain.*
- Sackman JE: Pain, Part II. Control of pain in animals. *Compend Small Anim* 13:181, 1991. *A review of analgesic agents commonly used in veterinary medicine with suggested dosages for small animals.*

Содержание ежей и уход за ними

Энтони Дж. Смит

С недавних пор ежи стали популярны в качестве домашних животных. Их очень легко содержать, и при правильной социализации они будут настроены дружелюбно. Существует множество видов ежей, но в качестве домашних животных в основном подходят ежи двух видов. Африканский карликовый и четырехпалый, или белобрюхий, еж – все это названия одного вида ежей *Aterix*

albiventrix. Естественным местом обитания этих ежей является Центральная Африка. Европейский вид *Erinaceus europaeus* распространен по всей Европе, включая и Великобританию. В США в качестве домашнего животного чаще всего держат африканский вид ежей.

Еж – сумеречное или ночное животное. В дикой природе ежи пребывают в зимней спячке или просто спят

большую часть года. Они всеядные, но предпочитают насекомых. Поскольку они отнесены к отряду *Insectivora*, то многие специалисты по диким животным считают их вредителями. Поэтому в некоторых местностях желающие завести ежа в качестве домашнего животного должны получить разрешение.

АНАТОМИЯ

Самой уникальной чертой ежей являются их иглы, размер которых варьируется от 0,5 до 2 см. Эти иглы обычно не колючие и не могут нанести вред владельцу животного. У большинства ежей иглы коричнево-белые, но выведена разновидность с чисто белыми иглами («снежные»). Иглы расположены дорсально и покрывают слой жировой и подкожной ткани. Под этими слоями расположен слой мощных круговых мышц, которые позволяют кожному покрову свободно двигаться вокруг тела напоподобие мешка. У некоторых видов, особенно у африканских ежей, иглы отсутствуют на небольшой области вдоль головы (краниально-каудально) длиной 2 см и шириной 0,5 см. Верхняя часть конечностей и вентральная поверхность тела покрыты жесткими светлыми волосами. Зубы такие же, как и у других насекомоядных животных, их 36 и они расположены по формуле: $P - 3/2$, $K - 1/1$, $P - 3/2$, $M - 3/3$. Пенис и препуций находятся снаружи и расположены в средней вентральной части брюшной полости. Однако яички находятся внутри брюшной полости и их трудно пальпировать. У самок влагалище расположено около анального отверстия, как и у других мелких животных.

ПОВЕДЕНИЕ

Хотя в настоящее время ежи свободно размножаются в неволе, человек так и не смог их одомашнить, поэтому у ежей сохранилось много «диких» моделей поведения. Например, когда еж чувствует новый запах или видит новый предмет, у него начинается обильное слюноотечение с пеной, затем он начинает натирать этой пенной слюной свои иглы. Это самонамазывание называется *энтинг*, или *миравление*.

Ежи могут издавать широкий спектр звуков – хрюканье, визг, фырканье и чихание. Не следует путать эти звуки с нарушением дыхательных путей, которые нужно лечить. Вокализация обычно начинается, когда покой животного нарушен или оно видит другое животное. А респираторные нарушения обычно слышны, когда животное находится в покое.

Большинство ежей размножаются в неволе, поэтому человек часто берет детеныша, когда он становится самостоятельным. Пойманные на воле и некоторые родившиеся в неволе ежи могут быть очень агрессивными, особенно если они не приручены. Легче приручать детенышей и самок, чем взрослых самцов. Самцы, скорее всего, будут шипеть и сопротивляться, если их взять в руки. В момент опасности ежи сворачиваются в тугой клубок, выставив иглы. В этом положении ежа трудно брать в руки, осматривать и лечить.

СОДЕРЖАНИЕ

Ежей можно держать как по одному, так и группой, но в одной группе должен быть только один взрослый самец. Самцы, а иногда и самки, могут драться, нанося друг другу серьезные травмы зубами и иглами. Ежи предпочита-

ют спокойную и затемненную обстановку, они неуютно себя чувствуют при сильном шуме и ярком свете. По возможности следует перевести ежей на дневной образ жизни, чтобы владельцу было легче следить за ними.

Идеальная температура окружающей среды для ежей составляет 22–30°C. При снижении температуры уровень активности ежей падает, и они становятся очень чувствительными к респираторным и инфекционным заболеваниям. При падении температуры ниже 18°C ежи впадают в оцепенение, что еще больше ослабляет их организм.

Для содержания ежей подходит несколько типов клеток, включая аквариумы и птичьи вольеры. В основном стенки и пол должны быть гладкими, чтобы еж не смог вскарабкаться по стенкам, а также чтобы их было легко чистить. Следует избегать проволочных клеток, потому что ежи могут зацепиться пальцами или лапами за проволоку, что приведет к травмам и даже переломам. На каждого ежа должно приходиться достаточно свободного пространства (примерно 1 м²), чтобы он получал надлежащую физическую нагрузку и не страдал ожирением. В клетках можно поставить различные устройства для занятий – колеса или шары, которые есть в продаже, или их можно сделать самостоятельно. У колес должна быть гладкая бегущая поверхность, чтобы избежать травм конечностей.

Подстилку следует делать из нетоксичного и абсорбирующего материала, который нужно содержать в чистоте и без пыли. Старые газеты, стружки и гранулированный пенопласт лучше всего подходят для подстилки животным. Следует избегать кедровых иголок и пахучих стружек, потому что эти материалы могут вызывать заболевания респираторного тракта и дисфункцию печени. Подстилку нужно часто чистить и менять, чтобы она не раздражала кожу и тем самым не провоцировала образование инфицированных ран.

Большинство ежей легко учатся пользоваться туалетными лотками. Лоток должен быть керамическим без поддона, мыть его нужно как можно чаще. Особенно тщательно нужно убирать лоток для самцов, чтобы не произошло обструкции уретры частицами наполнителя, что может привести к затруднению мочеиспускания.

Ежи предпочитают спать в закрытых коробках и даже проводить там практически все время. Коробка должна быть немного больше животного, входное отверстие нужно прорезать только с одного конца. Для этой цели подходят пластиковые цветочные горшки, пищевые контейнеры или поливинилхлоридные трубки. Клетки, корбки и туалетные кюветы следует дезинфицировать 1 раз в неделю.

Кормление

Кормовые потребности ежей точно не известны, однако в зоомагазинах можно купить готовые корма для ежей. В дикой природе ежи питаются самыми различными насекомыми, мелкими животными, фруктами и овощами. Рацион для ежей может состоять из сухого корма для кошек, смешанного с измельченными свежими или морожеными овощами, в качестве лакомства можно добавить живых насекомых.

Также как лакомство можно давать мелких мышей, а также другие продукты: сваренные вкрутую яйца, мучных хрущев, сгущенное молоко, домашний творог, овощи

или детское питание с мясом. Если вы готовите корм в домашних условиях, то нужно задавать пропорциональное количество белков, витаминов и минеральных веществ, а также кальция и фосфора. При незнании точных кормовых потребностей исходить нужно из принципа разнообразия высококачественных продуктов — не следует кормить ежа однообразной пищей. Для животных с высокими потребностями в калориях (рост, беременность, лактация) нужен высококалорийный корм. При необходимости можно добавлять готовые витаминные и минеральные добавки.

Живые насекомые вносят разнообразие и обогащают рацион ежей. Сухой корм и твердый хитиновый покров насекомых поддерживают чистоту зубов и освобождают их от налета. У животных, питающихся только насекомыми и не получающих достаточного количества кальция, может нарушиться обмен веществ, что приведет к патологии костной системы.

Ежи склонны к развитию ожирения. Необходимо постоянно следить за весом животного и регулировать количество и полноценность кормового рациона. Кормление взрослых ежей легкой и низкокалорийной готовой пищей для кошек позволяет предохранить их от ожирения, в то же время обеспечивая их нужным количеством питательных веществ и витаминов. Готовые корма для котят, мучные хрустики и корм для хорьков очень богаты жирами и высококалорийны. Поэтому кормление ежей таким кормом в больших количествах наверняка приведет к ожирению.

Поскольку ежи активны в основном ночью, лучше всего давать им еду ранним вечером, а несъеденный корм убирать утром. Такая практика необходима при употреблении сырых быстропортящихся мясных продуктов (свежего или мороженого мяса). Некоторые ежи спокойно воспринимают перемены в рационе. Но в любом случае новые продукты следует вводить в рацион постепенно и тщательно перемешивать их с привычным кормом. Лучше всего, если новая добавка будет похожа по виду и консистенции на привычные продукты. Воду можно наливать в бутылки с трубочками или в мелкие тяжелые миски. Некоторые ежи не могут научиться пить воду из трубочек, поэтому им нужно давать ее в мисках. В любом случае емкость с водой всегда должна быть полной и чистой, воду следует менять каждый день.

Приручение

Большинство спокойных домашних ежей можно брать голыми руками. Но для общения с более агрессивными особями нужны латексные или светлые рабочие перчатки. Поднимая ежа вверх, нужно осторожно держать его обеими руками. Если еж свернулся в клубок, существует несколько способов заставить его развернуться. Самым эффективным является оставление ежа одного на несколько минут, чтобы он почувствовал себя спокойно. Другими методами являются сильные удары по иглам в задней части туловища в направлении «против шерсти», потом можно подержать ежа вниз головой над плоской поверхностью и ждать, пока он развернется и сам опустится на поверхность, либо положить его в мелкую посуду (глубиной не больше 2 см) с водой. В качестве последнего средства применяют ингаляционную анестезию изофлюраном.

Таблица 1. Биологические и репродуктивные данные ежей

	Африканские	Европейские
Продолжительность жизни	3–8 лет	6–10 лет
Вес тела взрослых самцов	500–600 г	800–1200 г
самок	250–400 г	400–800 г
Ректальная температура	36,1–37,2°C	35,1°C
Необходимая температура в клетке	22–30°C	22–27°C
Возраст половой зрелости (самок)	2–6 месяцев	9–10 месяцев
(самцов)	6–8 месяцев	9–10 месяцев
Продолжительность беременности	32 дня	34–37 дней
Размер помета	1–7 детенышей	3–8 детенышей
Вес при рождении	8–13 г	8–15 г
Открытие глаз	13–16-й день	13–16-й день
Отъем от матери	4–5 недель	5–6 недель

РАЗМНОЖЕНИЕ

Данные о репродуктивной деятельности ежей приведены в таблице 1. Ежи могут размножаться при содержании парами или в группах из нескольких самок и одного самца. У ежей очень трудно определить беременность. Самым распространенным методом является сравнительное взвешивание раз в неделю. Если самка в присутствии самца набрала больше 50 г за 3 недели, то, скорее всего, она беременна. Перед родами беременную самку нужно изолировать, чтобы избежать каннибализма.

Уход за брошенными ежатами

После отъема ежат от матери или при отказе матери от их кормления нужно применять продукты, заменяющие материнское молоко. Для растущих ежат можно использовать готовые замещающие молоко смеси для щенят и котят (Эсбилак, *KMR*, *Pet-Ag*), которые нужно разводить по инструкции. Для профилактики метеоризма в смесь нужно добавить небольшое количество фермента лактазы (Лактаид, *Lactaid, Inc.*). Совсем маленьких ежат нужно кормить каждые 3–4 часа через медицинский шприц или катетер небольшого размера. Каждый день их следует взвешивать, а после каждого кормления массировать область живота для стимуляции акта дефекации.

ВЕТЕРИНАРНЫЙ УХОД

Если еж ручной или вы успели удержать его голову, прежде чем он свернулся в клубок, то можно провести краткий общий осмотр и даже какое-то лечение. Но для полного осмотра или важной процедуры следует ввести седативные препараты и даже анестезию (см. далее).

Диагностика и лечение

Из различных поверхностных вен можно взять небольшое количество крови (не более 0,5 мл). Подкожную вену тазовой конечности можно увидеть с латеральной стороны при сгибании конечности. Также можно использовать латеральную подкожную вену грудной конечности. Если нужно взять большое количество крови, то следует использовать яремную, бедренную или краниальную полую вену. Небольшое количество крови можно взять, обрезав коготь. Стандартные гематологические значения приведены по *Johnson-Delaney (1996)*. Мочу собирают

путем катетеризации мочевого пузыря при помощи тонкого гибкого катетера или путем цистоцентеза через вентральный чрескожный подход. Образцы из дыхательных путей для микробиологических и цитологических исследований собирают при помощи тонкой иглы или катетера, которые чрескожно вводят в трахею.

При подкожном введении растворов и препаратов в свободное пространство под иглами всасывание идет очень медленно, в течение нескольких часов, зато можно вводить большие объемы. Ежам можно вводить объемы жидкостей больше 100 мл/кг через несколько инъекционных областей одновременно.

Анестезия и анальгезия

Наиболее эффективным анестезирующим и анальгезирующим средством для ежей является изофлуран (АЭрран, *Ohmeda*). Животных можно поместить в индукционную камеру, наполненную смесью 0,5–3%-ного изофлурана в 100% кислорода. Для домашних животных интубационные трубки можно изготовить из зонда или внутривенных катетеров.

Можно использовать инъекционную анестезию, но выведение из наркоза может быть продолжительным и тяжелым. Можно применить комбинацию тилетамина гидрохлорида/ золазепама (Телазол, *Fort Dodge*) в дозе 1–5 мг/кг в/м. Анальгезию можно обеспечить введением бупренорфина (Бупренекс, *Reclitt & Colman*) в дозе 0,01 мг/кг п/к или в/м или буторфаноло (Торбуджесик, *Fort Dodge*) в дозе 0,2–0,4 мг/кг п/к или в/м каждые 6–8 часов для каждого препарата.

ЗАБОЛЕВАНИЯ

Дерматит

Дерматит может быть вызван паразитами, бактериальными, вирусными или грибковыми инфекциями, неоплазией, иммунообусловленными нарушениями или травмами. Ежи очень чувствительны к различным наружным паразитам, поэтому у пойманных животных наверняка будут паразитарные заболевания. Самыми распространенными паразитами у ежей являются блохи, накожные и внутрикожные клещи, особенно *Chorioptes* spp. Накожных клещей можно увидеть невооруженным глазом и легко удалить вручную. Инвазия внутрикожными клещами может быть субклинической или вызвать сильное шелушение кожи и/или отит. Ее диагностируют по соскобам кожи. Эффективным лечением является назначение ивермектина (Ивомек, *Merck AgVet*) в дозе 0,2–0,4 мг/кг п/о или п/к 3 раза через 2 недели. Очень важно помнить, что во время лечения следует тщательно чистить и дезинфицировать окружающую ежей обстановку. Через несколько месяцев нужно вновь провести соскоб кожи, чтобы убедиться в отсутствии клещей.

Грибковые инфекции кожи также часто встречаются у ежей, особенно у недавно пойманных. Клиническими симптомами являются эксфолиация кожи, особенно вокруг основания игл, выпадение игл и зуд. Инфекция может быть и субклинической. Чаще всего изолируют грибы *Trichophyton* и *Microsporium* spp. Дерматомикоз может быть следствием бактериальной инфекции, инвазии истинными клещами и травматических ран. Диагноз ставят на основании культивирования в стандартных средах для дерматофитов и/или при микроскопии пораженных игл.

Рекомендуют лечить ежей гризеофульвином (Грифальвин V, *Ortho Pharmaceutical*) в дозе 50 мг/кг п/о или кетоконазолом (Низорал, *Janssen Pharmaceutical Titusville, NJ 08560–0200*) в дозе 10 мг/кг п/о 1 раз в день в течение 6–8 недель.

Травмы

Стычки между самцами или с животными других видов могут сопровождаться ранениями животных. После культивирования и теста на чувствительность к антибиотикам назначают местные и системные антибиотики. Ежи обычно спокойно реагируют на различные повязки или лубки, однако для наложения и смены повязок может потребоваться анестезия. Если нужно, животных можно обмывать растворами дезинфектантов, таких как хлоргексидин (Нолвасан, *Fort Dodge*). Ежа помещают в ведро с 2–4 см дезинфицирующего раствора и сверху на него также льют дезинфицирующий раствор (не допускайте попадания раствора на область морды). Это вспомогательное лечение к общей терапии ран.

Отит

Клиническими симптомами отита являются расчесы ушей, выделения из ушной раковины, трясение головой и в редких случаях нарушение равновесия. Клинические признаки отита у ежей похожи на течение отита у других домашних животных. Выделения могут варьировать от церуминальных до кровянистых. Иногда пробки из казеозного материала полностью блокируют слуховой проход. Необходимо провести микроскопический анализ ушного экссудата, окрашенного по Граму, или цитологический анализ. При показании следует выполнить культивирование и тест на чувствительность к антибиотикам. В случае среднего или внутреннего отита показаны рентгеновские снимки черепа. При генерализованном зуде или дерматите следует искать основное системное заболевание, такое как клещевая инфестьция, бактериальная или грибковая инфекция, гипотиреоз или аллергия.

Заболевания, связанные с кормом

Ожирение — наиболее распространенное кормовое заболевание ежей, связанное в основном с перекармливанием, недостатком физической нагрузки и употреблением жирного корма. Результатом ожирения могут быть неудовлетворительное состояние кожи, ожирение печени, патология дыхательной и иммунной систем, признаки дерматита как следствие повышенного количества кожных складок. Другими кормовыми заболеваниями являются липидоз печени, рахит, зубной налет и периодонтит, гипер- и гиповитаминозы (витаминов А и D), недостаточный рост оболочек игл и другие нарушения роста. Лечение заключается в коррекции рациона и назначении соответствующих добавок. Владелец должен постоянно следить за весом животных и контролировать количество корма. Для создания нужной физической нагрузки у ежей должны быть просторная клетка, колесо и другое оборудование.

Болезни зубов

Сломанные и/или воспаленные зубы являются частой причиной анорексии, потери веса и слюнотечения у

ежей. Часто встречается и периодонтальное заболевание. У ежей с больными зубами в анамнезе часто выявляется несбалансированный рацион и/или кормление только мягким кормом. Диагноз ставят по зубному налету, воспаленным деснам, глубоким периодонтальным карманам, подвижным зубам и абсцессам на лицевой поверхности морды. Использование зубных проб для определения десневой борозды служит для оценки периодонтального заболевания. В некоторых случаях приходится проводить рентгенологическое обследование.

Прогрессирование болезни такое же, как и у других животных. На ранних стадиях периодонтит хорошо поддается традиционному лечению. Но если зубы стали подвижными, их нужно удалить. При приеме мягкого сбалансированного корма хорошо себя чувствуют даже животные без зубов. Легкие случаи периодонтита обычно полностью излечиваются после удаления подвижных зубов и назначения системных антибиотиков. Болезней зубов можно избежать, если кормить ежей твердым кормом (готовый корм для кошек, насекомые с твердым хитиновым покровом и сырые овощи). Если ручной еж спокойно переносит чистку зубов, то ему следует регулярно чистить зубы зубной щеткой для кошек или марлевым тампоном. Можно использовать зубные пасты для кошек.

Эндопаразиты

У ежей найдены различные виды внутренних паразитов: нематоды, цестоды и простейшие. Заболеваемость намного выше у животных, пойманных в дикой природе. Заболевание у животных может протекать бессимптомно или с такими клиническими симптомами, как анорексия и потеря веса. Инвазию нематодами лечат ивермектином в дозе 0,2 мг/кг п/о или п/к или фенбендазолом (Панакур, *Hoechst Russel*) в дозе 10–15 мг/кг п/о. При цестодозе проводят терапию празиквантелом (Дронцит, *Bayer*) в дозе 7 мг/кг п/к или п/о. Введение каждого препарата нужно повторить через 2–3 недели. Против большинства простейших эффективен метронидазол (Флагил, *Searle*) в дозе 25 мг/кг п/о 2 раза в день в течение 5 дней.

Диарея

Этиология диареи у ежей такая же, как и у других мелких млекопитающих. Для диагностики нужны общий осмотр, рентгенография, гематологический и биохимический анализы, тест на чувствительность к антибиотикам, мазки и культивирование из каловых масс, флотация кала и УЗИ. Всегда следует лечить основную причину. Поддерживающее лечение заключается в назначении легкой гипоаллергенной диеты (обезжиренный творог и вареная баранина), парентеральной регидратации растворами электролитов и введении антибиотиков, если они показаны.

У некоторых видов ежей было отмечено заболевание сальмонеллезом. Процент заболеваемости и течение болезни такое же, как и у других животных. Животные с явными симптомами диареи вследствие инфекции *Salmonella* могут стать бессимптомными носителями. Владелец должен знать о зоонозном потенциале этой инфекции и возможности развития состояния скрытого носительства инфекции. Как и в случае других животных, всегда нужно мыть руки после общения с ежами.

Таблица 2. Антибактериальные и противогрибковые препараты, применяемые в терапии ежей

Амоксициллин	15 мг/кг в/м, п/о каждые 12 часов
Ампициллин	10 мг/кг в/м, п/о каждые 24 часа
Хлорамфеникол	50 мг/кг п/о каждые 12 часов
	30–50 мг/кг п/к, в/м, в/в, в/к каждые 12 часов
Энрофлоксацин	5–10 мг/кг п/о, п/к каждые 12 часов
Гризеофульвин	50 мг/кг п/о
Пенициллин G	40 000 Е/кг в/м 1 раз в день
Сульфаметазин/триметоприм	30 мг/кг в/м, п/о каждые 12 часов
Сульфадиметоксин	2–20 мг в день в/м, п/к, п/о

Анорексия и потеря веса

Анорексия является распространенным клиническим состоянием у ежей. Наиболее частыми этиологиями являются болезни зубов и желудочно-кишечного тракта, гельминтозы, липидоз печени, неоплазия, пневмония, переохлаждение, системное заболевание, боли и поведенческие изменения (противостояние в группе, изменения корма и условий содержания). Лечение должно быть основано на специфической этиологии и направлено на скорейшую ликвидацию причины анорексии, потому что слишком продолжительная анорексия предрасполагает животных к липидозу печени. В поддерживающее лечение входят принудительное или зондовое кормление (с использованием смесей для зондового кормления кошек и тонкого мягкого катетера), парентеральное назначение сбалансированных электролитных растворов и повышение температуры окружающей среды до 28–30°C.

Неоплазия

У ежей описаны различные виды опухолей и диссеминированных неопластических процессов, которые поражают все системы организма. Особенно чувствительны животные старше 3 лет. Диагноз ставят на основе биопсии, вскрытия и гистопатологии. Было отмечено участие ретровируса в патогенезе опухолей у этих животных. Описано только хирургическое лечение опухолей. Прогноз и лечение зависят от типа и стадии неопластического процесса.

Респираторные инфекции

Как было отмечено ранее, если содержать ежей при низкой комнатной температуре, они становятся чувствительными к респираторным инфекциям, включая ринит, ларингит, трахеит и пневмонию. Типичными клиническими симптомами являются выделения из носовой полости, чихание, кашель, диспноэ, анорексия и потеря веса. В этиологии развития болезни были отмечены инфекции *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella* и цитомегаловирусом. Нематоды дыхательных путей, такие как *Crenosoma striatum* и *Capillaria aerophila*, могут участвовать в патогенезе пневмонии. Распространенным дифференциальным диагнозом для фырканья, чихания и/или выделений из носовой полости являются нормальная вокализация ежей, аллергии и вдыхание инородных тел. Для постановки диагноза нужны стандартные мероприятия – проведение гематологического анализа, рентгенография, анализ кала и трахеальных смывов. В идеале лечение антибиотиками должно быть основано на результатах культивирования и теста на чувствительность к антибиотикам (таблица 2). Эффективной вспомогательной терапией являются па-

рентеральная инфузионная терапия, дополнительное тепло, кислород и увлажнение воздуха.

Другие заболевания

Другими заболеваниями ежей, которые отмечены в литературе, но на практике встречаются редко, являются папилломы, поражения конечностей и ротовой полости, лихорадка Ку, псевдотуберкулез (*Yersinia pseudotuberculosis*), микобактериальные инфекции и бешенство.

Литература

Done LB, Dietze M, Cranfield M, et al: Necropsy Lesions by Body Systems in African Hedgehogs (*Atelerix albiventris*): Clues to Clinical Diagnosis. Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians, 1992, pp 110-112. *A systematic review of post-mortem lesions found in a large collection of hedgehogs at a zoologic institution.*

Hoefler HL: Hedgehogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract 24:113, 1994. *A guide to the care and treatment of captive hedgehogs.*
Isenbugel E, Baumgartner RA: Diseases of the hedgehog. In: Fowler ML, ed: Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy 3. Philadelphia: WB Saunders, 1993, pp 294-301. *A thorough review of diseases and conditions in European hedgehogs, including a complete formulary.*
Johnson-Delaney CA: Hedgehogs. In: Exotic Companion Medicine Handbook. Lake Worth, FL: Wingers Publishing, 1996, pp 2-14. *A concise guide to the diagnosis and treatment of common pet hedgehog conditions, including formulary and blood reference values.*
Keymer IF, Gibson EA, Reynolds DJ: Zoonoses and other findings in hedgehogs (*Erinaceus europaeus*): A survey of mortality and review of the literature. Vet Record 128:245, 1991. *A review of zoonotic and infectious diseases previously reported in European hedgehogs.*
Smith AJ: Neonatology of the hedgehog (*Atelerix albiventris*). J Small Exotic Anim Med 3:15, 1995. *A review of hedgehog reproduction, neonatal care, and pediatric therapeutics.*

Болезни зубов у зайцеобразных и грызунов

Дэвид А. Кроссли

ВВЕДЕНИЕ

Чтобы обнаружить аномалию, нужно знать нормальное физиологическое состояние зубной аркады грызунов. Когда ветеринарный врач не уверен в наличии аномалии, он должен точно сравнить данное состояние с хорошо известным состоянием зубной аркады в норме у знакомых видов животных. Если неопределенность остается, то следует проконсультироваться с более опытными коллегами. Полезными могут быть пользование хорошим библиотечным фондом или доступ к интернету.

Отряд зайцеобразные. Самым распространенным видом зайцеобразных в ветеринарной практике являются домашние кролики (*Oryctolagus cuniculus*). Все зайцеобразные пастбищные животные, питающиеся в основном травой или кустарниками. Строение и расположение зубов этих животных должно обеспечивать эффективное откусывание растений, а затем их перемалывание в ротовой полости. Зайцеобразные отличаются от грызунов наличием двух резцов с каждой стороны верхней челюсти, у грызунов только один резец. Второй верхний резец у зайцеобразных маленький и имеет вид колышка. Этот «колышек» расположен с небной стороны от основного резца. Врожденное отсутствие этого маленького резца наблюдается у некоторых породных линий домашних кроликов. В нормальном состоянии верхний и нижний резцы изнашиваются и приобретают вид стамески (рис. 1), потому что эмаль толще с губной стороны. Три верхних и два нижних премоляра имеют большую гребенчатую поверхность смыкания и похожи на все остальные моляры, но больше на каудальные. Третий моляр невелик, а у карликовых пород вообще отсутствует.

Зубы щечной области расположены почти ровными рядами с каждой стороны ротовой полости. Ширина зазора между нижними аркадами щечной области меньше, чем между верхними, поэтому строение челюсти похоже на лошадиное. У зайцеобразных все зубы растут и прорезываются в течение всей жизни, не образуя анатомических зубных корней.

В отличие от грызунов, зайцеобразные редко что-то грызут. Во время кормления они набирают растительность в ротовую полость при помощи языка и губ, где резцы нарезают ее необходимыми кусочками. Зубы щечной области перемалывают пищу латеральными жующими движениями. Анатомия височно-нижнечелюстного сустава у кроликов такова, что резцы и щечные зубы не могут смыкаться одновременно (рис. 1). Под абразивным действием корма происходит определенный износ зубов, особенно если животное питается натуральной пищей. В нормальном состоянии скорость роста и прорезывания зубов больше скорости их износа.

Грызуны. У грызунов четыре постоянно растущих резца, по одному в каждом квадранте ротовой полости. Эти зубы используются, когда животное что-либо грызет, тогда они двигаются дорсовентрально-рострокаудально. В строении зубов щечной области существуют вариации. Для простоты можно рассматривать щечные зубы, подпадающие под одну из двух функциональных групп, которым соответствуют специфические заболевания. Эти две группы соответствуют типам натурального корма. У таких видов грызунов, как крысы (*Rattus* spp.), мыши (*Mus* spp.) и хомяки (*Mesocricetus* spp.), уменьшено количество брахиодонтальных (с короткой коронкой)

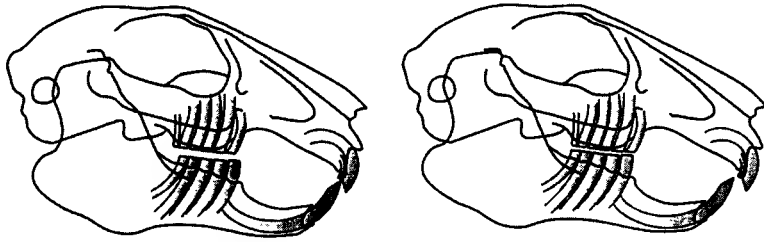


Рис. 1. Смыкание зубов в норме у европейского кролика (*Oryctolagus cuniculus*). Основной резец имеет форму стамески. *Слева:* в спокойном состоянии резцы сомкнуты. В этом положении между зубами щечной области имеется небольшой зазор, чтобы они не мешали функциям резцов. *Справа:* зубы со стороны щек сомкнуты. При смыкании моляров и премоляров резцы будут разделены

зубов со стороны щек, у которых развиты корни, остановлен рост и прорезывание, если они смыкаются. У грызунов с брахиодонтальными зубами щечной области уменьшена жующая поверхность. Эти животные привыкли к малоабразивному, но высококалорийному корму, не требующему пережевывания. У морских свинок (*Cavia porcellus*) и шиншиллы (*Chinchilla laniger*) минимально уменьшено количество арадикулярных гипсодонтальных (с большими коронками без корней) зубов со стороны щек, которые продолжают расти и прорезываться в течение всей жизни и имеют достаточно большую поверхность смыкания. Эти животные потребляют большое количество твердого, низкокалорийного и абразивного корма. У них, как и у кроликов, скорость роста и прорезывания зубов щечной области превышает скорость их износа.

Признаки заболевания зубов. Болезни зубов часто встречаются у домашних кроликов и грызунов, обычно они являются причинами заболеваний. Одним из самых ранних симптомов, с которым сталкиваются владельцы, является снижение потребления корма и прогрессирующая потеря веса. Животное, которому трудно есть, сразу теряет нормальный облик и становится чувствительным к инфекциям, у него могут развиваться метаболические проблемы — липидоз печени. Автор рекомендует регулярно взвешивать животных во время клинического осмотра и предлагает делать это владельцам раз в неделю, причем результаты следует записывать в «дневник здоровья». В таблице 1 приведена симптоматика нарушений при патологии зубов.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОСМОТР

Надлежащий клинический анамнез предоставит исходную базу данных. Следующей стадией является тщательный клинический осмотр. Если ветеринарный врач видит ослабевшее животное, то он должен начать поддерживающее лечение еще до окончания всех диагностических мероприятий. Необходим тщательный осмотр ротовой полости. Осмотр ротовой полости у животного, находящегося в сознании, очень затруднен из-за небольшого размера животного, большой диастемы и ограниченной апертуры полости рта. Исключением является сирийский хомяк (*Mesocricetus auratus*), большие и эластичные щеки которого позволяют широко открыть ротовую полость для ее тщательного осмотра и исследования защечных мешков.

Для визуализации нарушений в ротовой полости требуются яркий источник света и увеличение. Для большинства видов животных можно использовать отоскоп в качестве орального эндоскопа. Большинство оральных

нарушений можно обнаружить у животного в сознании, но отрицательные результаты осмотра не могут исключить проблем с зубами. Примерно 50% видимых нарушений полости рта пропускают при таких методах осмотра. Обездвиживание с помощью препаратов облегчает осмотр ротовой полости, потому что в этом состоянии можно использовать рото- и щекорасширители, чтобы улучшить обзор полости рта. Также необходимо маленькое зубное зеркало. Язык и щеки у этих животных очень чувствительны, поэтому любые неровности зубов могут раздражать их. Периодонтальный зонд (с обычным медицинским, но только укороченным инструментом) помогает выявить периодонтальные нарушения и подвижность зубов. Кариез и другие заболевания коронок определяют путем проведения острого стоматологического зонда по поверхности зубов. При возможности следует провести мануальное обследование ротовой полости. Это наиболее чувствительный метод выявления неровностей зубной поверхности. Хорошо видимые выступы зубов говорят о прогрессирующей стадии болезни. Даже под наркозом опытный специалист может не заметить до 25% нарушений, которые потом выявляют при некропсии. В таблице 2 приведены основные нарушения, встречающиеся в ротовой полости.

Поскольку патология зубных корней и костей не видна при обычном осмотре, показано проведение рентгено-

Таблица 1. Симптомы заболевания зубов

Потеря веса
Кахексия
Неудовлетворительное состояние шерстного покрова
Прилипший кал вокруг ануса
Другие нарушения функции ЖКТ
Миаз
Явное уменьшение количества потребляемого корма
Эпифора
Гиперсаливация
Гнойные выделения из носовой полости и субконъюнктивальных мешков
Дисфагия
Неспособность полностью сомкнуть челюсти
Появление ограничения движений челюстей
Дискомфорт при пальпации поверх щечных зубов
Дискомфорт при манипуляциях с челюстями
Пальпируемые области уплотнения на вентральной части нижней челюсти
Прогнатия нижней челюсти
Неправильный прикус или чрезмерный рост резцов
Абсцессы в области морды
Абсцессы в области нижней челюсти
Лимфаденопатия в области нижней челюсти и шеи
Экзофтальм
Системные заболевания
Опportunистические инфекции
Гибель

Таблица 2. Результаты осмотра ротовой полости и зубной аркады

Периоральное окрашивание шерсти слюной, эритема, алопеция и пиодермия
Боль при пальпации скулового отростка верхней челюсти
Отек вентральной поверхности нижней челюсти
Выделения из субконъюнктивальных мешков и/или носовой полости
Рубцы, язвы, перфорация и разрывы губ
Уплотнение и воспаление щечных мешков
Чрезмерный рост, повреждение, дисплазия, деформация или отсутствие резцов
Гингивит, периодонтит, пиорея резцов
Изъязвления слизистой оболочки языка, щек, нёба и губ
Фиброзное рубцевание тканей щек и некоторых областей на языке
Глубокие рваные раны в области языка и/или щек
Острые выступы на щечных зубах (могут быть невидимы – определяются пальпацией)
Чрезмерный рост, повреждение, дисплазия, деформация, кариес или отсутствие щечных зубов
Гингивит, периодонтит, пиорея, попадание корма между щечными зубами
Новообразования или абсцессы
Инородное тело
Иктеричность, петехии

графического исследования. Для кроликов и больших грызунов можно использовать экранную съемку, такую как скрининг, но при обследовании зубов нужна неэкранный и стоматологическая съемка. Снимки исследуют под увеличением. Распространенные рентгенографические нарушения приведены в таблице 3.

ЛЕЧЕНИЕ ЗУБОВ

После диагностики стоматологических нарушений следует сделать прогноз и начать соответствующее лечение. Важным аспектом лечения является хорошее самочувствие животного. Если болезнь находится в прогрессирующей стадии, то рекомендуют рассмотреть вопрос эвтаназии. Большинство животных испытывают сильные боли, которые можно устранить только на время. Жестоко продлевать мучения у таких животных. Некоторые стоматологические проблемы можно решить очень легко, тогда как для успешного лечения других требуется время. В любом случае необходим мониторинг за рецидивами или другими проблемами.

Сломанные резцы. Сломанные резцы являются распространенным видом травм. Терапию можно разделить на три этапа. Во-первых, лечат видимые нарушения. Во-вторых, назначают антибиотики и анальгетики. Далее после стабилизации состояния животного выравнивают сломанные края стоматологическим сверлом. Под наркозом лечат обнаженную пульпу путем пульпэктомии, а затем накладывают гидроксидно-кальцевый цемент. Следует помнить, что зубы начнут стачиваться, как только достигнут определенной длины, поэтому очень важно не использовать твердые или токсичные восстанавливающие материалы на лечения этих зубов. Зубы, находящиеся напротив, нужно подрезать, чтобы компенсировать отсутствие износа и вернуть их функции. Большой зуб может перестать расти или начать деформироваться, если сильно поражены периапикальные ткани. Из этой ситуации есть два выхода – регулярное подрезание или удаление поврежденного зуба и ему противоположного.

Таблица 3. Нарушения в состоянии зубов и челюсти, определяемые при рентгенологическом обследовании

Усиленный рост коронок резцов и/или щечных зубов
Деформации коронок
Переломы зубов и челюсти
Неправильное смыкание челюстей
Относительная прогнатия нижней челюсти
Аномалия строения височно-нижнечелюстного сустава
Удлинение и деформация зубных корней
Апикальная перфорация альвеолярной кости
Повышение рентгеноплотности слезного канала
Разрушение периодонтальной кости
Абсцессы зубных корней
Абсцессы в области морды, некоторые ретробульбарные абсцессы
Опухоли костей

Методы подрезания зубов. Традиционно подрезание зубов кроликам и грызунам выполняется без наркоза когтерезами или ножницами для проволоки. Но этот метод неприемлем по нескольким причинам. К коронке приходится прикладывать избыточное усилие, которое повреждает периапикальные зачаточные ткани и периодонтальную связку, что нарушает последующий рост зуба. В зубе часто появляются продольные трещины, которые продолжают под десну и обнажают пульповую полость. Процедура очень болезненна, даже если удалось избежать обнажения пульпы. Зуб никогда не обретет свою естественную форму стамески. Для аккуратного подрезания зубов нужна высокоскоростная стоматологическая дрель, которая срезает зуб с минимальным усилием. Также для этой цели подходит тонкое сверло на низкоскоростной дрели. Пульповая полость никогда не простирается на высоту смыкаемых поверхностей, она только достигает уровня десны. Предпочтительно проводить эту процедуру под наркозом или седацией, но подрезание можно проводить и без них, удерживая животное руками. Под наркозом низкоскоростной дрелью можно удалять выступы и соседние плоскости у животных с постоянным ростом щечных зубов. Обычный метод подрезания щечных зубов у кроликов и грызунов также приводит к повреждению периодонтальных тканей.

Абсцессы. Причинами абсцессов в области морды у кроликов и грызунов обычно являются болезни зубов, инородные тела или раны после драк. Для разработки операционного плана нужно выполнить рентгеновские снимки. Самым предпочтительным методом лечения является хирургическое иссечение. Следует проследить все тракты инфекции до их начала. Раны обычно оставляют открытыми для грануляции. Следует ожидать рецидивов абсцессов, если не найдена и не удалена основная причина.

Удаление. Предоперационная рентгенография помогает идентифицировать патморфологию зубных корней, которая может осложнить удаление. При поражении брахиодонтальных зубов удаление обычно простое. С применением тонких инструментов проводят осторожную прогрессирующую элевацию и люксацию зуба. При необходимости в качестве инструментов можно использовать гиподермические иглы. В редких случаях после удаления брахиодонтальных зубов наблюдается разрушение про-

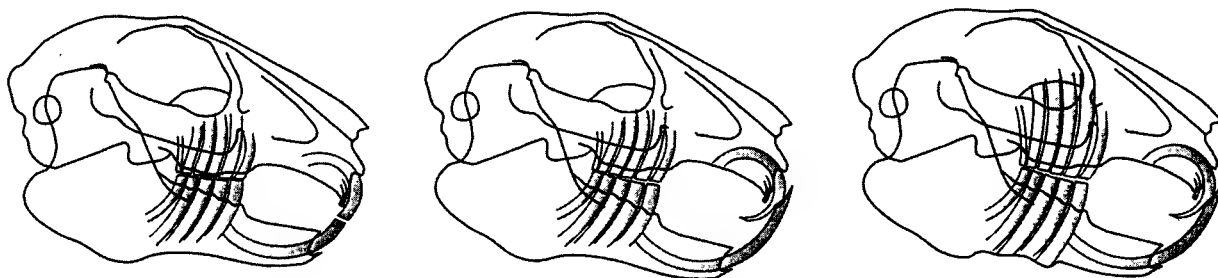


Рис. 2. Чрезмерный рост резцов и щечных зубов у кроликов карликовых пород. Сравните строение зубов у этих животных (*рис. слева*) с нормальным состоянием зубной аркады, приведенным на *рис. 1*. У большинства карликовых кроликов наблюдается врожденная прогнатия нижней челюсти, которая приводит к одновременному смыканию резцов и щечных зубов. Патологический износ резцов диагностируется уже в начале жизни этих кроликов (*рис. в центре*). Через некоторое время незначительный износ приводит к удлинению коронок всех зубов. Поскольку ротовая полость постоянно открыта, то остаточный угол между нёбом и ростральной частью нижней челюсти становится практически параллельным (*рис. справа*). Повышенное остаточное давление при смыкании зубов препятствует нормальному прорезыванию зубов. Вследствие непрекращающегося апикального роста происходит удлинение корней. Пораженные зубы становятся чувствительными к периодонтальным и эндодонтакльным заболеваниям.

тивоположных зубов. Удаление же гипсодонтактных зубов провести уже не так просто. В основном эффективны осторожная элевация, затем секционирование и удаление зуба по частям, особенно если корень очень длинен, чтобы удалить его одним куском. Для удаления нижних щечных зубов также используют внеоральный подход через вентральную часть нижней челюсти. Поврежденный зуб поднимают, а затем выталкивают в полость рта или удаляют через хирургический подход. Доступ к верхним щечным зубам можно получить и через буккотомию. Это травмирующая процедура, поэтому по возможности ее следует избегать. После удаления гипсодонтактных зубов всегда нужно проверить последствия операции, потому что для предотвращения ненужного роста противоположных зубов им нужна поверхность смыкания.

Удаление резцов также простая процедура, если точно известна их анатомия. Обычно для оценки длины и морфологии зубных корней нужна рентгенография. Коронки нужно укоротить (лучше всего высокоскоростной дрелью) так, чтобы можно было вставить роторасширитель. После окончания процедуры (трудно держать пасть открытой после удаления резцов) ротовую полость промывают дезинфицирующим раствором. Для удаления эпителиального прикрепления десны к каждому резцу вдоль десневой борозды используют скальпель № 11, разрез продолжают как можно дальше по периодонтальной связке. На этой стадии маленьким элеватором, который используют для удаления зубов кошек, вынимают простой резец-«колышек» у кроликов. Удаление этих зубов первыми предотвращает их переломы при удалении больших резцов. Волокна периодонтальной связки растягивают и поворачивают при помощи повторных введений специального изогнутого люксатора или тонкого элеватора латерально и медиально к каждому резцу, в этом положении их держат в течение 20 секунд. Через несколько минут зуб удаляют. Если зуб достаточно ослаблен, то его можно вытащить пальцами или пинцетом, прикладывая вращательное усилие в направлении удаления. Удаленный зуб обследуют на предмет его целостности и полного удаления пульпы из альвеолы. Кровотечение обычно минимальное. Если целостность десны нарушена, а кровотечение персистирует, то накладывают швы из рассасывающегося материала, иначе десна сомкнется поперек углубления. Антибиотики

назначают только при альвеолярной инфекции. Обычно причиной удаления является нефункциональность резцов, поэтому большинство животных быстро адаптируются к еде без этих зубов. Удаление резцов является прекрасным способом прекратить рост этих зубов, если владелец не хочет их обрезать. Чаще всего с этой ситуацией сталкиваются у кроликов карликовых пород с врожденной относительной прогнатией нижней челюсти (*рис. 2*). У этих животных часто возникают проблемы с щечными зубами (корнями и коронками) в дополнение к чрезмерному росту резцов, поэтому перед лечением нужен тщательный осмотр.

Возможные осложнения. Удаление зубов у кроликов и грызунов нужно проводить очень осторожно, чтобы не сломать зубы или челюсть. Ятрогенные переломы нижней челюсти потенциально самые тяжелые осложнения, которые приводят к недостаточному смыканию щечных зубов. Поскольку резцы у грызунов и кроликов растут постоянно, при переломах корней оставшаяся часть может продолжать расти. По своему опыту автор свидетельствует, что чаще всего ломается маленький резец-колышек, но даже его сломанный корень вытащить легко, в отличие от длинного корня большого резца. При обсуждении процедуры владельцу обычно советуют удаление фрагментов корня под наркозом. После этого рекомендуют пройти повторное обследование, чтобы сразу обнаружить рост зуба.

Если зубы удалены полностью, они не смогут расти вновь, особенно гипсодонтактные, но автору было сообщено о двух случаях повторного роста зубов после их полного удаления. Вероятно, в данных двух случаях удаление проводилось настолько осторожно, что не была повреждена периапикальная ткань. Для уменьшения такой вероятности врач должен удалить пульпу вдоль всего зуба. Если это не удалось, то пульпу удаляют изогнутым пинцетом.

ПРОФИЛАКТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЗУБОВ

Профилактика заболеваний зубов важнее их лечения. В дикой природе животное находится в естественной среде и питается соответствующим кормом. Обеспечение правильной окружающей обстановки и рациона является

лучшим способом профилактики здоровья животного. Большинство грызунов проводят большую часть жизни, что-то обгрызая. Для профилактики неправильного смыкания резцов им нужно предоставить материал для обгрызания. И наоборот, кроликам не нужен подобный материал, поскольку это не свойственно зайцеобразным в дикой природе.

Кролики и грызуны очень разборчивы в еде. Если им предоставить выбор, то первыми они съедят высококалорийные продукты. Другие же продукты, которые содержат максимум витаминов и минеральных веществ, могут остаться несъеденными, что приводит к кормовым дисбалансам и дефицитам. К тому же лакомый корм не требует усиленного пережевывания и менее абразивен, чем натуральный корм. У животных с постоянно растущими зубами это приводит к чрезмерному росту зубов и удлинению корней. Грызунам и зайцеобразным с гипсодонтальными зубами нужно давать менее калорийный корм и много травы, чтобы снизить вероятность развития заболеваний зубов. Пребывание на солнечном свете также улучшает строение костей и зубов, потому что активизирует выработку витамина D, способствующего метаболизму кальция.

Литература

- Brown SA: Incisor removal in the rabbit. Proceedings of the North American Veterinary Conference, 1993: Orlando, 791-792.
Burling K, Murphy CJ, Silva PA, et al: Anatomy of the rabbit naso-

- lacrimal duct and its clinical implications. *Prog Vet Comp Ophthalmol* 1:33, 1991.
Crossley DA: Dental Disease in Rabbits and Herbivorous Rodents. In: Proceedings of British Veterinary Dental Association, Birmingham, April 1995.
Crossley DA: Clinical aspects of lagomorph dental anatomy: The rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Vet Dent* 12:131, 1995.
Crossley DA: Clinical aspects of rodent dental anatomy. *J Vet Dent* 12:137, 1995.
Harcourt-Brown FM: A review of clinical conditions in pet rabbits associated with their teeth. *Vet Rec* 137:34, 1995.
Harcourt-Brown FM: Calcium deficiency, diet and dental disease in pet rabbits. *Vet Rec* 139:567, 1996.
Harkness JE, Wagner JE: The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents, 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983, pp 23, 27-28, 34, 48, 68-71, 86, 90-91, 97, 101, 142-143, 145-146.
Kennedy AH: Chinchilla Diseases and Ailments. Bewdley, Ontario: Clay Publishing, 1970, pp 60-74.
Lobprise HB, Wiggs RB: Dental and oral disease in lagomorphs. *J Vet Dent* 8:11, 1991.
Okerman L: Diseases of Domestic Rabbits. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988, pp 9-12, 22-36, 40-41, 74, 86-87.
Remeeus PGK: The use of calcium hydroxide in the treatment of abscesses in the cheek of the rabbit resulting from a dental periapical disorder. *J Vet Dent* 12:1, 1995.
Richardson VCG: Diseases of Domestic Guinea Pigs. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992, pp 74-78.
Wiggs RB, Lobprise HB: Dental disease in rodents. *J Vet Dent* 7:5, 1990.
Wiggs RB, Lobprise HB: Dentistry in pet lagomorphs and rodents. In: Crossley DA, Penman S, eds: BSAVA Manual of Small Animal Dentistry, 2nd ed. Cheltenham, UK: BSAVA, 1995, pp 67-91.

Кастрация кроликов и грызунов

СЮЗАН А. БРАУН

ПРИЧИНЫ КАСТРАЦИИ

Основной причиной кастрации кроликов и грызунов являются пожелания клиента прекратить нежелательное поведение или предотвратить беременность при совместном проживании самцов и самок. Заболевания семенников являются редкой причиной кастрации. Половозрелые самцы кроликов метят территорию мочой, так же как и коты, а запах этой мочи может быть очень сильным. Самцы некоторых видов грызунов также метят территорию мочой со специфическим запахом. К тому же самцы и кроликов, и грызунов после достижения половой зрелости могут стать такими агрессивными, что их нельзя взять в руки.

Основной причиной овариогистерэктомии (ОГЭ) является профилактика заболеваний и нежелательной беременности. Наиболее распространенными новообразованиями у самок кроликов являются аденокарциномы матки (Hillyer and Quesenberry, 1997; Harkness and Wagner, 1995). Эта злокачественная опухоль наблюдается настолько часто, что кастрация самок кроликов рекомендуется в качестве профилактики. К тому же эта процедура предотвращает агрессию и ложную беременность. Забо-

леваемость грызунов опухолями матки намного ниже, чем у кроликов, однако они более склонны к заболеваниям яичников и молочных желез. Есть доказательства, что у кастрированных крыс снижена заболеваемость опухолями молочных желез и гипопиза (Hillyer and Quesenberry, 1997).

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ВОЗРАСТ КАСТРАЦИИ

Кроликов и грызунов следует кастрировать после достижения ими половой зрелости. Этот возраст различен у разных видов животных, а у кроликов — у разных пород. Известно, отразится ли кастрация до достижения половой зрелости на здоровье животного, но есть предположение, что ранняя кастрация может нарушить созревание эндокринной системы. Позднее это может привести к возникновению различных нарушений. К тому же у незрелых животных очень трудно обнаруживать и удалять органы.

ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА

Во всех случаях необходим тщательный предоперационный осмотр животного. Не следует выполнять электив-

ную кастрацию больных животных или животных с ожирением. Имеет смысл, особенно для старых животных, провести полный гематологический и биохимический анализы для полной хирургической оценки.

АНЕСТЕЗИЯ

Данная статья не включает детального описания анестезии этих видов животных. Существует множество анестезионных протоколов в различных источниках. Для операций по кастрации кроликов и грызунов автор использует анестезию изофлюраном через маску или эндотрахеальную интубацию. Для мелких грызунов редко требуется премедикация, их можно эффективно ввести в наркоз в анестезионной камере или через маску. Для кроликов и больших грызунов, таких как морские свинки, шиншиллы и луговые собачки, имеет смысл применять премедикацию, особенно если животных трудно удержать в руках. Для этих пациентов особенно важен мониторинг во время анестезии. Для кроликов и грызунов полезна и предоперационная и операционная анестезия, чтобы снизить стрессовый фактор боли. Использование анальгетиков увеличивает скорость выздоровления после операции. В качестве анальгетиков обычно используют буторфанол (0,1–0,5 мг/кг п/к или в/в каждые 2–4 часа), бупренорфин (0,01–0,05 мг/кг п/к, в/м или в/в каждые 8–12 часов), флуниксин (0,3–2 мг/кг п/о или глубоко в/м каждые 12–24 часа, но не более 3 дней) и капрофен (1 мг/кг п/о каждые 12–24 часа).

ОСНОВНЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ

Нет необходимости в продолжительном предоперационном голодании, потому что эти виды животных не обладают способностью к рвоте. Отсутствие корма и воды дольше 6 часов до операции может вызвать замедленное возвращение к нормальному потреблению корма. Больших грызунов (морских свинок, шиншиллы и луговых собачек) лишают корма на короткий период (2–3 часа), чтобы они освободили свои защитные мешки. Дополнительно перед операцией, когда животное уже находится под наркозом, нужно прочистить защитные мешки ватным тампоном, чтобы животное не вдохнуло их содержимое во время процедуры.

Одним из самых главных принципов хирургии является содержание животного в тепле во время и после операции. Избегайте избыточного применения спирта и воды для хирургической подготовки, поскольку температура влажного тела падает очень быстро. Используйте хирургические грелки, которые должны максимально покрывать тело животного. Для дополнительного обогрева можно применять электрические лампы сверху. Очень полезны прозрачные клейкие покрытия из пластика, потому что они не только позволяют видеть животное для контроля анестезии, но и лучше, чем бумага и ткань, удерживают тепло. Следите за температурой тела животного во время операции. После операции его нужно поместить в теплую комнату, пока оно не придет в сознание, а затем следить, чтобы оно не перегрелось.

Во время операции нужно слегка приподнять голову животного, чтобы не допустить опасного для жизни давления на диафрагму и маленькую грудную полость. Осторожно освободите мочевой пузырь перед операцией. У кроликов большой влагалищный свод, краниальная

часть которого может заполниться мочой, если мочевой пузырь освободить, когда животное находится в дорсальном положении. Избыток мочи во влагалищном своде может помешать проведению ОГЭ. Следовательно, у кроликов нужно освободить мочевой пузырь с каудальной стороны в нижней части брюшной полости.

Следует очень осторожно манипулировать тканями кроликов и грызунов, особенно кожей, потому что они более нежные, чем ткани кошек и собак. При подготовке хирургического поля используйте маленькое лезвие и следите, чтобы кожа не собиралась в складки. Кроме того, не следует сбривать волосы над сосками. Для кастрации кроликов и грызунов используйте одноволоконный синтетический рассасывающийся шовный материал. Применение хромированного кетгута вызывает образование гранулем и большую вероятность расхождения краев раны (из опыта автора). Для лигирования кровеносных сосудов используют зажимы из нержавеющей стали и тантала. Поскольку кролики и грызуны очень быстро могут удалить швы своими острыми резцами, зашивать кожу следует внутрикожным методом. Если нужно, наложите тонкий слой хирургического клея для полного сопоставления краев раны. Альтернативно для некоторых видов животных можно применять стальные скобки. Недостатком скобок является их плохая прикрепленность к тонкой коже этих пациентов, поэтому иногда они могут быть удалены и проглочены животными. Избегайте приспособлений для сдерживания – защитных воротников – без особой необходимости, потому что большинство кроликов и грызунов плохо их переносят, и они могут нарушить процесс выхода из наркоза.

Антибиотики обычно не назначают при неосложненных стерилизациях. Могут наблюдаться послеоперационные спайки, особенно у кроликов с ОГЭ. Если все же ожидают послеоперационных спаек, то назначают верапамил (Калан, *Searle Pharmaceuticals, Gadsden, AL*) в дозе 200 мкг/кг медленно, в/в или п/о, сразу после операции и затем каждые 8 часов до 9 доз (*Hillyer and Quesenberry, 1997*).

Следует применять послеоперационную анальгезию, особенно после операций на брюшной полости.

ОРХИЭКТОМИЯ

Кролики

У половозрелых самцов кроликов хорошо виден мошоночный мешок, а неопущение семенников встречается редко. Кролики могут втянуть семенники в паховый канал, но их легко вытолкнуть в мошоночный мешок, прикладывая каудовентральное давление на предлобковую область. Хотя у самцов кроликов открытый паховый канал, грыжеобразование висцеро редко происходит даже при открытой кастрации, но имеет смысл функционально закрыть паховый канал, чтобы предотвратить возможные проблемы. Кастрация кроликов может быть произведена открытым и закрытым способом с предмошоночным и мошоночным подходом (*Laber-Laird et al., 1996; Harkness and Wagner, 1995; Brown and Rosenthal, 1997; Hillyer and Quesenberry, 1997*). Автор успешно использовал два метода, приведенных далее. В обоих случаях плотно закрывают поверхностный паховый канал и предотвращают грыжеобразование.

Первым методом является *кастрация закрытым способом*. Кролика укладывают в дорсальное положение,

удаляют все волосы с мошончного мешка и дезинфицируют кожный покров. Посредине мошонки на всю длину делают вертикальный разрез длиной 1–1,5 см, не разрезая оболочки. Удаляют оболочку нетронутой и вытягивают связку, прикрепляющую оболочку к мошонке. Убирают прикрепление оболочки сухим марлевым тампоном и каудально вытягивают семенники. На узкую часть оболочки, содержащую семенные сосуды и семявыносящие протоки, накладывают один или два зажима. Два раза лигируют канатик и оболочку шовным материалом 3–0 или 4–0. С другой стороны можно прошить канатик и оболочку, но здесь нужно избежать прорыва семенной вены или артерии. Каудально к лигатуре удаляют оболочку и связанные с ней структуры. Сопоставляют края разрезанной мошонки и оставляют разрез открытым или накладывают хирургический клей, чтобы закрыть рану. Недостатком этого метода для старых животных является то, что большое количество жира будет predisполагать канатик к скольжению внутри оболочки после лигирования.

Вторым методом является *кастрация открытым способом*. Подготовка и хирургический подход такие же, как и для кастрации закрытым способом, первый разрез делают не только через мошонку, но и через оболочку. Вытаскивают семенники и отрывают их от оболочки сухим марлевым тампоном. Вытягивают семенники каудально, пока не почувствуют сопротивления. Зажимают и два раза лигируют канатик и семявыносящие протоки, а затем удаляют канатик и семенники каудально к лигатуре. Позволяют ножке вернуться обратно в брюшную полость. Захватывают пустую оболочку и вытягивают ее каудально, одновременно освобождая ее от спаек при помощи марлевого тампона. Зажимают оболочку в узкой краниальной части рядом с телесной стенкой и два раза лигируют. Удаляют оболочку каудально к лигатуре. Мошоночный разрез закрывают так же, как и при кастрации закрытым способом.

В первые 3–4 недели нужно держать самца отдельно от некастрированных самок, чтобы не допустить беременности, потому что у него может остаться какая-то часть спермы в семявыносящих протоках.

Грызуны

Грызунов кастрируют так же, как и кроликов. Грызуны склонны к грыжеобразованию, потому что кишечник у них может выйти через открытый после операции паховый канал, поэтому важно функционально закрыть эту область. У морских свинок, шиншилл и луговых собак нет зависимой мошонки, поэтому снаружи у них трудно найти семенники. Грызуны могут втягивать семенники в паховый канал, но, как и у кроликов, их можно вытолкнуть наружу при помощи надавливания в вентрокаудальном направлении. Неопущение семенников редко встречается у этих видов животных. У грызунов эпидидимальная жировая прослойка намного больше, чем у кроликов, у некоторых видов она может быть больше семенников в четыре раза. По этим причинам автор считает, что при открытом способе кастрации грызунов легче найти семенники и лигировать необходимые структуры. Закрывают хирургические разрезы, как хирургическим клеем, так и подкожными швами, используя шовный материал 5–0 или меньше. Кастрированных самцов следует держать отдельно от самок примерно 3 недели после операции.

ОВАРИОГИСТЕРЭКТОМИЯ

Кролики

Методы ОГЭ кроликов описаны во многих источниках (Laber-Laird et al., 1996; Brown and Rosenthal, 1997; Hillyer and Quesenberry, 1997). Матка крольчихи состоит из двух рогов, которые заканчиваются в шейке, то есть тело матки отсутствует. Матка находится краниально и дорсально относительно мочевого пузыря в свернутом положении. Суспензорные связки отсутствуют, что облегчает выделение яичников. У половозрелых самок в мезовариуме, мезосалпинксе и мезометрии находится много жира.

Пациента кладут в дорсальное положение, удаляют волосы и хирургически подготавливают кожу от грудины до лобка. Делают разрез длиной 2–3 см между пупком и лобком. Идентифицируют белую линию и поднимают ее пинцетом перед производством неглубокого подсекающего разреза, чтобы избежать разреза слепой кишки или мочевого пузыря, которые находятся ниже. Осторожно увеличивают разрез ножницами. У половозрелых самок матка находится дорсальнее краниального полюса мочевого пузыря. Пинцетом захватывают один рог. При использовании крюка для выделения матки следует избегать разрывов слепой кишки. Вытягивают рог, находят яичник и связанный с ним яйцевод, который свернут вокруг яичника в жировой прослойке. Нужно удалить все ткани яичника и связанные с ним структуры. Удерживать яичник следует очень осторожно, чтобы избежать отрыва фрагментов яичника, которые, вновь попав в брюшную полость, могут закрепиться там и начать функционировать. Нет необходимости разрывать суспензорную связку. У всех самок, кроме ожиревших и беременных, сосуды яичника маленькие, их следует найти, зажать и дважды лигировать шовным материалом 4–0. Под тупым углом разрезают широкую связку, чтобы визуализировать крупные сосуды матки латерально к рогам матки и влагалищу. Дважды лигируют эти сосуды каудально к шейке матки. Шовным материалом 3–0 или 4–0 лигируют матку каудально к шейке, для уверенности, что все ткани матки удалены. Через край зашивают культи влагалища, создавая еще один барьер против инфицирования. Если перед лигированием в своде влагалища есть моча, сцеживают ее каудально и накладывают зажим на это место, чтобы избежать просачивания мочи. Закрывают брюшную стенку шовным материалом 4–0. На подкожный слой накладывают непрерывный шов, смазывают хирургическим клеем для сопоставления краев или накладывают кожные скобки. Кожные скобки удаляют через 7–10 дней.

Грызуны

У грызунов также двурога матка с маленьким телом и шейкой. Суспензорные связки малы, поэтому их не нужно разрезать, чтобы выделить яичники. Широкая связка является местом скопления жира, поэтому у ожиревших животных трудно сразу найти кровеносные сосуды, и для них необходима дополнительная диссекция. У шиншилл, морских свинок и луговых собак желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), особенно слепая кишка, нарушает визуализацию яичников. ЖКТ следует удерживать очень осторожно, чтобы избежать послеоперационных спаек, разрыва тонких брыжеечных сосудов и послеоперационного илеуса. Если диагностирована болезнь яичников при здо-

ровой матке, то имеет смысл сделать овариоэктомию вместо ОГЭ.

Методы ОГЭ для грызунов те же, что и для кроликов. Пациента кладут в дорсальное положение и хирургически подготавливают брюшную полость. Делают разрез посредине между пупком и лобком. Матку находят у краниального полюса почки и выделяют пинцетом. Не следует использовать крючок для грызунов. Как и у кроликов, вытаскивают яичник, связанную с ним жировую прослойку и яйцевод, делают тупой разрез через жировую ткань, а затем идентифицируют и дважды лигируют сосуды. У некоторых видов грызунов необходимо лигировать сосуды в жировой ткани широкой связки перед их диссекцией ниже тела матки. Лигируют большие сосуды матки, либо по отдельности пришивают их к телу матки. Лигируют и удаляют матку краниально к шейке матки. Нет нужды зашивать эту область, потому что шейка матки остается нетронутой. Закрывают, как и у кроликов.

ОВАРИОЭКТОМИЯ

У грызунов овариоэктомия является методом лечения болезней яичников или служит профилактикой нежелательной беременности. Техника операции описана в различных источниках (Laber-Laird et al., 1996; Brown and Rosenthal, 1997; Hillyer and Quesenberry, 1997).

Животное укладывают в вентральное положение, удаляют волосы и хирургически подготавливают дорсальную часть брюшной полости с T13 до L6. У мелких грызунов также делают срединный разрез с L2 до L5 или два поперечных разреза с каждой стороны, начиная с L3. После срединного разреза с каждой стороны поднимают кожу, чтобы через мышцы иметь подход в брюшную полость. У крыс и морских свинок делают два поперечных разреза каудально к последнему ребру и латерально и вентрально к окологрызничным мышцам. Под тупым уг-

лом рассекают мышцы с флангов латерально к окологрызничным мышцам и разрезают брюшину. Каждый яичник находится около каудального полюса почек внутри жировой прослойки. Окологрызничный жир можно спутать с жировой тканью вокруг яичника, но последний более подвижен. Идентифицируют яичник и связанный с ним яйцевод и лигируют сосуды яичника. Вначале удаляют окологрызничную жировую ткань, чтобы избежать фрагментации яичника, потому что фрагменты, попавшие в брюшную полость, могут закрепиться и начать функционировать. В одном источнике рекомендуют не только удалить яичник, но и найти и лигировать краниальный конец рога матки (Brown and Rosenthal, 1997). У некоторых грызунов имеются остатки ткани яичника, которые связаны с каждой маточной трубой, поэтому необходимо и удаление краниальной части рога матки с этими тканями. Закрывают брюшную полость шовным материалом 4-0 или меньше, а кожу — подкожными швами или кожными скобками.

Литература

- Brown SA, Rosenthal KL: Self-Assessment Color Review of Small Mammals. Ames: Iowa State University Press, 1997. *A self-assessment book containing detailed information on the medical and surgical care of rabbits, rodents, hedgehogs, and primates.*
- Harkness JE, Wagner JE: The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Media, PA: Williams & Wilkins, 1995. *A comprehensive textbook covering the medical and surgical care of rabbits, guinea pigs, rats, hamsters, gerbils, and mice.*
- Hillyer EV, Quesenberry KE: Ferrets, Rabbits and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1997. *A comprehensive textbook covering the medical and surgical care of rabbits, guinea pigs, chinchillas, rats, hamster, gerbils, and mice.*
- Laber-Laird K, Swindle MM, Flecknell P: Handbook of Rodent and Rabbit Medicine. Oxford, UK: Elsevier Science Ltd., 1996. *A comprehensive textbook covering all aspects of the medical and surgical care of rabbits, guinea pigs, chinchillas, rats, hamsters, gerbils, and mice.*

Трихобезоары и желудочный стаз у кроликов

ДЖЕЙМС В. КАРПЕНТЕР

ВВЕДЕНИЕ

Трихобезоары (волосные комки) представляют собой массы волос, которые часто встречаются в желудках взрослых кроликов. Статистика задержки трихобезоаров в желудках кроликов не известна. Хотя термин «волосной комок» часто используется для описания этого нарушения, но некоторые авторы предпочитают применять термины желудочный стаз или снижение перистальтики желудочно-кишечного тракта, для лучшего определения клинического состояния.

К образованию трихобезоаров приводят несколько факторов, но самым важным для кроликов является рацион с низким содержанием клетчатки. Сопутствующи-

ми факторами являются маленький и относительно жесткий, но хорошо развитый и мускулистый пилорический сфинктер, неспособность к рвоте и привычка проглатывать шерсть во время груминга. Другой клинической чертой желудочно-кишечной системы кроликов является миоэлектрическая инициация перистальтики, которая происходит в дистальной части двенадцатиперстной или тощей кишки, а не в желудке. Эти факторы способствуют скоплению волос в желудке у кроликов. Дополнительным фактором является физиологическое состояние кроликов (беременность, ожирение, подавленность или стресс), которое может способствовать скоплению волос в желудке.

КОРМЛЕНИЕ

Кроликам нужно большое содержание клетчатки в корме (примерно 15–16%) для улучшения кишечной подвижности и минимизации нарушений. Корм с низким содержанием клетчатки способствует подавлению перистальтики, увеличивает время эвакуации корма в слепой кишке, снижает количество потребленного корма и предрасполагает к диарее. Грубые, неперевариваемые частицы стимулируют желудочно-кишечные процессы, включая секрецию, переваривание, абсорбцию, перистальтику и выделение. Нормальная работа перистальтики наблюдается при потреблении корма с большим содержанием клетчатки, которая состоит из крупных частиц, что приводит к образованию решетчатых комков корма, через которые хорошо проходит желудочный сок. Неполное просачивание желудочного сока в комки корма, состоящего из мелких частиц, создаст плотно упакованные комки корма, особенно у кроликов с недостатком воды (Brooks, 1997).

Лучшим рационом для домашних кроликов является высококачественный гранулированный корм с большим содержанием клетчатки (15–16%), содержащий 13–18% сырого белка. Кроликов кормят из расчета 1/4 стакана гранулированного корма на 2,3 кг веса и делят эту порцию на два кормления в день. Некоторые кролики чувствуют себя лучше, если их кормить без ограничений гранулированным кормом, но с добавками сена, тогда они не переседают и у них не развивается ожирение. В гранулированный корм добавляют смесь сухой травы и луговой тимофеевки. Растущим животным можно давать люцерну, но затем ее отменяют, потому что она содержит много белков. В корм можно добавлять немного (не больше чашки) свежей зелени (листьев капусты, горчицы, ботву моркови, петрушку или одуванчиков) и свежие овощи (морковь, капусту, брокколи, зеленый перец, цветную капусту) на 2,3 кг веса ежедневно или несколько раз в неделю. Также кролики должны получать немного (не больше столовой ложки на 2,3 кг веса) свежих фруктов (земляники, других ягод, яблок) ежедневно или несколько раз в неделю.

АНАМНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Наличие трихобезоаров или желудочного стаза чаще всего сопровождается анорексией (продолжительностью 2–7 дней) и олигодипсией (гиподипсией). Объем и количество каловых гранул снижено, в некоторых случаях выделение кала вообще отсутствует. Кролик может быть тревожен или подавлен. В зависимости от продолжительности нарушения и гидратационного статуса может быть потеря веса. В некоторых случаях начинается диарея. В анамнезе могут быть следующие данные: рацион с большим количеством углеводов и незначительное содержание клетчатки, избыточный груминг и проглатывание волос (особенно во время линьки), угнетение и стрессовая обстановка.

При острой пилорической обструкции могут наблюдаться сильная подавленность, сонливость, вздутие области живота, дегидратация, гипотермия (Quesenberry, 1994). Если не прекратить обструкцию и стаз, то результатом продолжительной анорексии и метаболических нарушений может быть гибель. Часто при этих нарушениях начинается липидоз печени.

ДИАГНОСТИКА

Хотя диагноз наличия трихобезоаров и желудочного стаза часто ставят на основании анамнеза, клинических симптомов, общего осмотра и абдоминальных рентгеновских снимков, в некоторых случаях точного диагноза достичь очень трудно. Для оценки общего состояния кролика нужен полный гематологический и биохимический анализ, что поможет исключить другие причины неспецифических клинических симптомов.

Прижизненный диагноз часто подтверждается пальпацией. Желудок пальпируют в краниальной части брюшной полости как большую мягкую массу, хотя в некоторых случаях он будет плотным. Однако размер содержащихся масс вовсе не коррелируется с клиническими симптомами, потому что в пилорусе даже маленький трихобезоар может иметь большое значение. В желудочно-кишечном тракте можно также пальпировать образовавшиеся газы, что будет подтверждать диагноз желудочно-кишечного стаза.

На рентгеновских снимках растяжение желудка кормом и смещение кишечника предполагают трихобезоар в желудке (рис. 1 и 2), хотя замедленное опорожнение желудка вследствие других причин приводит к такой же рентгенографической картине. В некоторых случаях трихобезоары могут быть похожи на комки корма, поэтому невозможно ставить диагноз на основании дифференцирования трихобезоаров от нормального содержимого желудка (Gillette et al., 1983). Могут быть видны наполненные газом петли кишечника или желудок. Газ в желудочно-кишечном тракте в основном вызван бактериальной ферментацией, которая начинается при гипомобильности и стазе. Контрастные рентгеновские снимки с барием (10–14 мг/кг п/о) помогут в диагностике, но чаще они не имеют диагностического значения (рис. 3).

Часто точный диагноз трихобезоаров и желудочного стаза делают только при диагностической лапаротомии (рис. 4).

ЛЕЧЕНИЕ

Большинство случаев наличия трихобезоаров и желудочного стаза у кроликов хорошо поддаются медикаментозному лечению, которое состоит из парентеральной гидратации, принудительного кормления, регидратации содержимого желудка и стимуляции подвижности.



Рис. 1. Латеральный рентгеновский снимок брюшной полости кролика с трихобезоаром и желудочным стазом. Обратите внимание на растянутые газами желудок и кишечник



Рис. 2. Вентродорсальный рентгеновский снимок брюшной полости кролика с трихобезоаром и желудочным стазом. Обратите внимание на трубчатое растяжение желудка. (Gentz EJ, Harrenstein LA, Carpenter JW: *Dealing with gastrointestinal, genitourinary and musculoskeletal problems in rabbits*. Vet Med (April):365–372, 1995)

ти желудка путем введения кормов с большим содержанием клетчатки и назначения метоклопрамида и цизаприда (таблица 1). Подкожное введение изотонических растворов (лактатного раствора Рингера) поддерживает гидратационный статус животного. Хотя ежедневные потребности кроликов в жидкости составляют 100–120 мл/кг, назначения 50–60 мл/кг раствора для кроликов в легкой и средней степени дегидратации будет достаточно, если одновременно проводить и пероральное введение растворов. В редких случаях требуется установка внутривенного катетера в латеральную подкожную вену грудной конечности или внутрикостных катетеров в



Рис. 3. Вентродорсальный рентгеновский снимок брюшной полости кролика с рис. 2 после введения бария. Контрастное вещество обрисовало массу в просвете желудка. (Gentz EJ, Harrenstein LA, Carpenter JW: *Dealing with gastrointestinal, genitourinary and musculoskeletal problems in rabbits*. Vet Med (April):365–372, 1995)

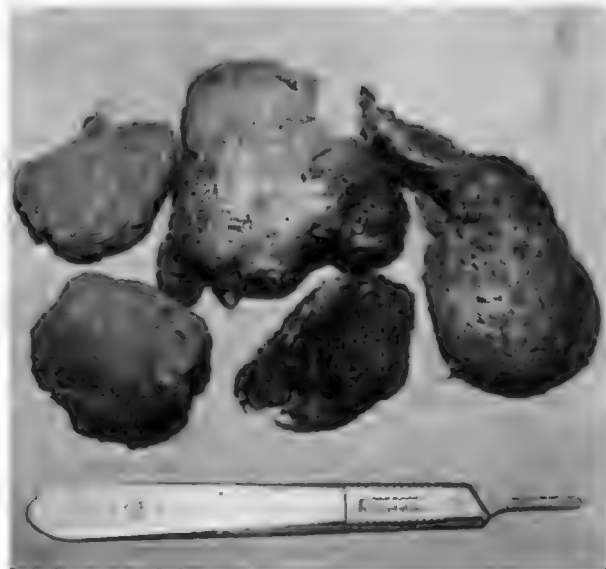


Рис. 4. Трихобезоары, удаленные из желудка кролика с рис. 2 и 3, общим весом 107 г. Чаще всего образование трихобезоаров и желудочный стаз вызывает корм с низким содержанием клетчатки. (Gentz EJ, Harrenstein LA, Carpenter JW: *Dealing with gastrointestinal, genitourinary and musculoskeletal problems in rabbits*. Vet Med (April):365–372, 1995)

проксимальную часть бедренной или берцовой кости для дополнительной инфузионной терапии.

Инфузионная терапия и пероральное введение жидкости может облегчить прохождение шара по желудочно-кишечному тракту. Это сопровождается принудительным кормлением смесью гранул люцерны с овощами или фруктовыми готовыми смесями для детей, разведенными водой или электролитными растворами (Педиалит, *Ross, Columbus, OH*). Некоторые ветеринарные врачи назначают жидкий корм или сок. Кроликам с анорексией зондовое кормление назначают в объеме примерно 10–15 мл/кг (либо столько, сколько он может съесть) каждые 8–12 часов. Животному всегда нужно давать свежую зелень (петрушку, латук, ботву моркови и капусту), овощи, небольшое количество фруктов, сено (тимофеевку, клевер или люцерну), гранулированный корм и свежую воду. Также назначают добавки витаминов (особенно витамина В).

При образовании трихобезоаров эмпирически назначают протеолитические ферменты — бромелайн (есть в ананасовом соке), папайн (есть в соке папайи) или Биоказ-V порошок (*Fort Dodge Laboratories, Fort Dodge IA*). Хотя эти ферменты и не растворяют сами волосы, но они разрушают сами комки, растворяя белковую матрицу, которая их связывает, и помогают регидратировать массу. Назначение ферментов может иметь смысл хотя бы как часть регидратационной стратегии. Но протеолитические ферменты редко используются для освобождения от трихобезоаров.

Трудно точно оценить значение лечения антибиотиками широкого спектра действия и пероральным введением слабительных средств для кошек (Лаксатон, *Evsco*,

Buena, NJ), препаратами для растворения трихобезоаров у кошек, применением диоксида натрия сульфисукцината, умеренной физической нагрузкой и анальгетиками (в случае дискомфорта в брюшной полости). Вычесывание волос может предотвратить проблему. Дополнительное тепло требуется в случае гипотермии.

В редких случаях масса в желудке кролика бывает настолько плотной, что медикаментозное лечение не помогает и требуется хирургическое вмешательство (*Jenkins, 1997a*). Из желудка следует удалить весь корм, чтобы исключить любую обструкцию. Там могут находиться и более разрозненные волосы, которые могут попасть в отверстие пилоруса. Прогноз сильно отягощает проведение гастротомии, особенно на последних стадиях желудочного стаза. Обычной причиной гибели является печеночный липидоз, сильно осложняющий это заболевание (*Jenkins, 1997a*).

Терапевтические стратегии медикаментозного лечения и дополнительные мероприятия по удалению трихобезоаров и желудочного стаза приведены в таблице 1.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика трихобезоаров и желудочного стаза у кроликов заключается в кормлении высококачественным кормом с большим содержанием клетчатки, потому что она стимулирует желудочно-кишечную подвижность и уменьшает аккумуляцию волос. Резонными рекомендациями по профилактике будут избегание стрессов, ожирения и угнетения путем разнообразия окружающей кроликов обстановки. Некоторые врачи советуют профилактическое применение соков с протеолитическими ферментами, таких как соки ананаса и папайи.

Таблица 1. Медикаментозная терапия при наличии трихобезоаров и лечение желудочного стаза

Лечение	Комментарии
Инфузионная терапия	Необходима регидратация Можно назначать п/о, п/к или в/в Поддерживать скорость инфузии примерно 100–120 мл/кг в день Поддерживающее питание Необходимо для кроликов с анорексией для профилактики липидоза печени Принудительное кормление – 10–15 мл/кг (или сколько съест) каждые 8–12 часов (см. текст) Давать свежую зелень (петрушку, латук, ботву моркови и капусту), овощи, небольшое количество фруктов, сено (тимофеевку, клевер или люцерну), гранулированный корм и свежую воду без ограничений
Стимуляция моторики желудка	Скармливать корм с большим содержанием клетчатки Метоклопрамид (Реглан, <i>AH Robins, Richmond, VA</i>) в дозе 0,5 мг/кг п/о, п/к каждые 8 часов) или цизаприд (Пропульсид (<i>Janssen, Titusville, NJ</i>) в дозе 0,5 мг/кг п/о каждые 8–12 часов в течение 3–5 дней) Противопоказаны при желудочно-кишечной обструкции или других симптомах «острого живота»
Добавки ферментов	Реакция на лечение спорная Свежий ананасовый сок (содержит протеолитический фермент бромелайн) 1 мл/0,5 кг веса п/о каждые 12 часов до ремиссии 10 мл п/о каждые 24 часа в течение 3–5 дней каждые 2–3 месяца для профилактики скопления трихобезоаров (спорная эффективность) Ферменты папайи (папайн) Биоказ-V порошок (<i>Fort Dodge Laboratories, Fort Dodge IA</i>)
Дополнительное лечение	Антибиотики широкого спектра действия Использовать по показаниям (с профилактической целью для ослабленных животных или при сопутствующих инфекциях), основными препаратами являются триметоприм-сульфа и энрофлоксацин, назначать парентерально до появления фекалий Груминг Расчесывание шерстного покрова Слабительные (для кошек – Лаксатон, <i>Evsco, Buena, NJ</i>) в дозе 1–2 мл п/о каждые 24 часа в течение 3–5 дней Реакция на лечение спорная Физическая нагрузка Анальгетики (при болях в области живота) Флуниксин меглюмин (Банамин – <i>Schering, Kenilworth, NJ</i>) в дозе 1 мг/кг п/к, в/м каждые 12 часов Дополнительное тепло Может потребоваться в случае гипотермии

Владельцы должны часто расчесывать кроликов, чтобы удалить выпавшие волосы. Вычесывание шерсти может предотвратить, но не исключить образование трихобезоаров, как у длинношерстных, так и у короткошерстных кроликов. Кроме того, не следует допускать кроликов к полотенцам и салфеткам, которые также могут быть ими съедены.

Литература

- Brooks D: Nutrition and gastrointestinal physiology. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997, pp 169-175.
- Carpenter JW, Mashima TY, Gentz EJ: Caring for rabbits: An overview and formulary. *Vet Med* (April): 340-364, 1995.
- Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: *Exotic Animal Formulary*. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996, pp 209-229.
- Cheeke PR: Nutrition and nutritional diseases. In: Manning PJ, Ringler DH, Newcomer CE, eds: *The Biology of the Laboratory Rabbit*, 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1994, pp 321-333.
- Cheeke PR: Rabbits. In: Pond WG, Church DC, Pond KR, eds: *Basic Animal Nutrition and Feeding*. New York: John Wiley & Sons, 1995, pp 451-459.
- Gentz EJ, Harrenstien LA, Carpenter JW: Dealing with gastrointestinal, genitourinary, and musculoskeletal problems in rabbits. *Vet Med* (April): 365-372, 1995.
- Gillett NA, Brooks DA, Tillman PC: Medical and surgical management of gastric obstruction from a hairball in the rabbit. *J Am Vet Med Assoc* 183:1176, 1983.
- Harkness JE, Wagner JE: *The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, pp 305-306.
- Jenkins JR: Gastrointestinal diseases. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997a, pp 176-188.
- Jenkins JR: Soft tissue surgery and dental procedures. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1997b, pp 227-239.
- Quesenberry KE: Rabbits. In: Birchard SJ, Sherding RG, eds: *Saunders Manual of Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1994, pp 1345-1362.

Заболевания сердца у хорьков

Хейди Л. ХОФЕР

Заболевания сердца часто встречаются у домашних хорьков (*Mustela putorius furo*) в среднем и в старом возрасте. Средняя продолжительность жизни здоровых хорьков составляет 6–8 лет. Первые симптомы поражения сердца наблюдаются в 3–4 года, и с увеличением возраста заболеваемость растет. В основном у хорьков возникают приобретенные заболевания сердца. Самым распространенным заболеванием является дилатационная кардиомиопатия, но также встречаются гипертрофическая кардиомиопатия, поражение клапанного аппарата и дирофиляриоз. Пока нет сообщений о врожденных пороках сердца у хорьков. Клинические симптомы различны, течение заболевания может быть бессимптомным или может развиваться сердечная недостаточность. У старых хорьков обычно развивается одновременно несколько заболеваний, например, кардиомиопатия, инсулинома и гиперпаратиреоз.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Хорьков часто привозят к ветеринарному врачу с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН). Симптомы те же, что и у кошек и собак: слабость, сонливость, снижение аппетита или анорексия и тахипноэ. Может присутствовать увеличение брюшной полости вследствие асцита. У некоторых хорьков движение тазовых конечностей становится затрудненным. Это может быть результатом общей слабости, плохого сердечного выброса или давления увеличенной брюшной полости. Кашель и рвота встречаются редко. У некоторых хорьков течение заболевания бессимптомно, а поражение сердца находят при

обследовании по поводу другой болезни или при обычном осмотре.

ОБЩИЙ ОСМОТР

У заболевших хорьков может быть выраженная слабость, что затрудняет их содержание в домашних условиях, однако они могут быть и достаточно активны. При общем осмотре хорьков с ЗСН выявляют снижение скорости наполнения капилляров, слабый пульс и гипотермию (температура тела ниже 38°C). Степень тахипноэ варьирует от легкой до тяжелой с брюшным типом дыхания и дыханием открытой пастью. При пальпации брюшной полости могут быть выявлены асцит, органомегалия вследствие застойных процессов (гепатомегалия, спленомегалия). При аускультации грудной клетки часто выявляют пансистолические шумы с точкой максимальной интенсивности (ТМИ) вдоль левой границы грудины. У хорьков длинное тело с удлинённой грудной клеткой. ТМИ митрального клапана лежит более каудально в грудной клетке, чем можно было ожидать в случае аускультации собаки или кошки. Шумы могут быть фокальными, поэтому они лучше всего прослушиваются вдоль грудины с левой стороны каудальной части грудной клетки. Правосторонние шумы встречаются редко. В некоторых случаях шумы не прослушиваются. Может присутствовать плевральный выпот, который заглушает сердечные шумы. При аускультации могут быть слышны хрипы в некоторых долях легких или по всему полю легких. У здоровых хорьков присутствует респираторная синусовая аритмия, которая временами усиливается.

У хорьков с заболеваниями сердца слышны и другие виды аритмий или ритм галопа.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

При подозрении на заболевание сердца нужно выполнить ряд диагностических исследований. Для оценки состояния сердца проводят рентгенографическое исследование грудной и брюшной полости, УЗИ сердца и тест на скрытую инвазию филариями в эндемичных областях. При сердечной аритмии нужно провести электрокардиографию. У хорьков часто выявляют сопутствующие заболевания, особенно такие как инсулинома, заболевание надпочечников или лимфосаркома, поэтому в любом случае нужны клинический и биохимический анализы крови. При необходимости проводят дополнительные исследования, например, определяют концентрацию инсулина в плазме и сыворотке. Для любого животного со слабостью и коллапсом следует определить уровень глюкозы в крови.

Рентгенографическое исследование

Необходимо рентгенографическое исследование грудной и брюшной полости. Вначале обычно выполняют обзорный рентгеновский снимок всего тела, чтобы оценить обе полости тела. Снимки грудной полости необходимы для подробного изучения патологии. У хорьков длинная, суженная и податливая грудная клетка, трахея и бронхи относительно большого диаметра. Верхушка здорового сердца лежит на 10 см краниальнее диафрагмы, и ее легко найти на боковом снимке грудной клетки (рис. 1). Также в снимок нужно включить и средостение, чтобы исключить присутствие медиастенальных образований. У больных хорьков часто увеличенное, округлое сердце с подъемом трахеи (рис. 2). Для оценки размера сердца у хорьков еще не разработан единый принцип, поэтому измеряют расстояние от верхушки сердца до диафрагмы. У здоровых хорьков дыхательные движения не могут сильно влиять на это расстояние.

У некоторых хорьков присутствует плевральный выпот, в отдельных случаях настолько выраженный, что сердце невозможно визуализировать. Дифференциальный диагноз выпота сильной степени выраженности должен включать незамеченные новообразования в средостении и у основания сердца. У хорьков относительно часто встречается лимфома. Во многих случаях ЗСН может быть визуализирован отек легких различной степени выраженности. Вследствие пассивного застоя печень и селезенка также будут увеличены. Может присутствовать асцит — от легкой степени до значительно выраженной.

Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) дает важную информацию о нарушениях проводимости и аритмиях. Для большинства хорьков трудно провести ЭКГ, потому что они сразу избавляются от датчиков и не переносят спирта. Для снижения стресса и облегчения процедуры рекомендуется использовать мягкие электроды и специальный гель, либо следует сплющить обычные металлические зубцы ЭКГ-зажимов. Для седативного эффекта можно применять изофлюран, но точную ЭКГ можно получить только без седативных препаратов. Практичной альтернативой является удержание хорька «за загривок» и отвлечение

его кормом со шприца НутриКал (*Evsco Pharmaceuticals, Buena, NJ*) в момент прикрепления электродов и зажимов и записи ЭКГ. Скорость сердечных сокращений у здоровых хорьков в норме составляет 180–250 ударов в минуту. При отведении II от конечностей у хорьков очень высокие R-зубцы, как у собак (рис. 3). Амплитуда R-зубцов в норме варьирует от 1,4 до 3,0 мВ. R-зубцы будут невысокими, как у кошек. У здоровых хорьков часто наблюдается подъем ST-сегментов. Значения электрической оси варьируются от +67° до +97°. В одном исследовании у 20 взрослых хорьков с экспериментальной правосторонней желудочковой гипертрофией отклонения правой оси не наблюдалось (*Smith and Bishop, 1985*).

У хорьков с заболеванием сердца могут быть отмечены синусовый ритм и синусовая тахикардия, преждевременные предсердные и желудочковые комплексы, и часто встречается атриовентрикулярная блокада второй и третьей степени. Самым распространенным нарушением, которое зафиксировано у хорьков на КардиоПэт (*Little Falls, NJ*), была атриовентрикулярная блокада второй степени. Генезис нарушения проводимости не известен, но оно может свидетельствовать о кардиомиопатии или интеркуррентной дегенерации проводящей системы.

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиография является важной частью диагностики сердечных заболеваний у хорьков. Двухмерное УЗИ дает информацию о размере, форме и функции сердечных камер. Также оно позволяет определить присутствие новообразований в грудной полости. Легко увидеть плевральный или перикардиальный выпот. Эхокардиография в М-режиме показывает систолическую функцию и позволяет измерить толщину камер и стенок. Допплеровская цветная визуализация позволяет увидеть направление потока крови. Применение доплеровской визуализации пульсирующими или непрерывными волнами позволяет определить скорость кровотока и выявить регургитацию через клапаны. Автор использует как стандарт эхокардиографические значения хорьков, полученные в Animal Medical Center (таблица 1).

ЛЕЧЕНИЕ

В основном при лечении заболеваний сердца у хорьков используют те же терапевтические принципы, как и для собак и кошек. Не было проведено фармакокинетических исследований действия сердечно-сосудистых препаратов на хорьков, но эффективны препараты в дозировках для кошек, взятых по нижнему пределу.

Фуросемид (Лазикс, *Hoechst Marion Roussel*) в дозе 2–3 мг/кг в/м или в/в каждые 8–12 часов назначают в начале при молниеносной форме ЗСН у хорьков, а для продолжительного поддерживающего лечения фуросемид назначают в дозе 1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов. Хорьки относительно хорошо переносят высокие дозы фуросемида. Этот препарат также выпускают в виде эликсира (10 мг/мл).

2%-ная нитроглицериновая мазь (Нитрол, *Adria, Columbus, OH*) является венозным дилататором, который уменьшает преднагрузку сердца. Ее используют в первые сутки лечения сердечной недостаточности, для чего полосу мази в 3 мм наносят на внутреннюю поверхность ушной раковины каждые 12 часов. Эналаприл (Энакард,

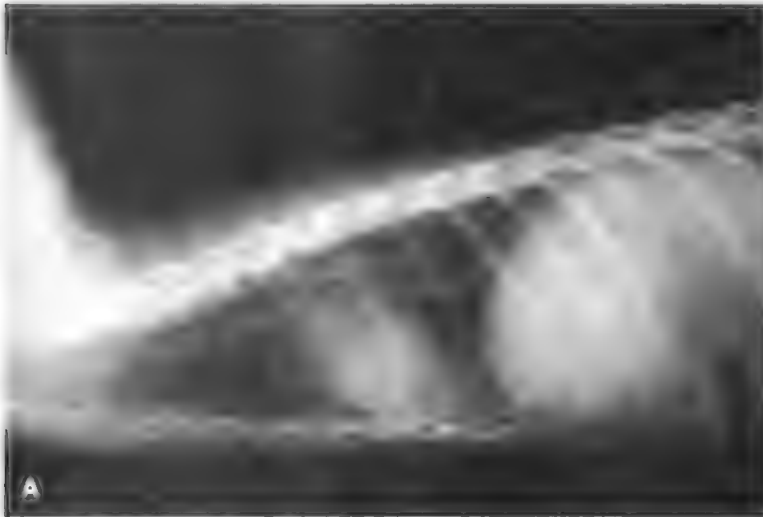


Рис. 1. Рентгеновский снимок грудной клетки здорового хорька.
А. Латеральный. В. Вентродорсальный

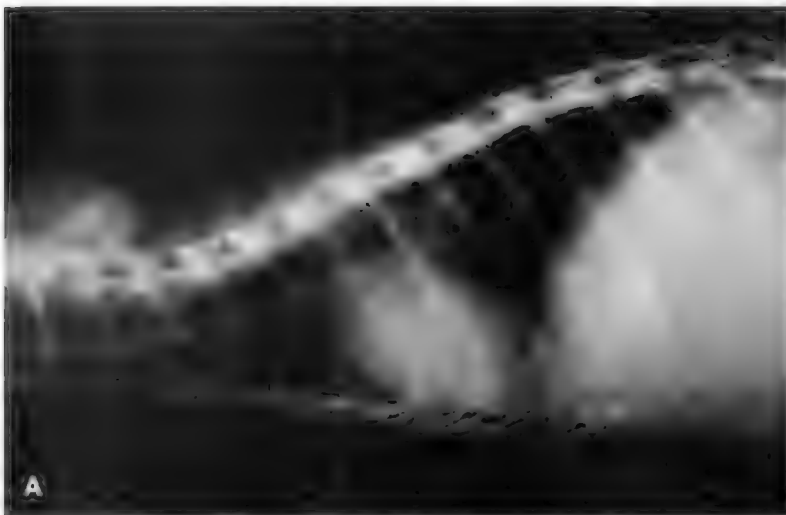


Рис. 2. А и В. Торакальные рентгеновские снимки хорька с дилатационной кардиомиопатией. На латеральном снимке (А) видно усиление контакта сердца с грудиной и изменение угла трахеи на уровне ворот. Просматривается общее увеличение тени сердца, верхушка сердца контактирует с диафрагмой на обеих проекциях

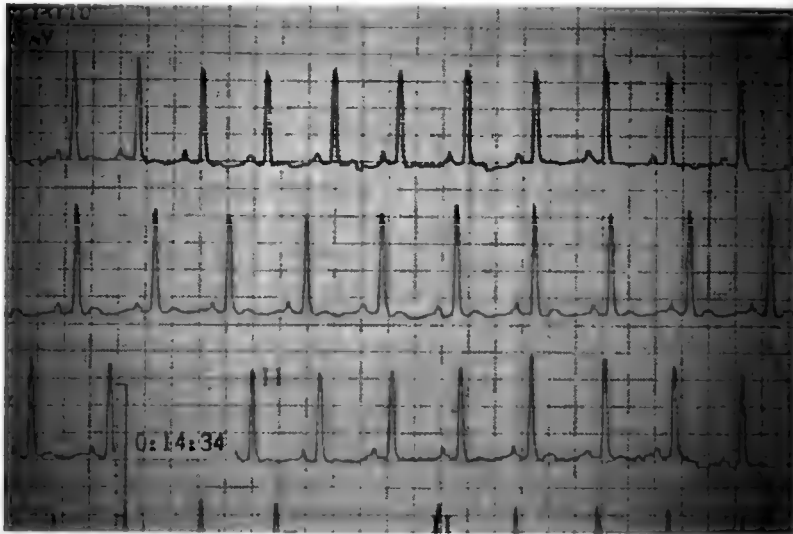


Рис. 3. ЭКГ (отведение II) у здорового хорька. Обратите внимание на высокие R-зубцы

Merck AgVet, Rahway, NJ) и каптоприл (Капотен, *Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ*) являются ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ). Эналаприл назначают вначале в дозе 0,5 мг/кг п/о каждые 48 часов, а затем при хорошей переносимости увеличивают до 1 раза в сутки. Для хорьков каптоприл (в дозе 1/8 таблетки по 12,5 мг каждые 48 часов) можно назначать на период, пока не будет найден в продаже эналаприл для ветеринарного применения. Хорьки очень чувствительны к этим вазодилаторам, а при гипотензии может развиваться выраженное угнетение. Анорекция также является возможным побочным эффектом эналаприла и каптоприла. При использовании ингибиторов АКФ нужно следить за функцией почек (содержанием азота мочевины крови и креатинина). Перед началом лечения нужно оценить биохимический профиль сыворотки, а затем повторить анализ через 1–2 недели лечения. Правила лечения азотемии при применении эналаприла указаны в инструкции к препарату. Эналаприл выпускают только в таблетированной форме, следовательно, для хорьков нужно приготовить суспензию. Автор растворял таблетки в дистиллированной воде с небольшим количеством метилцеллюлозного суспензирующего вещества (*OraPlus, Paddock Laboratories, Minneapolis, MN*) и вишневым сиропом для улучшения вкуса. В специализированных аптеках производят очень удобные в применении суспензии для животных (*Island Pharmaceutical Services, Woodruff, WI*).

Дигоксин является положительным инотропным препаратом, который стимулирует миокард и подавляет атриовентрикулярный узел во время наджелудочковой та-

хикардии. Его выпускают в виде детского эликсира (Ланоксин, *Glaxo Wellcome*). Рекомендуемая начальная доза препарата для хорьков с дилатационной кардиомиопатией составляет 0,01 мг/кг каждые 24 часа. При необходимости применение дигоксина увеличивают до 2 раз в день. Нужно следить за токсичностью дигоксина, хотя она редко проявляется клинически. Можно использовать методы мониторинга за кошками и собаками.

Для животных с диспноэ, возникшим вследствие плеврального выпота, проводят торакоцентез. Образцы жидкости берут на цитологический анализ, поскольку лимфосаркома средостения является важным пунктом дифференциального диагноза плеврального выпота. После торакоцентеза и терапии диуретическими препаратами проводят повторное рентгенографическое исследование грудной клетки. Хорькам с сердечной недостаточностью показана оксигенотерапия. Нужно следить и контролировать гипотермию. У хорьков относительно большая площадь поверхности тела, поэтому они быстро теряют тепло в холодной кислородной камере.

Дилатационная кардиомиопатия

Дилатационная (застойная) кардиомиопатия является самым распространенным заболеванием сердца у хорьков. Этиология ее не известна. Во время постановки диагноза большинству хорьков больше трех лет. По своему опыту автор может заключить, что у большинства хорьков с симптомами сердечной недостаточности была дилатационная кардиомиопатия. На рентгеновских снимках видны кардиомегалия, отек легких и плевральный выпот различной степени выраженности. Может быть асцит. Но поставить диагноз на основании одних рентгенограмм невозможно. Эхокардиография обычно показывает увеличение левого предсердия и дилатацию правого желудочка, как и у кошек с аналогичным заболеванием. Сократимость понижена, а в прогрессирующих случаях может быть очень низкой, что приводит к снижению фракции укорочения (см. таблицу 1). Распространена митральная регургитация, а иногда при доплеровской ультрасонографии видна регургитация через трехстворчатый клапан.

Терапевтический протокол такой же, как для кошек: фуросемид, эналаприл и дигоксин (см. выше). Владелец

Таблица 1. Средние эхокардиографические значения 34 здоровых взрослых хорьков

Параметр	Среднее значение
Левый желудочек, конец диастолы	11,0 мм
Левый желудочек, конец систолы	6,4 мм
Передняя или свободная стенка левого желудочка	3,3 мм
Фракция укорочения	42%
Конечная точка отделения перегородки	Отсутствует

Stamoulis ME, Miller MS, Hillyer EV: Cardiovascular diseases. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, eds. *Ferrets, Rabbits and Rodents. Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

цев хорьков нужно проинструктировать, чтобы они использовали только готовый корм для хорьков или в крайнем случае готовый корм для котят (The Iams Co., Dayton, OH; Science Diet, Hill's Pet Nutrition, Topeka, KS) и избегали пищи домашнего приготовления, в которой много соли. Таурин оказался неэффективным для хорьков, но его можно добавлять, если хорьку дают рацион, приготовленный в домашних условиях.

Долгосрочный прогноз для хорьков с дилатационной кардиомиопатией будет осторожным. При ранней диагностике и правильном лечении большинство этих хорьков могут прожить еще много месяцев относительно нормальной жизнью.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМ) не так часто диагностируется у хорьков, как дилатационная форма этого заболевания сердца. Клинические симптомы неопределенные, заболевание может протекать бессимптомно, у животных может наблюдаться угнетение различной степени выраженности. Возможна внезапная гибель. У хорьков не было отмечено острой тромбоэмболии. На рентгеновских снимках грудной клетки видно увеличенное сердце. Аускультация сердца может выявить аритмию или шумы. Тахикардия не является основной клинической чертой. У некоторых хорьков не обнаруживают патологий ни при аускультации, ни при рентгенографическом исследовании. Автор знает три случая субклинической кардиомиопатии, которая была обнаружена через сутки после полостной операции. У хорьков развилась тахикардия, слабость, а потом наступила остановка сердца.

Диагноз ставят по результатам эхокардиографии. У хорьков не известна этиология гипертрофической кардиомиопатии или гипертрофии левого желудочка. Это заболевание не связано с гипертиреозом.

Лечение хорьков с ГКМ такое же, как лечение кошек. Для лечения ГКМ используют фуросемид и эналаприл. Если хорьки представлены с сердечной недостаточностью в первые сутки, на внутреннюю поверхность ушной раковины им наносят 2%-ную нитроглицериновую мазь. Для снижения частоты сердечных сокращений и улучшения диастолической функции используют бета-адренергические блокаторы (атенолол в дозе 6,25 мг п/о каждые 24 часа) или блокаторы кальциевых каналов, например дилтиазем (Кардизем, Hoechst Marion Roussel) в дозе 1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов.

Поражение клапанов

У хорьков иногда встречается поражение сердечных клапанов, которое диагностируют при помощи двухмерной доплеровской визуализации. При этом часто находят регургитацию через митральный клапан (с регургитацией через трехстворчатый клапан или без нее). У некоторых хорьков наблюдается различная степень недостаточности аортальных клапанов, но значение ее не ясно. У заболевших хорьков часто слышны шумы вдоль левого края грудины. При лечении ЗСН вначале назначают фуросемид и эналаприл. Позднее добавляют дигоксин, если нарушена систолическая функция. Прогноз зависит от выраженности заболевания сердца на момент диагностики.

Дирофиляриоз

В эндемичных областях хорьки могут заболеть дирофиляриозом. Инвазия *Dirofilaria immitis* может привести к тяжелому поражению сердца. Из-за малого размера сердца и артерий даже небольшая инвазия (одним или двумя гельминтами) может иметь самые серьезные последствия. Клинические симптомы – диспноэ, угнетение и асциты. Возможна внезапная гибель. При аускультации сердечные шумы будут приглушенными, а на рентгеновских снимках видны кардиомегалия, плевральный выпот и асцит. В клинической картине нет патогномонических признаков, в эндемичных областях дирофиляриоз следует подозревать у любого хорька с заболеванием органов грудной полости. Другими заболеваниями при дифференциальном диагнозе являются кардиомиопатия и лимфосаркома.

Диагностика

В крови хорьков с естественной инвазией не будет микрофилярий. Следует применять тест на антигены ELISA. Для идентификации даже малой инвазии хорьков с успехом можно пользоваться специальным набором ELISA (Snap heartworm antigen test kit, Idexx Laboratories, Westbrook, ME). При УЗИ можно увидеть нематод внутри правого желудочка, полую вену или легочной артерии, но это ненадежное исследование на филарии.

Лечение

Вылечить дирофиляриоз у хорьков можно, но для носителей прогноз будет осторожным. Успешное лечение зависит от ранней диагностики и продолжительной антикоагулянтной терапии после филарицидного лечения. Один ветеринарный врач (Dr. Deborah Kemmerer, личная беседа) вылечила более 70% из 30 хорьков с дирофиляриозом. Ее протокол лечения заключается в установке катетера (№ 24 G) в подкожную вену грудной конечности. Вводят тиацетарсемид (Карпарсолат, Rhone Merieux, Athens, GA) в дозе 2,2 мг/кг в/в каждые 12 часов в течение 2 дней. Сразу же п/о назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг каждые 24 часа. Его применение продолжают 4 месяца, либо пока не получают отрицательных результатов теста на скрытую инвазию филариями. Через 3 месяца после лечения проводят тест ELISA; если результаты положительные, то лечение повторяют в течение еще 4 месяцев. У здоровых хорьков через 4 месяца результаты должны быть отрицательными. Многообещающим оказалось лечение меларсомина гидрохлоридом (Иммитицид, Rhone Merieux, Athens, GA). Протокол такой же, как и для собак, но внутримышечные инъекции выполняют в бедренные мышцы вместо часто атрофированных поясничных мышц. Для профилактики тромбоэмболии назначают преднизолон, как описано выше.

Профилактика

Для профилактики созревания третьей стадии личинок ежемесячно назначают ивермектин (в дозе 0,02 мг/кг п/о). Раз в месяц перорально дают 1/4 часть от маленькой таблетки (по 68 мкг) ивермектина (Heartgard-30, Merck AgVet, Rahway, NJ). Оставшуюся часть таблетки, если она уже взята из упаковки и разделена, использовать нельзя. Легче дозировать пероральную суспензию. После разведения пропиленгликолем можно использо-

вать 1%-ный раствор для крупного рогатого скота (Ивомек, *Merck AgVet, Rahway, NJ*): 0,3 мл 1%-ного инъекционного раствора Ивомека смешивают с 30 мл пропиленгликоля для получения концентрации 0,1 мг/мл. Хорьку дают п/о по 0,2 мл/кг раствора 1 раз в месяц. Препарат будет эффективным до истечения срока годности, если хранить его в темном месте и закрытом пузырьке.

Литература

- Bone L, Battles AH, Goldfarb RD, et al: Electrocardiographic values from clinically normal, anesthetized ferrets (*Mustela putorius furo*). *Am J Vet Res* 49:1884, 1988. A detailed study of ECG parameters.
- Fox JG: Normal clinical and biologic parameters. In: Fox JG, ed: *Biology and Diseases of the Ferret*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1988, pp 159-173. A basic overview of the normal ferret.
- Lipman N, Fox JG: Clinical, functional, and pathologic changes associated with a case of dilatative cardiomyopathy in a ferret. *Lab Anim Sci* 37:210, 1987. Reviews one case of cardiomyopathy in detail, including histopathology.
- Parrot TY, Greiner EC, Parrott JD: *Dirofilaria immitis* infection in three ferrets. *J Am Vet Med Assoc* 184:582, 1984. An early report of naturally occurring heartworm disease in the ferret.
- Smith SH, Bishop SP: The electrocardiogram of normal ferrets and ferrets with right ventricular hypertrophy. *Lab Anim Sci* 35:268, 1985. Experimentally induced cardiac disease and its effects on the ECG.
- Stamoulis ME, Miller MS, Hillier EV: Cardiovascular diseases. In: Hillier EV, Quesenberry KE, eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 63-76. A practical overview of cardiac diseases with echocardiogram photographs.

Неоплазия у хорьков

НАТАЛИ АНТИНОФ

Растет популярность хорьков как домашних животных, вместе с ней растут и наши знания о неопластических заболеваниях этих животных. Хорьки предрасположены к развитию одиночных и множественных новообразований, часто параллельных друг другу в течение всей жизни. Это может быть обусловлено генетикой, рационом питания или окружающей обстановкой, возрастом или комбинацией всех этих факторов. В данной статье описаны клинические симптомы, диагностические тесты и методы лечения самых распространенных новообразований у хорьков.

НЕОПЛАЗИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Эндокринные новообразования являются самой распространенной группой опухолей у хорьков. У большинства хорьков в среднем и старом возрасте обнаруживают одну или несколько подобных опухолей. Часто эндокринные новообразования присутствуют параллельно, причем одно из них может быть случайно выявлено во время хирургического удаления другого. В таких случаях показано лечение всех опухолей, поскольку одна эндокринопатия может скрывать клинические симптомы другой путем негативной обратной связи.

Инсулинома

Хотя инсулиномы чаще всего находят у хорьков в возрасте 3–5 лет, они были отмечены и у молодых животных младше 2 лет. Это инсулинсекретирующие бета-клеточные опухоли поджелудочной железы, а их клинические симптомы обусловлены гипогликемией. У хорьков с инсулиномами часто наблюдаются угнетение, слабость, парез тазовых конечностей, птоз, фиксированный взгляд, бруксизм и коллапс. Реже встречаются анорексия, тремор и судороги. Некоторые хорьки трут пасть лапой, что может быть связано с тошнотой. Это трение мо-

жет быть настолько ожесточенным, что владелец начинает думать, что животное проглотило инородный предмет. У большинства хорьков эпизоды гипогликемии имеют циклический характер и усиливаются во время физической нагрузки, длительного голодания или поедания корма, особенно лакомств с высоким содержанием углеводов. Выраженность симптомов изменяется по мере развития и усиления гипогликемии. У большинства хорьков заболевание носит бессимптомный характер; инсулиному обнаруживают во время диагностической операции по другим причинам или по результатам биохимических анализов крови.

Диагностика инсулиномы основана на клинических симптомах и зафиксированной гипогликемии. Уровень глюкозы в крови следует измерять сразу после взятия крови при помощи глюкометра, чтобы избежать искусственного занижения значений во время обрабатывания пробы крови. Уровень глюкозы в крови меньше 60 мг/дл (3,3 ммоль/л) позволяет с высокой долей вероятности предположить инсулиному. При гипогликемии рекомендуют определять уровень инсулина в крови. Гиперинсулинемия больше 250 пмоль/л (35 уИУ/мл) вместе с гипогликемией подтверждает диагноз инсулиномы. Вследствие циклической секреции инсулина для установления эпизодов гипогликемии хорька не следует кормить в течение 3–6 часов.

Результаты общего и биохимического анализов крови у заболевших хорьков обычно оказываются в норме, хотя у некоторых может присутствовать лейкоцитоз с нейтрофилией и моноцитозом. Может наблюдаться повышение уровня аланинаминотрансферазы и щелочной фосфатазы. При пальпации или при рентгенологическом исследовании может быть диагностирована спленомегалия или гепатомегалия, но это неспецифические показатели инсулиномы. При УЗИ могут быть обнаружены большие

новообразования в области поджелудочной железы. С гистологической точки зрения эти образования могут быть карциномами, аденомами или гиперплазией островковых клеток. Часто встречаются локальное рецидивирование и метастазирование, при котором поражаются региональные лимфатические узлы и печень.

Лечение направлено на поддержание эугликемии и контролирование клинических симптомов. По мере прогрессирования болезни необходимо часто изменять терапию. Инсулиномы можно лечить и медикаментозным, и хирургическим путем, но чаще применяют комбинированное лечение. Инсулиномы у хорьков настоятельно рекомендуют лечить хирургическим путем. Хотя продолжительность жизни после лечения и не оценивали как независимый параметр, но в одном исследовании отмечалось, что после одного медикаментозного лечения она составила 6–8,9 месяцев, а хорьки после хирургического и комбинированного лечения (медикаментозного и хирургического) прожили в среднем 17 месяцев. В последнем случае у некоторых животных в этот период развития заболевания установлено не было (*Caplan et al., 1996*).

Перед операцией хорьков не следует кормить в течение 3–6 часов, для профилактики развития гипогликемии до и во время операции им вводят 2,5–5%-ный раствор декстрозы. При визуальном осмотре и осторожной пальпации поджелудочной железы во время лапаротомии обычно выявляют множественные узелки. После нахождения нескольких узелков проводят нодуlectомию. При множественных узелках осуществляют частичную панкреатэктомию самой пораженной области с удалением отдельных узелков, если нужно. Для оценки метастазов берут биопсию печени. Уровень глюкозы в крови определяют каждые 12 часов в течение 48 часов после операции и вновь проверяют через 1–2 недели после операции. Некоторым хорькам требуется продолжать медикаментозное лечение, но в уменьшенной дозе, у других же эугликемия самостоятельно поддерживается в течение нескольких месяцев после операции. У хорьков редко развиваются послеоперационные осложнения – панкреатит и диабет. Никаких отличий в продолжительности жизни хорьков с эугликемией и гипогликемией после операции выявлено не было, так же как и между хорьками с доброкачественными и злокачественными новообразованиями (*Caplan et al., 1996; Erhart et al., 1996*).

Медикаментозное лечение заключается в частом кормлении, назначении глюкокортикоидов и диазоксид. Для первоначального лечения можно выбрать любой препарат. Преднизон повышает печеночный глюконеогенез и снижает потребление глюкозы окружающими тканями. Лечение начинают с 0,5 мг/кг каждые 12 часов, затем дозу повышают до 2 мг/кг каждые 12 часов. Большинство хорьков дают детский эликсир (Педиапред, *Fisons Pharmaceuticals, Rochester, NY*). По мере прогрессирования клинических симптомов можно добавить диазоксид, благодаря чему можно снизить дозу преднизона. Диазоксид подавляет секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы, усиливает печеночный глюконеогенез и снижает потребление глюкозы окружающими тканями. Лечение диазоксидом начинают с 5–10 мг/кг каждые 12 часов, затем дозу повышают до общей суточной дозы 60 мг/кг. Диазоксид выпускают под названием Проглицем (*Baker Norton Pharmaceuticals, Inc., Miami, FL*),

но он может оказаться весьма дорогостоящим препаратом для некоторых владельцев хорьков. В аптеках могут приготовить этот препарат намного дешевле. Возможно развитие резистентности к обоим препаратам, но чаще она возникает к диазоксиду. У животного постоянно должен быть доступ к корму. Следует избегать продуктов с большим содержанием углеводов, включая декстрозу и фрукты, потому что они стимулируют высвобождение инсулина и могут спровоцировать гипогликемический криз.

Неоплазия надпочечников

Средним возрастом возникновения новообразований в коре надпочечников у хорьков является 3,5 года, хотя такие новообразования были найдены и у хорьков в возрасте меньше 18 месяцев. Клинические симптомы различны и относятся к избыточной выработке андрогенов. Самой распространенной клинической картиной является билатеральная симметричная эндокринная алопеция, которая обычно начинается от основания или кончика хвоста и распространяется краниально. Иногда шерстный покров может отрасти через несколько месяцев, но чаще алопеция рецидивирует в течение 1 года уже без восстановления покрова. Зуд является вторым распространенным клиническим симптомом, обычно он сосредоточен в области лопаток. У самок может наблюдаться увеличение вульвы с небольшими выделениями. У самцов в результате избыточной продукции андрогенов развиваются парапростатические кисты, которые приводят к обструкции уретры. Таких самцов владельцы приносят к ветеринарному врачу со странгурией и поллакиурией, или же у них уретральная обструкция является единственным клиническим симптомом. Реже встречаются полиурия, полидипсия и угнетение.

В отличие от синдрома Кушинга, у хорьков с гиперандренокортицизмом нет повышенного содержания кортизола в крови (*Rosenthal et al., 1993*). Клинические симптомы, наблюдающиеся у других видов животных и обусловленные избытком кортизола, у хорьков отсутствуют. Гематологические и биохимические параметры обычно в норме, хотя возможно повышение уровня аланинаминотрансферазы. Анемия и тромбоцитопения встречаются редко, возможно, как следствие эстроген-индуцированной супрессии костного мозга (*Rosenthal et al., 1993*). На более точным диагностическим показателем является профиль андрогена, который был получен для хорьков в Университете города Теннесси. Повышение уровня одного из гормонов (17-гидроксипрогестерона, андростенедиона, дегидроэпиандростерона сульфата и эстрадиола) свидетельствует об опухоли надпочечников (*Rosenthal and Peterson, 1996*). Следует оценить соотношение кортизола : креатинина в моче, хотя если в сыворотке уровень кортизола не повышен, то прогностическое значение этого соотношения невысоко.

Лечением неоплазии коры надпочечников является адреналэктомия. Перед ее осуществлением проводят полное обследование органов брюшной полости. Перед удалением следует пропальпировать оба надпочечника, чтобы установить изменения в их размерах и строении. В большинстве случаев бывают поражены оба надпочечника: в такой ситуации больший удаляют, а второй уменьшают, оставив немного ткани, чтобы предотвратить ятрогенный гипoadренокортицизм. Адреналэктомия левого

надпочечника обычно проходит без осложнений, но увеличенный правый надпочечник может окружить или инвазировать полую вену, поэтому его удаление связано с угрожающими жизни осложнениями. Рекомендуется, чтобы эти операции выполнял ветеринарный хирург, потому что двухстороннее вовлечение часто обнаруживается только во время операции. Если есть увеличение предстательной железы или парапростатические кисты, нет нужды в их удалении, но необходимо взять биопсию. Увеличенная предстательная железа начинает уменьшаться практически сразу после операции. Опухание вульвы устраняется в течение недели, шерстный покров начинает отрастать через месяц после операции. Биопсия может выявить гиперплазию, аденому или аденокарциному. В редких случаях после удаления одного надпочечника может начаться поражение другого, тогда необходима повторная операция для уменьшения опухолевой ткани. С ограниченным успехом в некоторых случаях применяют митоган (Лизодрен, *Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ*) в дозе 50 мг/кг п/о в течение 7 дней, а затем каждые 72 часа. Кетоконазол малоэффективен при этом заболевании. Некоторого успеха можно добиться при назначении леупролида ацетата (Леупрон, *Tap Pharmaceuticals*) в дозе 100 мкг/кг в/в каждые 4–8 недель, однако на этот счет не было проведено никаких зарегистрированных исследований.

ЛИМФОМА

Лимфома является самым распространенным гематопозитическим новообразованием у хорьков. Лимфома встречается в любых возрастных группах, однако, многоочаговая лимфома с острым началом и медиастинальные образования чаще диагностируют у молодых хорьков в возрасте меньше 2 лет. У старых животных преобладает заболеваемость лимфомой со скрытым началом и неспецифическими клиническими симптомами. Вспышки заболеваний лимфомой послужили началом исследования ее инфекционной причины. Был обнаружен специфичный хорькам ретровирус, была предположена его связь с вирусом лейкоза кошек и вирусом алеутской болезни, но последние исследования не подтвердили эту связь лимфомы хорьков с какими-либо вирусами (*Erdman et al., 1996b*).

Клинические симптомы у молодых хорьков обычно заключаются в угнетении, потере веса, анорексии, диспноэ, крайней слабости и иногда коллапсе. Общий осмотр и диагностическая оценка иногда выявляют диспноэ и плевральный выпот, часто связанные с медиастинальными образованиями, спленомегалию, пальпируемые новообразования в брюшной полости, а также периферическую и висцеральную лимфаденопатию. Лимфоцитоз (более 8 000 клеток/мкл) часто сопровождает лимфому у молодых хорьков, хотя количество атипичных лимфоцитов различно.

Клиническая картина лимфомы у хорьков старше 2 лет обычно неспецифична и может быть циклической по своей природе. Симптомы включают угнетение, потерю веса, периодическую диарею, слабость и анорексию. У старых хорьков часто присутствуют анемия и лимфопения или лейкопения, но гематологические параметры могут оставаться в пределах нормы. В различной степени могут присутствовать спленомегалия, гепатомегалия, но-

вообразования в брюшной полости, периферическая и висцеральная лимфаденопатия, но часто опухоль бывает многоочаговой. Гиперкальциемия является редким симптомом лимфомы у хорьков.

Анализ аспиратов из лимфоузлов часто не точны и не имеют диагностического значения, потому что лимфатические узлы у хорьков окружены большим количеством жировой ткани. Следовательно, при подозрении на лимфому рекомендуют проводить биопсию. При аномальных гематологических показателях необходимы цитологические анализы костного мозга. Костный мозг легко можно взять из бедренной кости при помощи спинальной иглы №20–22G. Часто диагностическими являются аспираты селезенки, которые получают у хорька под седативными препаратами при помощи иглы № 25 G и шприца объемом 3 мл. Можно выполнить биопсию печени под контролем ультразвука, для получения биоптатов из пораженных лимфатических узлов и органов может потребоваться диагностическая лапаротомия. Часто диагностическими являются цитологические исследования плеврального выпота и медиастинальных образований.

Для хорьков было разработано несколько химиотерапевтических протоколов, однако контрольные исследования по оценке ремиссии и продолжительности жизни хорьков отсутствуют (таблица 1). При сильной инфильтрации селезенки спленэктомия может уменьшить величину опухоли и привести к ремиссии. В одном исследовании отмечалось, что молодые хорьки с многоочаговой лимфомой не выживают и 2 месяцев после операции, а старые могут прожить до 6–8 месяцев (*Erdman et al., 1996b*). Продолжительность жизни старых хорьков различна, а лечение может и не повлиять на нее, однако химиотерапия может способствовать частичной ремиссии и улучшению клинических симптомов. У большинства старых хорьков присутствуют сопутствующие заболевания, которые ухудшают их шансы на выживание. У хорьков, получающих преднизон для лечения инсулиномы, развивается резистентность к различным препаратам, поэтому им вряд ли принесет пользу химиотерапия. Для введения химиотерапевтических препаратов хорькам следует использовать постоянный внутривенный катетер (или сосудистый порт), введение изофлюрана с целью седации рекомендуется во время введения этих средств, чтобы предотвратить смещение катетера и экстравазацию. Перед каждым курсом лечения необходим общий анализ крови, поскольку если у животного развивается лейкопения (менее 1500 клеток/мкл) или анемия, лечение следует отменить. Побочные эффекты у хорьков такие же, как у кошек и собак.

КОЖНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Кожные новообразования являются третьей самой распространенной формой неоплазии у хорьков (*Parker and Picut, 1993*). Ранние специальные источники отмечали высокую степень злокачественности кожных новообразований у хорьков, однако более поздние исследования продемонстрировали, что большинство кожных опухолей у хорьков – доброкачественные. В одном исследовании отмечалось, что 58% кожных новообразований являются базальноклеточными опухолями, а 16% — мастоци-

Таблица 1. Химиотерапевтический протокол для лечения лимфосаркомы

Неделя	Препарат	Дозировка
1	Винкристин Аспарагиназа Преднизолон	0,07 мг/кг в/в 400 МЕ/кг и/п 1 мг/кг п/о 1 раз в день, продолжать в течение всего лечения
2	Циклофосфамид	10 мг/кг п/к
3	Доксорубин	1 мг/кг в/в
4–6	Повторить лечение, проводимое в 1–3-ю неделю, но без аспарагиназы	
8	Винкристин	0,07 мг/кг в/в
10	Циклофосфамид	10 мг/кг п/к
12	Винкристин	0,07 мг/кг в/в
14	Метотрексат	0,5 мг/кг в/в
После 14-й недели повторить протокол лечения через двухнедельный интервал		

и/п - интраперитонеально

Из Rousenthal KE: Ferrets. Vet Clin North Am 24: 19–20, 1994.

томами (Parker and Picut, 1993). В другом исследовании сообщалось, что 30% новообразований были мастоцитомами, 13% — гемангиомами, а 9% — доброкачественными кистозными аденомами (Brown, 1997). Базальноклеточные опухоли — хорошо очерченные кожные новообразования на ножке, которые мало инвазивны и могут покрываться язвами. Опухоли тучных клеток у хорьков в основном доброкачественные. Сперва возникают мелкие бесцветные пятна, которые затем становятся причиной зуда и превращаются в изъязвленные поражения. У хорьков редко наблюдается системный мастоцитоз. Эти опухоли хорошо поддаются хирургическому лечению. Премедикации с использованием антигистаминных препаратов и обширного хирургического иссечения при таких опухолях у хорьков не требуется. Другими кожными новообразованиями являются фибромы, фибросаркомы, аденокарциномы, полипы, плоскоклеточные опухоли и лимфосаркомы. Хотя злокачественное перерождение встречается редко, рекомендуется хирургическое иссечение.

ХОНДРОМА И ХОНДРОСАРКОМА

Хондромами называются опухоли, развивающиеся из хордовых рудиментов, обычно они сосредоточены в дистальном отделе хвоста. Это плотные, некапсулированные изъязвленные поражения. Также отмечены и хондросаркомы хвоста. С гистологической точки зрения эти опухоли следует дифференцировать по их иммуногистохимическим показателям. Для полного излечения обоих типов опухолей необходима ампутация нескольких хвостовых позвонков проксимально к опухоли.

ДРУГИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

У хорьков встречается и множество других новообразований. Отмечены эндокринные новообразования — экзокринная аденокарцинома поджелудочной железы, глюкагонома и феохромоцитомы. Были выявлены спорадические случаи печеночной и урогенитальной неоплазии. Новообразования репродуктивной системы — лейомиосаркомы — преобладают в питомниках разведения, но они редко встречаются у домашних хорьков. Новообразования желудочно-кишечного тракта, достаточно редкие, могут быть приняты за инородные тела. Как и в случае других животных, для диагностики, лечения и прогноза неоплазии хорьков необходимо тщательное предварительное исследование.

Литература

- Brown SA: Neoplasia. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, eds: Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1997, p 99. *This is a comprehensive review of neoplastic diseases in the ferret.*
- Caplan ER, Peterson ME, Mullen HS, et al: Diagnosis and treatment of insulin-secreting pancreatic islet cell tumors in ferrets: 57 cases. J Am Vet Med Assoc 209:1741, 1996. *This article evaluates clinical, diagnostic, surgical, and histologic findings, as well as long-term outcome in 57 ferrets with insulinomas.*
- Ehrhart N, Withrow SJ, Ehrhart EJ, et al: Pancreatic beta cell tumor in ferrets: 20 cases. J Am Vet Med Assoc 209:1727, 1996. *A comparison of survival times, disease free intervals, and prognostic factors in ferrets with insulinomas.*
- Erdman SE, Brown SA, Kawasaki TA, et al: Clinical and pathologic findings in ferrets with lymphoma: 60 cases. J Am Vet Med Assoc 208:1285, 1996a. *This is a retrospective evaluation of clinical and pathologic findings in ferrets with lymphoma, as well as an analysis of prognostic variables.*
- Erdman SE, Kanki PJ, Moore FM, et al: Clusters of lymphoma in ferrets. Cancer Invest 14:225, 1996b. *This study described epidemiologic, clinical, and pathologic features of cluster outbreaks of lymphoma.*
- Parker GA, Picut CA: Histopathologic features and post-surgical sequelae of 57 cutaneous neoplasms in ferrets. Vet Pathol 30:499, 1993. *This article describes a survey of signalment, histologic features, and post-surgical sequelae of cutaneous neoplasms in ferrets.*
- Rosenthal KL, Peterson ME, Quesenberry KE, et al: Hyperadrenocorticism associated with adrenocortical tumor or nodular hyperplasia of the adrenal gland in ferrets: 50 cases. J Am Vet Med Assoc 203:271, 1993. *This article describes a survey of clinical, laboratory, surgical, and histologic findings and surgical outcomes in ferrets with hyperadrenocorticism.*
- Rosenthal KL, Peterson ME: Evaluation of plasma androgen and estrogen concentrations in ferrets with hyperadrenocorticism. J Am Vet Med Assoc 209:1097, 1996. *This study measured pre- and postoperative concentrations of estrogens and androgens in ferrets with hyperadrenocorticism and evaluated their diagnostic value.*

Болезни шиншилл

Пилар М. Хэйес

АНАМНЕЗ

Шиншиллы (*Chinchilla lanigera*) классифицируются как гистрикоморфные грызуны, сходные с морскими свинками. В дикой природе шиншиллы обитают на холодных горных склонах Анд в Перу и Чили. Исторически их разводили для потребности меховой промышленности, а также в медицине для исследований слуха и болезни Чагаса. Не так давно шиншиллы стали популярны как домашние животные, поскольку они чистоплотны, послушны и любознательны. Шиншиллы ведут ночной образ жизни, но иногда активны и днем. В таблице 1 приведены биологические и физиологические параметры, которые будут полезны при общем осмотре и разведении шиншилл.

ФИКСАЦИЯ

Шиншиллы редко кусают, и их легко удерживать в руках. Рекомендуется одной рукой поддерживать основание хвоста и тазовые конечности, а другой — вентральную часть грудной клетки и локти.

При сопротивлении у шиншилл легко можно вырвать клочки волос, оставив участки безволосой кожи. Это защитный механизм, а для вырастания новых волос требуется от 3 до 5 месяцев. Другим защитным поведением является опрыскивание мочой.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ АНЕСТЕЗИИ И АНАЛЬГЕЗИИ

Изофлюран является единственным анестезирующим препаратом для шиншилл из-за быстрой индукции и быстрого выхода из наркоза, а также по причине безопасности его применения. Рекомендуют назначать изофлюран через маску или в индукционной камере. Маленькую наркозную маску можно сделать из шприца, ее надевают поверх морды шиншиллы. Открытый конец шприца закрывают частью резиновой перчатки, а в самом шприце делают длинный разрез, чтобы плотно обхватить морду животного. Маленькую индукционную камеру можно сделать из двухлитровой пластиковой бутылки. Прочную резиновую перчатку надевают поверх срезанного дна бутылки, через которое помещают внутрь шиншиллу. Интубацию шиншилл проводить очень трудно. Полость рта у них длинная и узкая, ее большая часть заполнена языком, который закрывает надгортанник. Не рекомендуется проводить интубацию вслепую, потому что это может вызвать отек надгортанника и диспноэ.

Для коротких процедур можно использовать инъекционные анестезирующие препараты. В таблице 2 приведены дозы лекарственных препаратов для анестезии и анальгезии в терапии шиншилл.

ВЕНЕПУНКЦИЯ

У шиншилл для проведения венеппункции рекомендуют латеральные подкожные вены грудной и тазовой конечностей. Для взятия незначительного количества крови рекомендуют ушную вену. Также можно брать кровь после обрезания когтя, поскольку у шиншилл когти рудиментарные и не будет травмирующей боли и сильного кровотечения. В таблице 3 приведены гематологические и биохимические показатели нормы шиншилл.

РАЦИОН

У шиншилл ферментация корма происходит в слепой кишке, они являются копрофагами. Шиншилл рекомендуют кормить сеном с гранулированным кормом. В продаже имеются несколько видов готовых гранулированных кормов для шиншилл — Mazuri Chinchilla Diet (*Purina Mills, Inc., St. Louis, MO*) и Kaytee Forti-Diet Chinchilla (*Kaytee Products, Inc., Chilton, WI*). При кормлении одним гранулированным кормом шиншиллы не получают достаточно клетчатки, что может привести к энтериту. Сено (тимOFFеевка и луговая трава) должно быть у шиншилл в избытке. Но важно следить за качеством сена, потому что у шиншилл отмечен альфа-токсикоз. Лакомства дают в небольших количествах несколько раз в неделю. Это свежие фрукты, овощи, семена и крупы.

Таблица 1. Биологические и физиологические показатели нормы у шиншилл

Температура тела, °C	36,1–37,8
Частота сердечных сокращений (ударов в минуту)	40–100
Частота дыхания (вдохов в минуту)	40–80
Средний вес, самцы/самки (г)	450–600/550/800
Продолжительность жизни (лет)	8–10
Возраст половой зрелости (дней)	240–540
Продолжительность эструса (дней)	30–50
Продолжительность беременности (дней)	105–115
Величина помета	2–3
Вес при рождении (г)	30–50
Открытие глаз	При рождении
Возраст отъема от матери (дней)	36–48

Взято из Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: *Exotic Animal Formulary*. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996.

Таблица 2. Препараты для обездвиживания и анальгезии, применяемые для шиншилл

Ацепромазин	0,5–1 мкг в/м, перед анестезией
Ацетаминофен	1–2 мг/мл в питьевую воду, анальгезия
Буторфанол	0,2 мг/кг в/м, анальгезия
Изофлюран	2–5%, вводный наркоз; 0,25–4%, поддерживающая анестезия (лучшая анестезия для шиншилл)
Кетамин	40 мг/кг в/м, легкий седативный эффект
Кетамин (К)/ацепромазин (А)	(К) 40 мг/кг/(А) 0,5 мг/кг в/м, анестезия
Кетамин (К)/диазепам (D)	(К) 20–40 мг/кг/(D) 1–2 мг/кг в/м, анестезия
Кетамин (К)/ксилазин (X)	(К) 35–40 мг/кг/(X) 4–8 мг/кг в/м, анестезия

Взято из Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: *Exotic Animal Formulary*. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996

ШЕРСТНЫЙ ПОКРОВ

У шиншилл очень густой мех, из каждой фолликулы растет более 90 волос. В дикой природе шиншиллы поддерживают чистоту, обсыпаясь вулканическим пеплом. В настоящее время выпускают порошок подобного состава, который состоит из смеси серого песка и почвы Фуллера в соотношении 9 : 1. Каждый день следует насыпать этот порошок в достаточно глубокую посуду, чтобы шиншиллы могли принимать пылевые ванны, катаясь в этом порошке. Сразу после ванны посуду с порошком убирают, чтобы она не загрязнялась калом.

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ

Дерматофития

При неудовлетворительном содержании шиншилл на зверофермах возможны инвазии круглыми гельминтами, но у домашних шиншилл заражение данным гельминтом встречается редко. У шиншилл часто выделяют *Trichophyton mentagrophytes*, а также *Microsporum canis*. Клиническими симптомами являются алопеция, чешуйчатость кожи, воспаления в области носа, ушей и лап. Для лечения назначают гризеофульвин (Фулвицин-U/F, Schering-Plough, Kenilworth, NJ) или ванны с серной известью (Лимдип, DVM Pharmaceuticals, Inc., Miami, FL). В пылевые ванны можно добавить порошок Каптан (Ортоцид, Chevron) и противогрибковый порошок Десенекс (Ciba Self-Medication, Inc., Woodbridge, NJ) для профилактики распространения клеточных клещей. В таблице 4 приведены соответствующие дозы.

Кусанные раны и травмы

Шиншиллы, которых держат группами, редко дерутся, но во время сезона размножения возможны образования абсцессов на области кусаных ран. Самки больше самцов и могут проявлять агрессию во время спаривания. Из содержимого абсцесса изолируют виды *Staphylococcus* и *Streptococcus*. Хирургическое иссечение абсцесса приносит больше пользы, чем хирургическое

вскрытие и санация (Jenkins, 1992). Для выбора антибиотика нужны образцы для культивирования и тест на чувствительность к антибиотикам (см. раздел лекарственной терапии и таблицу 4). Для профилактики агрессивного поведения нужна большая клетка с несколькими укрытиями. Самцов можно держать с беременными самками, потому что самцы редко проявляют агрессию по отношению к детенышам.

Травмы в клетке часто бывают результатом неправильного содержания. Шиншиллы очень активные животные, им нужны вертикальные плоскости и несколько уровней для лазанья и прыжков. Ячейки металлической сетки должны быть мелкими, 15 x 15 мм, чтобы избежать травм конечностей. Для профилактики травм подушечек лап следует сделать часть пола клетки твердой, чтобы у животных было место, где они могут отдохнуть от проволоки.

При неправильном содержании в клетке или при сдерживании возможны переломы большеберцовой кости. Большеберцовая кость — длинная и тонкая, с минимальной мускулатурой, поэтому она часто ломается. Обычно наблюдаются поперечные и короткие спиральные переломы с фрагментацией. Хирургическое восстановление при помощи серкляжа или наружных фиксаторов имело больший успех, чем наружное восстановление. Осложнением является неудовлетворительное сращение, потому что из-за активности шиншилл очень трудно обеспечить неподвижность сломанной конечности. Настоятельно рекомендуют в этот период держать шиншиллу в маленькой клетке.

Поедание шерсти

Иногда шиншиллы поедают свой или чужой мех, что придает шерсти неопрятный вид. Причины этого нарушения не известны, но оно считается поведенческой реакцией на угнетение или стресс. Нужен подробный анамнез всего периода содержания шиншиллы. Следует обратить внимание на размер и уровни клетки, укрытия, предметы для жевания и пылевые ванны. Улучшение содержания может снять стресс и скуку, в результате прекратится и поедание шерсти. Шиншиллы ночные животные, им будет неуютно, если держать их в оживленном месте в течение дня. В спокойной комнате животные смогут спокойно спать днем. Другими факторами, влияющими на эту поведенческую реакцию, могут быть наследственные, гормональные и кормовые нарушения.

Таблица 3. Гематологические и биохимические показатели нормы сыворотки шиншилл

Гематокрит (%)	27–54
Эритроциты (10 ⁶ /мл)	5,6–8,4
Гемоглобин (g%)	11,8–14,6
Лейкоциты (10 ³ /мл)	5,4–15,6
Нейтрофилы (%)	39–54
Лимфоциты (%)	45–60
Моноциты (%)	0–5
Эозинофилы (%)	0–5
Базофилы (%)	0–1
Аланинаминотрансфераза (МЕ/л)	10–35
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	6–72
Аспартатаминотрансфераза (МЕ/л)	96
Общий билирубин (мг/дл)	0,6–1,28
Кальций (мг/дл)	5,6–12,1
Хлориды (мЭкв/л)	108–129
Холестерин (мг/дл)	50–302
Креатинин (мг/дл)	0,4–1,3
Глюкоза (мг/дл)	109–193
Фосфор (мг/дл)	4–8
Калий (мЭкв/л)	3,3–5,7
Общий белок (г/дл)	3,8–5,6
Альбумины (г/дл)	2,3–4,1
Глобулины (г/дл)	0,9–2,2
Натрий (мЭкв/л)	142–166
Азот мочевины (мг/дл)	17–45

Взято из Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: Exotic Animal Formulary. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996.

Таблица 4. Антибактериальные и противогрибковые препараты для шиншилл

Препарат	Дозировка
Амикацин	2–5 мг/кг п/к, в/м каждые 8–12 часов
Каптан, порошок	1 чайная ложка на 2 стакана порошка
Хлорамфеникол	30–50 мг/кг п/о, п/к, в/м каждые 12 часов
Хлортетрациклин	50 мг/кг п/о каждые 12 часов
Энрофлоксацин	5–10 мг/кг п/о, в/м каждые 12 часов
Гентамицин	2–4 мг/кг п/к, в/м каждые 8–12 часов
Гризеофульвин	25 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 30–60 дней
Ванны из серной извести	Раз в неделю в течение 6 недель
Метронидазол	10–40 мг/кг п/о каждые 24 часа
Окситетрациклин	50 мг/кг п/о каждые 12 часов
Тетрациклин	50 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Триметоприм-сульфа	30 мг/кг п/о, п/к, в/м каждые 12 часов

Взято из Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: Exotic Animal Formulary. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996.

Волосяные кольца

У взрослых самцов может начаться парафимоз, если вокруг пениса внутри препуция образуется кольцо из волос. Клиническими симптомами являются повышенный груминг, поллакиурия или дизурия. В тяжелых и хронических случаях наблюдается полная обструкция уретры. Для лечения вручную выталкивают пенис из препуция, смазывают его и удаляют волосяное кольцо. Шиншилл следует осматривать каждые 3 недели на предмет появления подобных волосяных колец. Владельцу нужно показать, как проводить осмотр пениса. Спаривание часто вызывает образование волосяных колец, поэтому в брачный сезон самцов нужно осматривать раз в несколько дней.

ЗУБЫ

Расположение зубов у шиншилл – 1/1 резцы, 0/0 клыки, 1/1 премоляры и 3/3 моляры. У всех зубов открытые корни. Резцы желтоватые или серые, они растут со скоростью от 6,4 см до 7,6 см в год. Шиншиллы постоянно что-то грызут, поэтому у них всегда должны быть ветки, древесные бруски, пемза и другие твердые предметы, о которые животные могут стачивать зубы.

БОЛЕЗНИ ЗУБОВ**Аномалия прикуса**

Аномалия прикуса является распространенной проблемой у шиншилл. Ранними клиническими симптомами являются слюнотечение, трение морды лапой, анорексия, потеря веса и выбор небольших кусочков корма. Результатом повышенного роста щечных зубов (премоляров и моляров) являются язвы слизистой поверхности щек и языка. В прогрессирующих случаях развиваются периодонтит, альвеолярные абсцессы и периостит. Осложнением сильного нарушения прикуса может стать инвазия глазницы разросшимися корнями моляров.

В целях облегчения обследования узкой полости рта и визуализации щечных зубов можно использовать отоскоп. Для лечения аномалий прикуса подрезают щечные зубы. Чтобы подрезать резцы без их разрушения, применяют дрель (Dremel, Racine, WI) с режущим колесом. Во время проведения процедуры за резцами нужно поместить держатель языка для защиты мягких тканей. Торчащие пики щечных зубов скусывают костными кусачками. Причинами аномалий прикуса могут быть наследственные факторы или неправильное содержание, например, отсутствие твердых предметов для обгрызания. Поскольку сильные аномалии зубов являются наследственным нарушением, подобных животных рекомендуют исключать из разведения. Владельцы должны знать, что их животным нужна постоянная подрезка зубов.

КОНЬЮНКТИВИТ

Причиной конъюнктивита часто является раздражение глаз при пылевых ваннах. Продолжительность ванн следует ограничить до 30 минут в день. Также конъюнктивит могут вызвать различные материалы, применяемые для подстилки. Особенно раздражают слизистую оболочку глаз сосновые и кедровые иголки. Лучше всего для подстилки подходят стружка (осиновая) и резаная бумага. Другие причины конъюнктивита – грязная подстилка и недостаточная вентиляция. Для лечения закладывают офтальмологическую антибактериальную мазь, а если

нет язв роговицы, то вместе со стероидами. На время лечения пылевые ванны прекращают.

РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пневмонию вызывают неудовлетворительные условия содержания – переполненность клетки, недостаточная вентиляция и высокая влажность. Эти проблемы чаще всего наблюдаются у животных на зверофермах, а не у домашних шиншилл. При лечении хронических респираторных инфекций от шиншилл были изолированы *Bordetella*, *Pasteurella*, *Pseudomonas* и *Streptococcus* spp. Клиническими симптомами пневмонии являются выделения из носовой полости, диспноэ, анорексия, подавленность и лимфаденит. Для диагностики проводят аускультацию, делают культивирование и рентгенографию. Для лечения назначают антибиотики и распыление препаратов.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**Пищеводный дистресс**

У шиншилл в пищеводе могут откладываться мелкие предметы. Как кролики и грызуны, шиншиллы не способны к рвоте, поэтому результатом заглатывания больших предметов может быть дисфункция пищевода. Клиническими симптомами являются трение морды лапой, отрыжка, диспноэ и анорексия. Для диагностики проводят пальпацию и делают обычные и контрастные рентгеновские снимки. Лечение такое же, как для удаления инородного тела из пищевода.

Дилатация желудка

Дилатация желудка часто возникает у лактирующих самок, которым скормливают много клевера, у животных, которым резко начали скормливать зелень или фрукты, и при гастроэнтерите. Клиническими симптомами будут расширение и болезненность брюшной полости и нежелание двигаться. Лечение обычное – установка декомпрессионной желудочной трубки или введение троакара в брюшную полость.

Трихобезоары в желудке

Образование трихобезоаров может стать результатом поедания шерсти. У шиншилл в анамнезе обычно присутствуют анорексия и сонливость. Для диагностики проводят пальпацию и делают обычные и контрастные рентгеновские снимки. Лечение такое же, как у кроликов, – инфузионная терапия, протеолитические ферменты (свежий ананасовый сок, таблетки папайи), слабительные для кошек (Фелаксин, *Schering-Plough*, *Kenilworth*, NJ), повышенное количество клетчатки в корме и принудительное кормление при признаках анорексии.

Энтерит

Распространенной и потенциально летальной болезнью шиншилл является энтерит. Наиболее частой причиной энтерита является нерациональное кормление, а именно избыток жиров и белков, незначительное количество клетчатки или резкая смена типа кормления. В анамнезе обычно упоминается избыток в рационе какого-то одного продукта – гранулированного корма, свежих зеленых овощей, сырого сена, молодой травы и т.д. Этот нерациональный подход изменяет желудочно-кишечную флору, ферментативные процессы и перистальтику пищевари-

тельного тракта, что приводит к росту патогенной флоры и энтеротоксемии. У шиншилл энтеротоксемию вызывают следующие бактерии — *Pseudomonas* spp, *Salmonella*, *E. coli* и *Clostridium* spp. Клостридиальная энтеротоксемия вызывала признаки острой диареи и быструю гибель молодых шиншилл в возрасте 2–4 месяцев.

Реже энтерит вызывают продолжительное применение антибиотиков, инвазия нематодами, кокцидиями, *Cryptosporidium* spp, *Sarcocystis*, *Listeria monocytogenes* и *Yersinia pseudotuberculosis*. *Giardia* была обнаружена у шиншилл без клинических признаков заболевания — считается, что это часть нормальной флоры желудочно-кишечного тракта. Однако стрессы и неудовлетворительное содержание могут стимулировать рост *Giardia*, что приводит к клиническому заболеванию. При признаках острой диареи следует сделать анализ свежего кала на присутствие *Giardia*. При подозрении на гиагридоз животному назначают метронидазол, однако у шиншилл были отмечены отравления при применении метронидазола, которые приводили к печеночной недостаточности. Альтернативным лечением может быть назначение альбендазола или фенбендазола в дозе 50–100 мг/кг перорально или 25 мг/кг перорально 1 раз в день в течение 3 дней. Гиагридоз встречается чаще у шиншилл, живущих на Западном побережье США, чем на Восточном. Патогенность *Giardia* для шиншилл остается спорной, поэтому требуются дальнейшие исследования.

Выявление этиологии энтерита очень сложно. Следует провести копрологическое исследование на яйца гельминтов, культивирование и рентгенографию. Лечение симптоматическое, по показаниям назначают инфузионную терапию, антигельминтики и антибиотики. Клиническими проблемами, которые вызывает энтерит, являются диарея, анорексия, вздутие области живота, стирание зубов. Течение хронического энтерита приводит к копростазу, инвагинации кишечника и пролапсу прямой кишки.

Констипация

У шиншилл констипация наблюдается чаще, чем диарея, но до определенного момента владельцы обычно ее не замечают. Основной причиной констипации является рацион, полностью состоящий из гранулированного корма, с высоким содержанием белков и калорий, а также недостаток сена как источника клетчатки. Другими причинами констипации могут быть ожирение, отсутствие физической нагрузки и беременность. Клиническими симптомами являются затруднение дефекации, незначительное количество кала и его аномальный вид в виде мелких, твердых, окрашенных кровью гранул. Для лечения констипации шиншиллам дают большее количество клетчатки (сена и свежих овощей), которое вводят постепенно. Раз в день можно давать слабительное для кошек — фелаксин. В тяжелых случаях назначают цизаприд (Пропульсид, *Janssen Pharmaceuticals, Inc., Titusville, NJ*) для улучшения перистальтики кишечника в дозе 0,5 мг/кг п/о каждые 8 часов и клизмы, если показано. Последствиями хронической констипации являются пролапс прямой кишки, илеус, копростаз и инвагинация кишечника.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

При свободном содержании шиншилл возможно отравление свинцом, потому что они могут найти и обгрызть

предметы, покрытые свинцовыми красками. Клиническими признаками являются судороги и слепота. Уровень свинца в крови от 25 мкг/мл и выше является показателем отравления свинцом. У шиншилл с признаками отравления свинцом не находят эритроцитов с ядром и базофильной зернистости эритроцитов. Для лечения назначают кальция ЭДТА в дозе 30 мг/кг п/к каждые 12 часов.

Был отмечен случай спинномозгового нематодоза при инвазии *Baylisascaris procyonis*. Шиншиллы заразились при поедании сена и корма, загрязненного калом енотов. Клиническими симптомами проявления заболевания отмечались кривошея, атаксия и паралич. Это неизлечимое заболевание, которое является зоонозом и передается при потреблении загрязненного корма.

Шиншиллы очень чувствительны к инфекции *Listeria monocytogenes*. Вспышки этого заболевания на зверофермах вызваны контаминацией корма и неудовлетворительной санитарной обстановкой, но при комнатном содержании домашних шиншилл это заболевание отмечено не было. Клиническими симптомами являются атаксия, хождение по кругу, судороги и гибель. Инфекцию лечат с помощью хлорамфеникола и окситетрациклина, но после появления клинических симптомов они обычно неэффективны.

НЕОПЛАЗИЯ

Неоплазия у шиншилл встречается редко, несмотря на большую продолжительность их жизни (8–10 лет). В 1950-е годы были отчеты о неоплазии шиншилл — нейробластомах, карциномах, липомах, гемангиомах и лимфомах. Незначительное количество информации связано с отсутствием шиншилл более старшего возраста на зверофермах. В связи с ростом количества домашних шиншилл можно ожидать большего количества информации о развитии неопластических заболеваний.

ТЕПЛОВОЙ УДАР

Шиншиллы лучше приспособлены к холодному и сухому климату и не переносят температуру выше 25,1°C. Более высокая температура и высокая влажность могут привести к тепловому удару. Для предсказания теплового удара используют следующий метод: любые значения влажности и температуры, в сумме дающие больше 95 (30°C + 65% влажности = 95), опасны (*Donnelly and Schaeffer, 1996*). Клиническими симптомами теплового удара являются одышка, трение лапой морды, повышение ректальной температуры более 39°C, диарея с кровью, гиперемия конъюнктивы глаз и слизистых оболочек и прострация. Продолжительное пребывание в опасной атмосфере может привести к гемоптизу, цианозу и быстрой гибели. Для лечения назначают холодные водяные ванны и инфузионную терапию. Для профилактики тепловых ударов клетки удаляют от окон с солнечной стороны и обогревателей и поддерживают комнатную температуру на уровне 16°–22°C и влажность 40–50%. Ветеринарный врач ставит диагноз теплового удара после обнаружения стрессового состояния и повышенной температуры тела во время общего осмотра и других процедур. Врачи должны избегать применения грелок во время анестезии, если только не возникают признаки гипотермии.

РАЗМНОЖЕНИЕ**Определение пола**

Определить пол у шиншиллы довольно трудно, особенно у молодых животных. Клитор большой и конусообразный, расположен вентрально к влажной и выглядит так же, как и пенис. У самцов нет истинной мошонки, а семенники находятся в паху. Пол определяют по длине промежности, которая больше у самцов.

Кастрация

Для кастрации самца шиншиллы кладут в дорсальное положение. Для наблюдения за дыханием используют прозрачное самоклеящееся покрытие, которое выпускает *Veterinary Specialty Products, Inc. (Boca Raton, FL)*. Семенники вытаскивают из пахового канала, поверх каждого делают отдельный разрез. Если трудно выделить семенники, то поднимают краниальную часть тела животного и осторожно надавливают в каудовентральной части брюшной полости. Рекомендуют закрытую кастрацию, но если оболочка будет разрезана, то разрез продолжают краниально, чтобы закрыть паховое кольцо и предотвратить грыжеобразование. Кожный разрез оставляют открытым для заживления вторичным натяжением, либо закрывают рассасывающимся шовным материалом 5–0 или тканевыми клеями.

Патологические роды

Причинами патологических родов могут быть большие размеры плодов, узкий таз, неудовлетворительное кормление и атония матки. Клиническими признаками являются беспокойство, вокализация и усиленный груминг половых органов. Для начала вводят окситоцин в дозе 0,2–0,3 МЕ/кг п/к, в/м или в/в. При отсутствии реакции инъекцию повторяют, и если шиншилла не родила в течение 4 часов, то проводят хирургическое вмешательство. Выполняют кесарево сечение или овариогистерэктомию. Основным преимуществом овариогистерэктомии перед кесаревым сечением является отсутствие заполнения брюшной полости содержимым матки. При овариогистерэктомии плоды остаются жизнеспособными. Но эта процедура противопоказана, если матка очень большая, набухшая кровью или у животного признаки анемии. Альтернативой является вначале выполнение кесарева сечения для инволюции матки и возвращения крови в периферическую систему, а затем проведение овариогистерэктомии. Овариогистерэктомия и кесарево сечение выполняются как обычно, с вентральным срединным подходом. Подкожные ткани у шиншиллы очень тонкие, белая линия, как правило, широкая и ее легко идентифицировать. Два маточных рога по отдельности открываются в шейку матки. После извлечения новорожденных детенышей проводят обычное закрытие рассасывающимся шовным материалом 3–0 или 4–0.

Таблица 5. Антипаразитарные препараты, применяемые для шиншиллы

Агент	Дозировка
Карбарил (5%-ный порошок)	Местно раз в неделю в течение 3 недель
Ивермектин	0,2 мг/кг п/о п/к раз в неделю в течение 3 недель
Метронидазол	50–60 мг/кг п/о каждые 12 часов в течение 5 дней
Празиквантел	6–10 мг/кг п/о
Пиретрин (порошок)	Местно раз в неделю в течение 3 недель
Сульфамеразин, сульфаметазин	1 мг/мл питьевой воды

Взято из Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: *Exotic Animal Formulary*. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Шиншиллам противопоказаны антибиотики, действующие на грамположительные бактерии (макролиды и бета-лактамы), потому что они могут вызвать рост грамотрицательных бактерий и развитие эндотоксемии. Пероральное назначение *Lactobacillus* spp. для восстановления кишечной микрофлоры после применения антибиотиков является спорным. Эти препараты не использовали для лечения шиншиллы, но они оказались безопасными для других грызунов. Предлагается давать небольшое количество йогурта с живыми культурами или лактобактериальные препараты Probiotics Ruminant Gel (*Micobial Genetics, West Des Moines, IA*) п/о за 2 часа до введения антибиотиков и продолжать 5–7 дней после отмены антибиотиков. В таблице 4 приведены дозы антибактериальных и противогрибковых препаратов для шиншиллы. В таблице 5 указаны дозы антипаразитарных препаратов.

Литература

- Carpenter JW, Mashima TY, Rupiper DJ: *Exotic Animal Formulary*. Manhattan, KS: Greystone Publications, 1996, pp 191–206. *A thorough, informative book containing an extensive formulary and user-friendly tables of common medical problems of and treatments in many exotic pets.*
- Donnelly TM, Schaeffer DO: Disease problems of guinea pigs and chinchillas. In: Hillyer EV, Quesenberry KE, eds: *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, pp 270–281. *An extensive review of chinchilla medicine and surgery with an emphasis on clinical application.*
- Hoefer HL: Chinchillas. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 24:1, 103, 1994. *A complete review of chinchilla biology, husbandry, and medicine, focused for clinical use.*
- Jenkins JR: Husbandry and common diseases of the chinchilla (*Chinchilla laniger*). *J Small Exotic Anim Med* 2:15, 1992. *A journal review of common chinchilla diseases and treatments.*
- Webb RA: Chinchillas. In: Beyen PH, Cooper JE, eds: *British Small Animal Veterinary Association: Manual of Exotic Pets*. Ames: Iowa State University Press, 1991, pp 15–22. *A general review of chinchilla biology and medicine.*

Содержание сахарных летающих поссумов и ветеринарный уход за ними

РОЗМАРИ ДЖ. БУТ

Сахарные летающие поссумы (*Petaurus breviceps*) — это маленькие драчливые древесные сумчатые, живущие в дикой природе в Австралии и Новой Гвинее. Они могут летать (планировать) между деревьями на расстояние до 50 м на своей летательной перепонке, которая растягивается между пятым пальцем грудной конечности и первым пальцем тазовой конечности с каждой стороны. Это стадные животные с половым диморфизмом. Самцы весят от 115 до 160 г, а самки — от 90 до 135 г. Длина тела от 160 до 210 мм, хвоста — от 165 до 210 мм (*Suckling, 1995*). Сахарных летающих поссумов следует отличать от больших и более редких сумчатых летяг (*Petaurus norfolcensis*) по более короткому хвосту (его длина меньше 210 мм) и белому кончику на хвосте, а также по меньшему весу (весят они меньше 200 г). Хромосомный набор у обоих видов одинаковый ($2N = 22$), и в неволе были получены плодовые гибриды.

Сахарные летающие поссумы и их нелетающие сородичи, поссумы Ледбителя (*Gymnobelideus leadbeateri*), сходны по размеру и экологии, оба вида питаются соками деревьев и выделениями насекомых, являются ночными животными и размножаются в изолированных дуплах в стволах деревьев. Однако сахарные летающие поссумы расходуют по 169 кДж в день, а поссумы Ледбителя — по 226 кДж в день, следовательно, сахарные летающие поссумы могут более эффективно сохранять энергию в местах с ограниченными источниками корма (*Nagy and Suckling, 1985*). В холодную погоду и при недостаточном количестве корма сахарные летающие поссумы могут впадать в спячку на 16 часов в день (*Fleming, 1980*). Колония от 2 до 12 особей занимает территорию до 1 га леса. Доминирующие самцы метят территорию и членов стаи секретцией из андроген-сенситивных (лобных), глоточных и околоклоакальных желез.

РАЗМНОЖЕНИЕ

У сахарных летающих поссумов сезонный полиэструс (с июня по ноябрь в Австралии), это полигамные животные, молодой в основном рождается весной, что совпадает с присутствием большого количества насекомых. Размер помета от двух (81%) до 1 (19%) детенышей, хотя у самки четыре соска. В один брачный сезон обычно рождается два помета. Эстральный цикл составляет 29 дней, а беременность — 15–17 дней (*Tyndale-Biscoe and Renfree, 1987*). Вес новорожденных детенышей составляет 0,2 г, самка их носит в сумке в течение 70–74 дней. Когда детеныши становятся слишком большими, чтобы помещаться в сумку, они покидают ее, но остаются в гнезде (дупле) и сосут мать до возраста 110–120 дней. Молодняк обычно насильно выгоняют из гнезда в возрасте 7–10 месяцев. Продолжительность жизни в дикой природе составляет в среднем 4–5 лет, но некоторые особи доживают до 9 лет на воле и до 12 лет — в неволе.

Для распознавания патологии репродуктивной системы нужно знать ее анатомию. У самок летающих сахар-

ных поссумов две матки и два длинных тонких влагалища, которые открываются проксимально в центральный слепой мешок влагалища, разделенный перегородкой. У обоих полов есть передние дорсальные и вентральные околоклоакальные железы, которые лучше развиты у самцов. У самцов большая простата в форме моркови, расположенная дистально к мочевому пузырю с сужением в передней трети. В дополнение к околоклоакальным у них есть пара желез Коупера. Пенис разделен надвое. Яички постоянно опущены в предпенисную часть мошонки, что характерно для сумчатых (*Smith, 1984*).

СОДЕРЖАНИЕ

Жилище

Основными требованиями являются вольер, гнездовой ящик и перекладины (жердочки) для лазанья. Идеальным жилищем является большой вольер, как минимум 1,8 м в длину, 1,8 м в ширину и 1,2 м в высоту, с проволочной сеткой 1 × 2,5 см. Следует применять защиту от грызунов (стенки и пол). Жердочки или канаты в клетке располагают в виде троп высоко над землей. Два или три раза в неделю в клетку кладут свежесрезанные ветки неядовитых видов деревьев, с них поссумы сдирают кору, а листья используют для выстилки гнезд.

Поссумы всегда должны иметь доступ в гнездовые ящики для сна и укрытия, а дневной шум должен быть сведен к минимуму. Размер гнездового ящика зависит от размера колонии, его минимальный объем составляет 15 см, у него должна быть съемная или откидывающаяся крышка и круглый вход со скользящей дверцей. Для этих целей подходят птичьи гнездовые ящики или полые бревна. Гнездовой материал обычно состоит из коры и сухих листьев или их заменителей. Резанная бумага не подходит, потому что она цепляется за конечности животных. Гнездовые ящики чистят и меняют гнездовой материал каждые 1–2 недели. Если отверстие ящика закрыто надежно, то на день его можно перенести в комнату, а потом на ночь вынести обратно в вольер, чтобы поссумы могли свободно гулять в ночное время. Если нужна госпитализация, то гнездовой ящик ставят в госпитальную клетку, которую закрывают на день.

Кормушки и поилки устанавливают повыше. Смеси нектаров дают в закрытых поилках (как для птиц и мышей), это необходимо для того, чтобы животные не испачкали мех липким соком. Кормушки и сами вольеры должны быть защищены от хищников, потому что совы могут убивать животных и через сетку.

Размер колонии в неволе

Колония поссумов в дикой природе состоит, как правило, из одного доминирующего самца, двух подчиненных самцов и четырех взрослых самок. Это наиболее естественная

ситуация для группового содержания поссумов в неволе, но можно держать любое количество поссумов больше двух, если животные спокойные. Молодняк нужно отсаживать сразу после отъема от матери, потому что взрослые могут убить их, ведь в неволе их выгнать некуда. Новых взрослых поссумов следует вводить в уже сформировавшуюся группу очень осторожно. Для этого можно отсадить уже имеющихся взрослых животных в маленькую клетку внутри вольера, что позволит новым животным адаптироваться во всем вольере несколько недель перед прямым контактом с остальными животными. Драки случаются, поэтому животных нужно проверять ежедневно на предмет укусов и травм. Если поссумов держать как домашних животных, то пара — это минимальное количество.

Кормление

Сахарные летающие поссумы — всеядные животные с рядом специфических черт, которые следует учитывать при разработке рациона. У них увеличены нижние резцы для обгладывания коры деревьев, четыре длинных пальца, которыми они достают насекомых из щелей, и увеличенная слепая кишка, в которой происходит ферментация сложных полисахаридов древесной смолы. Наблюдения за дикими сахарными летающими поссумами в течение года показали, что 40% кормового времени они тратят на поедание смолы акации, 30% — на ловлю членистоногих, а 11% — на добывание сока эвкалиптов (Smith, 1982). При обследовании кала и содержимого желудка было выявлено, что они на 49% состоят из членистоногих, а на 48% — из смолы (Nagy and Suckling, 1985). Во все сезоны манна, пыльца, нектар и падь составляют малую часть рациона поссумов. В таблице 1 приведено описание этих компонентов.

Полевые исследования энергетических затрат поссумов выявили, что они потребляют в день от 10,1 до 12,7 г сухого корма, который дает 182–229 кДж (Nagy and Suckling, 1985). В сухом остатке это эквивалентно примерно 9% веса тела, а в свежем виде — 17% веса тела (Nagy and Suckling, 1985). В неволе поссумы тратят меньше энергии, но получают больше корма, чем дикие поссумы, следовательно, энергетическая ценность корма в неволе должна быть ниже, чем в дикой природе. В таблице 2 приведено примерный рацион для домашних поссумов.

Живой корм обогащает жизнь и обладает большой питательностью. Ночные лампы для привлечения насекомых устанавливают снаружи вольера. Личинки (мучные хрущи или опарыши) содержат больше жиров, чем взрослые насекомые, поэтому их нужно давать в ограниченном количестве. Фрукты и овощи являются источником углеводов, но свежие сладкие фрукты не способствуют укреплению зубов, поэтому их тоже нужно ограничить. В большинстве фруктов малое содержание кальция, к тому же животные могут выбирать кусочки с низким содержанием кальция из общей фруктовой смеси.

Правильность диеты подтверждается весом животных, состоянием тела и шерстного покрова и консистенцией кала. Ожирение — постоянная проблема домашних поссумов. Домашние животные часто потребляют слишком много корма, особенно простых сахаров и жиров, и мало двигаются. Количество корма следует снизить до 15–20% от веса тела в зависимости от энергетических требований, соответствующих возрасту, окружающей температуре, брачному сезону и размеру укрытия. Изменять вес тела нужно регулярно и соответственно изменять диету. Состояние тела оценивают по пальпации летательной перепонки, которая должна быть тонкой и гибкой и не покрыта жиром. Нормальный кал состоит из продолговатых плотных эллипсов 12 × 4 мм темно-коричневого или черного цвета, иногда в нем содержатся волосы, проглоченные во время груминга.

В группе некоторые особи могут вставать раньше, чтобы съесть большую часть корма. В укрытии следует предусмотреть множество кормушек, либо закрывать доминирующих особей, чтобы подчиненные тоже смогли покормиться.

Искусственное выращивание детенышей

В Австралии из-за нападений кошек детеныши сахарных летающих поссумов остаются без матери. Искусственное выращивание этих детенышей возможно, если вы знаете последовательность мероприятий и есть возможность найти для детеныша приемных родителей. Надежды на успех искусственного выращивания безволосого детеныша практически нет, но опытный человек может попробовать. Если детеныш уже покрыт мехом, то успех гарантирован. Для безопасности и тепла нужна соответствующая сумка. Для этой цели легко можно модифицировать хлопчатобу-

Таблица 1. Определение и состав пищевых компонентов в рационе диких сахарных летающих поссумов

Компонент	Определение	Состав
Смола	Выделяется на стволах и ветках некоторых видов акаций для покрытия нарушений коры, особенно отверстий от насекомых	Сложная комбинация полисахаридов (целлюлоза, крахмал и сахара), низкое содержание белков (1,3–3,1%)
Членистоногие	Моль, жуки-скарабей, гусеницы, долгоносики и мелкие пауки	Различаются по составу, но содержат примерно 50–70% белков и 5–20% жиров в сухом остатке
Сок	Жидкость, которую получают прокусыванием коры некоторых видов эвкалиптов в флэме	1,4% белков, остальное углеводы, состоящие на 70–85% из сахарозы
Манна	Сахарный экссудат, который выделяется из поврежденных насекомыми листьев и веток определенных видов эвкалиптов	Состоит из сахаров, слегка измененных пищеварительным и ферментами насекомых
Падь	Питающиеся соком насекомые поглощают большое количество сока для извлечения нужного количества белков, а затем экскретируют избыток углеводов в виде пади	Около 79% моно- и 9% полисахаридов
Нектар	Производится большими цветами эвкалиптов (диаметром более 5 мм)	Главным образом простые сахара

Таблица 2. Примерный рацион кормления для домашних сахарных летающих поссумов*

Группа 1	Насекомые Мясная смесь	75% моли, сверчков, жуков, 25% опарышей и мучных хрущей. Готовые смеси для плотоядных и насекомоядных животных (Mazuri, PMI Feeds, St. Louis, MO; Wombaroo Glen Osmond, Australia) или сухой корм для кошек (lams) смешивают со свежим фаршем, минеральными и мультивитаминными добавками в соответствии с весом фарша
Группа 2	Нектарная смесь	1,5 стакана фруктозы, 1,5 стакана сахарозы (коричневый сахар), 0,5 стакана глюкозы разводят в 2 л теплой воды. Готовые смеси от Roudybush, Australia (Hamilton, NSW), Nekton-Produkte (Pfurzheim, Germany) или Wombaroo имеют сбалансированные добавки витаминов и минералов
Группа 3	Сухая смесь для попугаев лори Фрукты и овощи Зелень	4 стакана очищенного овса, 1 стакан пророщенной пшеницы, 1 стакан коричневого сахара, 0,5 стакана глюкозы, 0,5 стакана изюма или кишмиша Нарезанные кубиками яблоки, персики, дыни, виноград, изюм, кишмиш, фиги, помидоры, сладкая кукуруза, сладкий картофель, фасоль, бутылочная тыква Смесь брюссельской капусты, порезанной моркови, латука, петрушки, кочерыжки кукурузы, кишмиша. Добавить витамины и минералы

*Ежедневное количество корма должно составлять 15–20% веса тела. Выбирают один рацион из каждой группы на один день. Животным обязательно регулярно скармливают насекомых.

мажный носок или рукав теплой фланелевой рубашки. У детенышей сумчатых нет своей терморегуляции, следовательно, им нужен искусственный источник тепла, пока они не покинут гнездо. Для покрытого мехом детеныша нужно поддерживать постоянную температуру 30–34°C. По мере его развития температуру можно постепенно снижать, пока она не сравняется с температурой окружающей среды, когда детенышу будет 100 дней от роду. На рис. 1–4 показаны некоторые стадии развития искусственно выращенного детеныша сахарного летающего поссума.

Голых детенышей нужно кормить каждые 1–2 часа. Только что опушившихся детенышей кормят каждые 4 часа, затем частоту кормлений постепенно снижают до 1–2 раз в день на момент отъема. Кормят готовым искусственным молоком с низким содержанием лактозы (*Di-Vetalact, Sharpe Laboratories, Birmingham, NSW, Australia; Wombaroo Food Products, Glen Osmond, South Australia; Biolac Universal Milk Products, Bonnyrigg, NSW, Australia*). Правила для расчета ежедневного количества молока приведены в таблице 3. Маленькие поссумы быстро учатся пить молоко с кончика шприца или из маленькой пластиковой крышки. Следует измерять и записывать количество выпитого молока. После каждого кормления нужно стимулировать детенышей к мочеиспусканию и дефекации путем осторожного массажа брюшной полости и клоаки влажным ватным тампоном. Вес тела измеряют ежедневно, пока он не стабилизируется, затем детенышей взвешивают каждую неделю. Твердую пищу начинают давать в 100 дней (50 г). Прекращают давать молоко в возрасте 130 дней.

ВЕТЕРИНАРИЯ

Манипуляции и фиксация

Если нужно поймать поссума, то закрывают выход из гнездового ящика, а затем убирают или открывают крышку и берут животное рукой, одетой в небольшой хлопковый мешок, который затем выворачивают поверх поссума. Все швы должны быть двойные, чтобы поссум не запутался в торчащих нитках или протершихся дырках. Голову животного пальпируют через мешок, для этого ее плотно обхватывают за ушами, тело животного должно быть в ладони. Для осмотра головы или надевания анестезионной маски края мешка отворачивают.

Седация и анестезия

Тилетамин-золазепам в дозе 10 мг/кг в/м вызвал гибель у трех внешне здоровых летающих поссумов. Поэтому данная комбинация препаратов не рекомендуется для са-

харных летающих поссумов, хотя она оказалась эффективной и безопасной для других видов поссумов. Изофлюран назначают с кислородом через испаритель и Т-образную трубку. Наркоз (5%-ный изофлюран) дают через маленькую маску. Интубацию проводят через трубку диаметром 1 мм и зонд (Кука). Язык вынимают, а для осмотра глотки используют тонкий ларингоскоп, которым максимально поднимают мягкое небо. Наркоз поддерживают 2%-ным изофлюраном. В таблице 5 приведены физиологические параметры (температура тела, частота сердечных сокращений и дыхательных движений) животного под наркозом изофлюрана. Часто встречается временное апноэ во время индукции наркоза. Если частота сердечных сокращений стабильна, то из апноэ выводят осторожным надавливанием на грудную клетку.

Взятие крови

Для взятия крови нужен общий наркоз. У поссумов можно взять объем крови, равный 1% веса тела.

Медиальная большеберцовая артерия. Эта поверхностная артерия проходит медиально от колена до пред-



Рис. 1. Искусственно выращенный детеныш сахарного летающего поссума в возрасте 65 дней и весом 13 г. Детеныш уже периодически отрывается от соски, у него начала расти шерсть, начинается пигментация тела и хвоста, на голове и области лопаток развивается дорсальная полоска, становится отчетливо видна летательная перепонка



Рис. 2. В 72 дня детеныш весит 20 г, глаза еще закрыты, а тело покрыто короткой шерстью



Рис. 3. В 87 дней вес детеныша – 38 г, глаза открыты, у детеныша хорошо развит волосной покров

Таблица 3. Рост и развитие молодых сахарных летящих поссумов (*Petaurus breviceps*) из Юго-Восточного Квинсленда

Возраст (дни)	Вес (г)	Кормление (мл в день)	Этапы развития
1	0,2		Развиваются детали ротовой полости и конечностей
20	0,8		Ушные раковины отделяются от головы, становятся видны сосочки мистациальных вибрис
35	2,0	1,0	Прорезаются мистациальные вибрисы (усы), пигментация ушной раковины
40	3,0	1,5	Начинается пигментация области лопаток и век
60	12	3	Отрыв от соски, начало роста шерсти, развитие дорсальной полосы
70	20	4	Глаза открыты, тело полностью покрыто шерстью, остаются в гнезде
80	35	6	Удлинении шерстного покрова
90	44	7	
100	54	8	Выход из гнезда, начинают есть твердую пищу
130	78		Отъем от матери



Рис. 4. В 94 дня вес – 42 г, детеныши начинают вылезать из гнезда и есть твердую пищу

Таблица 4. Гематологические и биохимические показатели нормы у сахарных летающих поссумов из Юго-Восточного Квинсленда

Параметр	Единицы измерения	№	Среднее значение	Пределы изменения
Эритроциты	$\times 10^{12}/л$	7	7,5	6,5–8,3
Гемоглобин	г/л	7	151	128–162
Гематокрит	%	7	47,6	40–51
Средний клеточный гемоглобин	мкл	7	20,2	18,5–21,9
Средняя концентрация клеточного гемоглобина	г/л	7	318	310–338
Средний клеточный объем	fl	7	63,7	57,8–69,6
Лейкоциты	$\times 10^9/л$	7	16,3	9,1–22,8
Сегменто-ядерные нейтрофилы	$\times 10^9/л$	7	1,01	0,45–1,75
Лимфоциты	$\times 10^9/л$	7	14,99	8,28–21,2
Моноциты	$\times 10^9/л$	7	0,05	0–0,23
Эозинофилы	$\times 10^9/л$	7	0,23	0–0,99
Базофилы	$\times 10^9/л$	7	0	0
Глюкоза	ммоль/л	2	4,0	1,1–6,88
Мочевина	ммоль/л	7	6,39	3,61–9,71
Креатинин	ммоль/л	5	48,0	20–70
Кальций	ммоль/л	1	2,4	2,4
Фосфор	ммоль/л	1	2,6	2,6
Натрий	ммоль/л	5	144,2	138–158
Калий	ммоль/л	3	5,4	4,4–6,3
Хлориды	ммоль/л	5	105,2	101–109
Бикарбонат	ммоль/л	2	21,1	20,8–21,3
Холестерол	ммоль/л	3	5,17	3,3–6,4
Общий белок	г/л	6	62,5	56–69
Альбумины	г/л	6	33,3	30–35
Глобулины	г/л	6	29,2	22–36
Аланинаминотрансфераза	Е/л	3	36	28–44
Щелочная фосфатаза	Е/л	1	188	188
Аспаратаминотрансфераза	Е/л	3	49,7	20–70
Креатининфосфокиназа	Е/л	1	224	224

плюсны. Из этой артерии можно брать кровь туберкулиновым шприцом с иглой 29G. Артерия очень подвижна, поэтому в нее лучше входить дистально к колену. С каждой стороны артерии можно взять по 0,5 мл крови. Не допускайте образования гематом. У большинства сумчатых кровотечения из этого места не сопровождаются последствиями, опасными для жизни.

Яремная вена. Трудно визуализировать яремную вену, потому что у поссумов короткая шея со складками и много подкожной жировой ткани. Удаляют шерсть. Находят вход в грудную клетку и угол челюсти, чтобы определить направление яремной борозды.

Латеральная вена хвоста. Эта вена проходит вниз с каждой стороны хвоста. После удаления волос и наложения резинового жгута эта вена становится видна, ее прокалывают иглой №25G, чтобы получить каплю крови, которую собирают в гематокритную пробирку. Спирт мешает образованию капель крови на поверхности кожи из-за снижения поверхностного натяжения, поэтому лучше использовать водный антисептик.

Бедренная вена. Это место не подходит для взятия крови.

Взятие крови из сердца. Данную процедуру проводят только в экстренных ситуациях.

Взятие крови из конъюнктивы глаза. Не рекомендуют провоцировать кровотечение из конъюнктивы глаза у животных с экзофтальмом.

Гематологические и биохимические показатели в норме

В таблице 4 показаны физиологические значения гематологических и биохимических показателей сахарных летающих поссумов из Юго-Восточного Квинсленда. Эти значения отличаются от базы данных International Species Inventory System (ISIS), полученной в неволе у более чем 17 животных в Северной Америке, – у квинслендских поссумов намного большее количество лимфоцитов. Значение этой находки пока не ясно, возможно, это результат популяционных генетических вариаций, либо в нем отражено различие между артериальной и венозной кровью. У квинслендских животных брали кровь из медиальной большеберцовой артерии. В таблице 5 приведены некоторые физиологические параметры сахарных летающих поссумов.

Распространенные болезни

Гельминты. Не было сообщений о болезнях, вызванных гельминтами. У сахарных летающих поссумов в печени были найдены трематоды вида *Athesmia*, а в кишечнике – нематоды видов *Parastrongyloides*, *Paraustrostrongylus*, *Paraustroxyuris* (Spratt et al., 1991). Эктопаразитами сахарных летающих поссумов являются клещи видов *Guntheria kowanyama*, *Petauralges rackae* и видов *Atopomelidae*. Для поссумов без видимых побочных эффектов можно применять следующие антигельминтные препараты – фенбендазол в дозе 20–50 мг/кг п/о 1 раз в день в течение 3 дней, оксфендазол по 5 мг/кг п/о только 1 раз и ивермектин 0,2 мг/кг п/о или п/к только 1 раз. Порошок карбарил (50 г/кг) используют местно – им обрабатывают гнездовой ящик для предотвращения развития клещей.

Таблица 5. Отдельные физиологические параметры сахарных летающих поссумов из Юго-Восточного Каинсленда

Параметр	Нормальные/ средние значения
Частота сердечных сокращений	200–300 в минуту*
Частота дыхательных движений	16–40 в минуту
Температура тела*	36,3 °C
Температура тела в спячке**	больше или равна 15 °C
Термонейтральная зона**	27–31 °C
Минимальная скорость обмена веществ**	2,54 W кг ^{0,75}

*Под наркозом из изофлюрана.

**Fleming MR: Thermoregulation and torpor.

Инфекционные заболевания. Было отмечено, что сахарные летающие поссумы не чувствительны к обычным инфекционным патогенам, но есть определенные микроорганизмы, к которым поссумы оказались предрасположены: *Cryptococcus neoformans*, *Yersinia pseudotuberculosis*, виды *Salmonella*, *Mycobacterium*, *Toxoplasma gondii* и виды *Leptospira*. От бактериального менингита погибли 2 из 14 (14%) поссумов в одном исследовательском институте. Микроорганизм не был установлен.

Неинфекционные заболевания. Кормовая остеодистрофия или парез тазовых конечностей — распространенное заболевание домашних сахарных летающих поссумов, но оно никогда не наблюдалось в коллекциях зоологических садов. Из неопубликованных исследований следует, что это заболевание очень похоже на кормовую остеодистрофию, которая наблюдается у ящериц с дефицитом кальция. Клиническим проявлением является внезапный парез или паралич тазовых конечностей. На рентгеновских снимках виден остеопороз позвонков, костей таза и длинных костей. Дифференциальным диагнозом остеодистрофии является спинальная травма. Рацион большинства поссумов потенциально беден кальцием — 75% фруктов и 25% мяса. При ранней диагностике можно добиться успеха диетой с большим содержанием кальция и витамина D, а также содержанием в тесной клетке. Ночные животные более приспособлены к усвоению витамина D₃ в кишечнике, а не при помощи облучения ультрафиолетовыми лучами, которые конвертируют витамин D₁ в D₂. Рацион должен содержать примерно 1% кальция, 0,5% фосфора и 1500 МЕ/кг витамина D₃ из расчета сухой массы корма. К рациону из насекомых, которых дают поссумам, следует также добавить кальций. Лучше давать поссумам готовую диету с большим содержанием кальция (*Mazuri, PMI Feeds, St. Louis, MO*), чем посыпать насекомых порошком кальция.

Неоплазия. Неоплазия, особенно лимфоидная (50% всех зафиксированных новообразований), часто наблюдается у поссумов в неволе. При обзоре смертности среди поссумов в одной коллекции было выявлено, что 3 из 14 летяг (21%) погибли от неоплазии, у одного поссума была злокачественная лимфома селезенки, печени и почек, у второго — базальноклеточная опухоль сумки, а у третьего — бронхогенная карцинома. Две гибели больших поссумов (*Petauroides volans*) из трех были обусловлены неоплазией, у одного была хондросаркома челюсти с метастазами в печени, а у другого — лимфосаркома лимфатических узлов и селезенки. Также был опублико-

ван отчет о кожной лимфосаркоме у сахарных летающих поссумов (*Hough et al., 1992*).

Тяжелый аллергический дерматит. У летяг после применения шампуня с 1% сульфида селена наблюдался тяжелый аллергический дерматит.

Ожирение. У поссумов Ледбитера это состояние обусловлено смертельным коронарным атеросклерозом. При некропии поссума с ожирением и массой 300 г в возрасте 3,5 лет был выявлен только некроз брюшной жировой ткани.

Болезни зубов. В неволе у поссумов часто наблюдаются периодонтит и скопление налета на зубах, особенно если животные питаются мягким кормом с большим содержанием углеводов. Показано удаление налета под общим наркозом, а затем назначение антибиотиков широкого спектра действия. Также нужны изменения в рационе, в который нужно включить как можно больше животного корма, особенно насекомых с твердым экзоскелетом.

После загнивания зуба или травматических переломов и трещин резцов может обнажиться корневой канал. Диаметр корневого канала очень мал, чтобы он смог чем-то заполниться, а удалить нижние резцы без перелома нижнечелюстных симфизов практически невозможно. Животные спокойно переносят открытие корневого канала, но выбирают мягкую пищу, следовательно, нужно следить за образованием зубного налета.

Заболевания глаз. У сахарных летающих поссумов отмечается экзофтальм, поэтому они часто получают травмы роговицы во время драк. Часто встречаются и язвы роговицы, которые хорошо поддаются лечению при проведении височной тарсорафии и наложении антибактериальной глазной мази. Кусанные раны в области морды могут привести к ретробульбарным абсцессам, которые следует дифференцировать от корневых абсцессов моляров. В этом случае показано дренирование и промывание ран под общим наркозом, культивирование содержимого из абсцессов на аэробные, анаэробные бактерии и *Cryptococcus* и лечение.

Травмы. Диких сахарных летающих поссумов чаще всего приносят к ветеринарному врачу после нападения кошек. Типичными травмами являются пневмоторакс, гемоторакс, спинальные травмы с параличом. Прогноз этих травм осторожный. Кожа, как правило, не затронута. Нападения сов обычно сопровождаются подкожными и мышечными кровотечениями в дорсальной части шеи и грудной клетки. Степень повреждений может варьироваться от небольших колотых ран до смертельных травм.

Литература

- Basden R: The occurrence and composition of manna in eucalyptus and angophora. The Proceedings of the Linnean Society of NSW, 90:152, 1965.
- Fleming MR: Thermoregulation and torpor in the sugar glider *Petaurus breviceps* (Marsupialia: Petauridae). Aust J Zool 28:521, 1980.
- Henry SR, Suckling GC: A review of the ecology of the sugar glider *Petaurus breviceps*. In: Smith A, Hume I, eds: Possums and Gliders. Chipping Norton, NSW: Surrey Beatty and Sons Pty Ltd, 1984, pp 355-358.

- Holz P: Immobilisation of marsupials with tiletamine and zolazepam. *J -Zoo Wild Med* 23:426, 1992.
- Hough I, Reuter RE, Rahaley RS, et al: Cutaneous lymphosarcoma in a sugar glider. *Aust Vet J* 69:93, 1992.
- Nagy KA, Suckling GC: Field energetics and water balance of sugar gliders, *Petaurus breviceps* (Marsupialia: Petauridae). *Aust J Zool* 33:683, 1985.
- Smith AP: Diet and feeding strategies of the marsupial sugar glider in temperate Australia. *J Anim Ecol* 51:149, 1982.
- Smith MJ: Observations on growth of *Petaurus breviceps* and *P. norfolcensis* (Petauridae: Marsupialia) in captivity. *Aust J Wild Res* 6:141, 1979.
- Smith MJ: The reproductive system and paracloacal glands of *Petaurus breviceps* and *Gymnobelideus leadbeateri* (Marsupialia: Petauridae). In: Smith A, Hume I, eds: *Possums and Gliders*. Chipping Norton, NSW: Surrey Beatty and Sons Pty Ltd, 1984, pp 321-330.
- Spratt DM, Beveridge I, Walter EL: A catalogue of Australasian monotremes and marsupials and their recorded helminth parasites. *Rec. S. Aust. Mus., Monogr. Ser. No. 1:30*, 1990.
- Suckling GC: Sugar glider *Petaurus breviceps* Waterhouse 1839. In: Strahan R, ed: *The Mammals of Australia*. Chatswood, NSW: Reed Books, 1995, pp 229-231.
- Tyndale-Biscoe H, Renfree M: *Reproductive Physiology of Marsupials*. Cambridge: Cambridge University Press, 1987, pp 18, 19, 22, 59, and 123.

Диагностическая визуализация рептилий

МАРК Д. СТЕТТЕР

Болезни рептилий трудно диагностировать даже опытному ветеринарному врачу. У больных рептилий часто наблюдаются неспецифические симптомы или их отсутствие. Наш недостаток знаний в области анатомии и физиологии рептилий может помешать интерпретации результатов общего осмотра и лабораторных анализов. Диагностическая визуализация дает важную информацию для диагностики некоторых болезней и помогает зафиксировать и наблюдать реакцию на лечение. В настоящее время легко выполнить рентгенографическое и ультразвуковое исследование рептилий и получить снимки нормы и патологии строения (рис. 1А и В). Компьютерная томография (КТ) и магнитный резонанс (МР) (рис. 1С и D) дают высококачественные результаты, но они не так часто встречаются в ветеринарных клиниках.

ФИКСАЦИЯ И РАСПОЛОЖЕНИЕ

При работе с рептилиями выбор мануальной фиксации или обездвиживания с применением седативных препаратов проводится в зависимости от размера и поведения рептилии, опыта персонала и вида процедуры. Для рентгенографии змею нужно положить в длинную прозрачную акриловую трубу, а затем разместить непосредственно на кассету. Мелких рептилий кладут в закрытый пластиковый пакет с отверстиями для вентиляции. Черепах прикрепляют лентой к кассете или кладут на небольшую коробку, чтобы рептилия не могла касаться конечностями стола. Лучшей проекцией является дорсо-вентральное расположение (рис. 2 и 3), но кроме него всегда требуется горизонтальный снимок (как боковой, так и краниокаудальный). Снимок в боковой проекции можно сделать, повернув кассету на 90 градусов, тогда X-лучи будут направлены горизонтально. Если это невозможно, то рептилию укладывают на бок и зажимают между двумя пенопластовыми блоками. Другим важным снимком черепах является краниокаудальная проекция. Пневмония у черепах лучше всего видна на снимке в

краниокаудальной проекции, поскольку при этом расположении лучше видно повышение рентгеноплотности в левом и правом поле легких (рис. 4).

Ультразвуковое исследование чаще проводят с мануальной фиксацией. Рептилий можно визуализировать как в дорсальном, так и стернальном положении. При стернальном положении рептилию кладут на платформу с прорезью, чтобы интересующая область тела находилась над прорезью. Для улучшения визуализации мелких рептилий можно положить в ванну с водой (голова снаружи). У большинства рептилий очень толстые чешуйки, которые могут мешать визуализации. В основном самые толстые чешуйки расположены вентрально, поэтому для лучшей визуализации этих животных датчик располагают латерально. У черепах датчик помещают в паховой области краниально к тазовым конечностям на мягкой коже между бедром и краем панциря. Для визуализации сердца датчик кладут между правой или левой грудной конечностью и сердцем.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ РЕПТИЛИЙ

Нечасто можно получить качественный рентгеновский снимок рептилий. Все принципы и технику рентгенографии домашних животных можно применять и к рептилиям. Однако из-за отсутствия висцерального жира плохо дифференцируются и идентифицируются отдельные органы (почки, селезенка, печень).

Другим рентгенографическим методом визуализации рептилий, который завоевывает все большую популярность, является использование маммографической пленки (рис. 9). На ней можно получить контрастный и детальный снимок рептилии. Кроме того, эту пленку можно использовать как на специализированных маммографических установках, так и на обычных рентгеновских аппаратах. Преимуществом маммографических аппаратов является их сенсор, который определяет плотность тела животного и автоматически настраивает аппарат. Маммографическую пленку следует использовать в

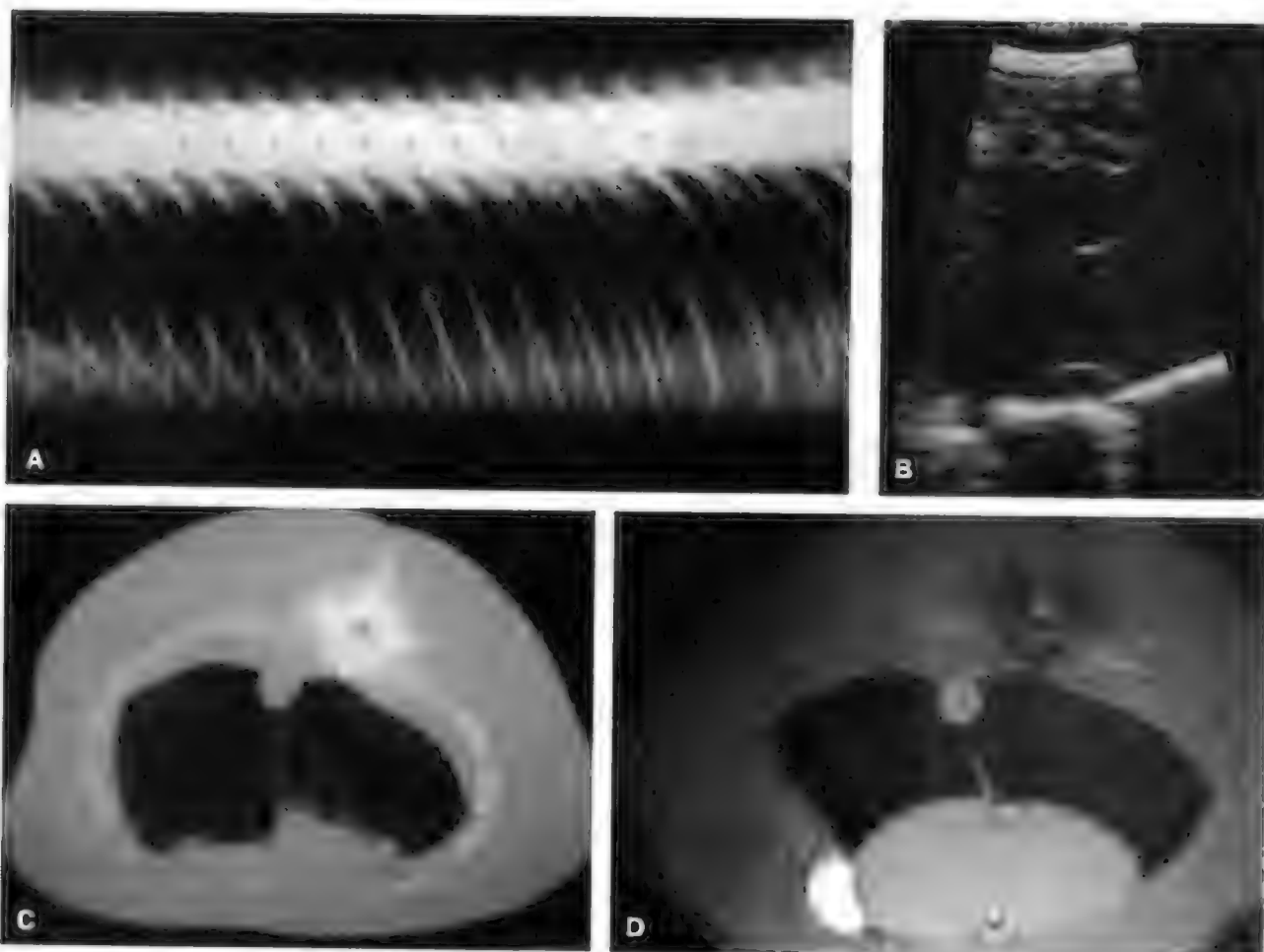


Рис. 1. A–D. Сравнение четырех методов обследования краниальной трети клинически здорового тигрового питона (*Python molurus bivittatus*). **A.** На рентгеновском снимке при боковой проекции видны уменьшенные легкие и соответствующее увеличение печени. Обратите внимание на выраженное различие в контрастности костей, воздуха и мягких тканей. **B.** Ультрасонограмма печени той же области. Отображены нормальная печеночная паренхима и расширение воротной вены. С помощью ультразвука нельзя увидеть соседние наполненные воздухом легкие или структуру костей. **C.** Компьютерная томограмма показывает позвонки, ребра, легкие и связанные с ними структуры. Обратите внимание на детальную визуализацию костей и анатомического строения легких, но плохое отличие в контрастности структур из мягких тканей. **D.** При магнитно-резонансном исследовании видны спинной мозг, спинная аорта, легочное пространство, печень, портальный сосуд, целомический жир и пищевод. Обратите внимание на выраженное различие в контрастности структур из мягких тканей и возможность различить детали при МР.



Рис. 2. Дорсовентральный рентгеновский снимок каролинской коробчатой черепахи (*Terrapene carolina*) с выраженным хроническим отитом. Обратите внимание на увеличение мягких тканей и капсулярную кальцификацию гранулемы в правом ухе

соответствующих кассетах и с коротким фокусным расстоянием примерно 66 см.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕПТИЛИЙ

УЗИ рептилий является прекрасным дополнением к рентгенографическому обследованию. В отличие от рентгенографии, при УЗИ можно дифференцировать отдельные мягкотканевые структуры и получать информацию о расположении органов и патологических изменениях. При работе с рептилиями можно руководствоваться основными принципами УЗИ млекопитающих. Этот метод дает хорошую визуализацию сердца, печени, желчного пузыря и репродуктивных органов. В зависимости от ультразвукового оборудования, опыта оператора и размера животного можно использовать УЗИ для оценки желудочно-кишечного тракта, почек и семенников. Особенно полезно УЗИ для обследования репродуктивной системы самок рептилий (рис. 10).



Рис. 3. Дорсовентральный рентгеновский снимок гранитной колючей игуаны (*Sceloporus orcutti*) с тяжелым метаболическим заболеванием костей. Обратите внимание на патологические переломы и плохую кальцификацию плечевой и бедренной костей



Рис. 4. Краниокаудальный рентгеновский снимок пятнистой водяной черепахи (*Geoclemys hamiltoni*) с пневмонией. Обратите внимание на повышение рентгеноплотности правого поля легких по сравнению с левым

Можно следить за активностью яичников, а также легко определить присутствие яиц внутри репродуктивного тракта (рис. 11). Некоторые виды ящериц (*Varanus spp.* и *Heloderma spp.*) не обладают половым диморфизмом, поэтому УЗИ можно применять для определения пола у молодых животных. Использовать УЗИ для оценки опорной и дыхательной систем нецелесообразно.



Рис. 5. Беременная гигантская змеиношная черепаха (*Chelodina expansa*). На этом дорсовентральном снимке видны кальцифицированные яйца в норме

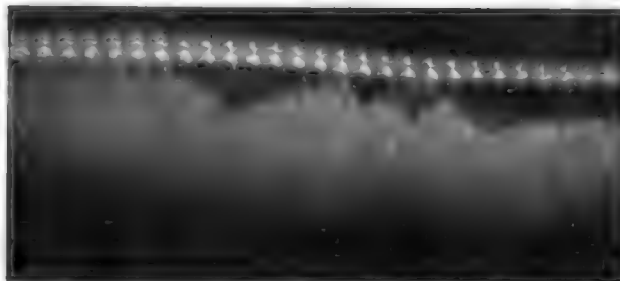


Рис. 6. Латеральный рентгеновский снимок каудальной части изумрудного собакоголового удава (*Corallus caninus*). Обратите внимание на множество кальцифицированных позвонков плодов этой беременной живородящей змеи

Чаще всего применяют В-ультразвуковой аппарат, действующий в реальном времени. Рептилий небольших размеров лучше всего обследовать датчиками на 7,5 или 10 МГц. Для больших рептилий может потребоваться датчик на 5 МГц. Большинство ветеринарных датчиков и датчиков, используемых в педиатрии, изготавливают с меньшей контактной областью, чем те, что используют для взрослых людей. Они больше подходят для рептилий. Для удаления воздуха между датчиком и поверхностью тела рептилии используют акустический гель.

В отличие от других видов диагностической визуализации, трудно осуществлять ультразвуковую визуализацию

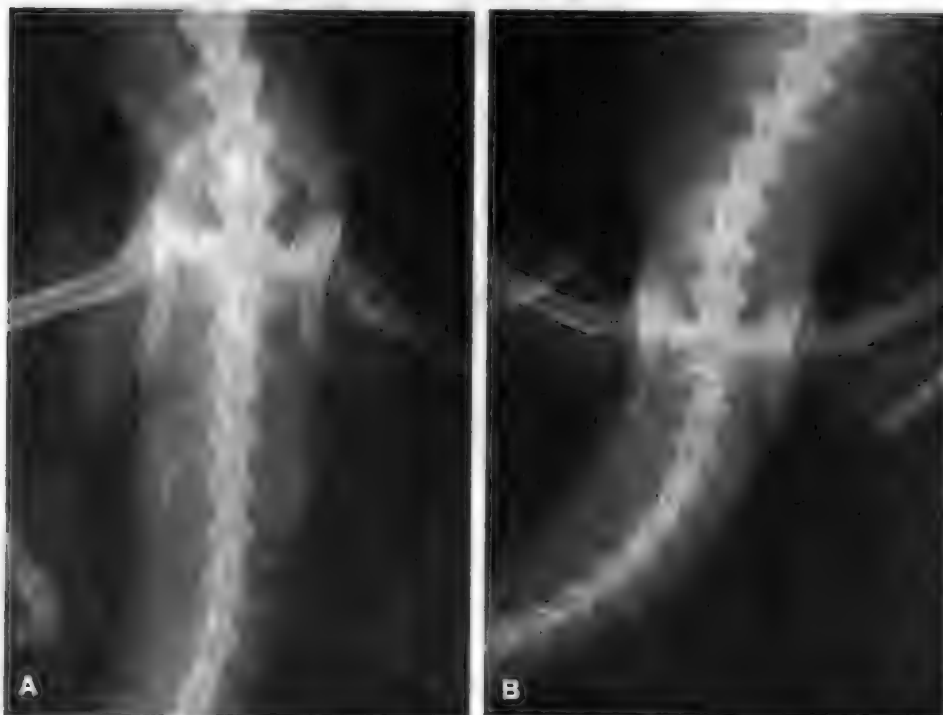


Рис. 7. А и В. Дорсовентральные рентгеновские снимки самца и самки варана. У самца видна нормально кальцифицированная приапоса кость, по которой определяют пол у этих рептилий



Рис. 8. Дорсовентральный рентгеновский снимок индокитайской коробчатой черепахи (*Cistoclemmys galbinifrons*), которой провели серию снимков с сульфатом бария. Обратите внимание на большое количество бария в желудке и его нормальное прохождение через тонкий отдел кишечника



Рис. 9. Рентгеновский снимок в латеральной позиции хамелеона Меллера (*Chamaeleo melleri*) с использованием маммографической пленки. Обратите внимание на прекрасную детализацию скелета и контраст между наполненными воздухом легкими и другими внутренними органами. В каудальной части брюшной полости видно большое количество некальцифицированных яиц в виде виноградной грозди. Также можно видеть большой желчный пузырь, печень, сердце и легкие

и последующую интерпретацию изображений из-за ограниченных знаний и опыта операторов. Практикующие ветеринарные врачи стараются постоянно согласовывать данные УЗИ с последующими хирургическими операциями и некропсией.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ И МАГНИТНЫЙ РЕЗОНАНС РЕПТИЛИЙ

Твердые внешние чешуйки рептилий при рентгенографии и УЗИ обычно вызывают различные артефакты и мешают визуализации. КТ и МР дают прекрасную визу-



Рис. 10. Ультрасонограмма самки красного питона (*Python curtus*). Обратите внимание на большое количество фолликулов в яичнике, их размер можно определить по калибровке изображения



Рис. 11. Ультрасонограмма яичников черепахи с рис. 8 с использованием датчика на 7,5 МГц, установленного краниально тазовым конечностям

ализацию внутренних органов рептилий без помех от чешуек. КТ можно использовать для оценки скелетных структур и визуализации дыхательных путей (рис. 1С), а МР даст хорошую детализацию мягких тканей и внутренней анатомии (рис. 1D). В отличие от больших площадей визуализации при рентгенографии, КТ и МР обеспечивают тонкие срезы, по которым лучше оценивать органы или нарушения. Но для проведения КТ и МР нужно, чтобы рептилия была неподвижна достаточно долго, поэтому необходимы обездвиживающие приспособления или седативные препараты.

Литература

- DeShaw B, Schoenfeld A, Cook RA, et al: Imaging of reptiles: A comparison study of various radiographic techniques. *J Zoo Wildl Med* 27:364, 1996. *An in-depth discussion of mammography and its use with reptiles as compared with conventional radiography.*
- Robeck TR, Rostal DC, Burchfield PM, et al: Ultrasound imaging of reproductive organs and eggs in Galapagos tortoises (*Geochelone elephantopus* spp.). *Zoo Biol* 9:349, 1990. *A prospective study using ultrasonography to document and monitor reproductive physiology in giant tortoises.*
- Rubel GA, Isenbugel E, Wolverkamp P: Atlas of Diagnostic Radiology of Exotic Pets. Philadelphia: WB Saunders, 1991. *A radiology text of exotic animals that includes a section on reptile radiology.*
- Rubel GA, Kuoni W, Augustiny N: Emerging techniques: CT scan and MRI in reptile medicine. *Semin Avian Exot Pet Med* 3:156, 1994. *A prospective study introducing the use of CT and MRI with reptiles.*

- Rubel GA, Kuoni W, Frye FL: Radiology and imaging. In: Frye FL, ed: Biomedical and Surgical Aspects of Captive Reptile Husbandry. Malabar, FL: Krieger Publishing, 1991, p 185. *A book chapter that uses illustrations to introduce normal and abnormal diagnostic images of reptiles.*
- Sainsbury AW, Gili C: Ultrasonographic anatomy and scanning technique of the coelomic organs of the bosc monitor (*Varanus exanthematicus*). *J Zoo Wildl Med* 22:421, 1991. *A prospective study documenting the normal ultrasonographic anatomy of monitor lizards.*
- Schildger BJ, Casares M, Kramer M, et al: Technique of ultrasonography in lizards, snakes, and chelonians. *Semin Avian Exot Pet Med* 3:147, 1994. *A prospective study introducing the use of ultrasonography in reptiles.*
- Silverman S: Advances in avian and reptilian imaging. In Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X: Small Animal Practice. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 786. *A review chapter that presents imaging techniques in birds and reptiles.*
- Silverman S, Janssen DL: Diagnostic imaging. In Mader RM, ed: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 258. *A book chapter that describes and illustrates basic imaging techniques in reptiles.*
- Stetter MD, Raphael BL, Cook RA, et al: Comparison of magnetic resonance imaging, computerized axial tomography, ultrasonography and radiology for reptilian diagnostic imaging. *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians*. 1996, p 450. *A prospective study comparing the use of MRI, CT, ultrasound, and radiology for imaging various organ systems in snakes.*

Антибиотикотерапия рептилий

Эллиот Джекобсон

Таблица 1. Дозировки антибактериальных препаратов для черепах (пресноводных и сухопутных) и крокодилов (аллигаторов и крокодилов)

Отряд	Препарат	Вид	Дозировка	Интервал между введениями	Способ введения	Источник
Черепахи	Карбенициллин	Среднеземноморская черепаха	400 мг/кг	48 часов	в/м	Lawrence et al., 1986
	Ампициллин	Балканская черепаха	50 мг/кг	12 часов	в/м	Sporle et al., 1991
	Доксициклин	Балканская черепаха	50 мг/кг	Ударная доза	в/м	Sporle et al., 1991
			25 мг/кг	72 часа		
	Гентамицин	Расписная черепаха	10 мг/кг	48 часов	в/м	Bush et al., 1977
		Красноухая черепаха	6 мг/кг	72–96 часов	в/м	Raphael et al., 1985
		Черепаха-гофер	5 мг/кг	48 часов	в/м	Caligiuri et al., 1990
	Энрофлоксацин	Коробчатая черепаха	2,5 мг/кг	96–120 часов	в/м	Aucoin, личная беседа, 1994
		Гофер	5 мг/кг	24–48 часов	в/м	Prezant et al., 1994
		Балканская черепаха	10 мг/кг	24 часа	в/м	Sporle et al., 1991
Крокодилы		Индийская звездчатая черепаха	10 мг/кг	12–24 часа	в/м	Raphael et al., 1985
	Кетоконазол	Черепаха-гофер	15–30 мг/кг	24 часа	п/о	Page et al., 1991
	Гентамицин	Миссисипский аллигатор	1,75 мг/кг	72–96 часов	в/м	Jacobson et al., 1988
	Амикацин	Миссисипский аллигатор	2,25 мг/кг	72–96 часов	в/м	Jacobson et al., 1988

Таблица 2. Дозировки антибактериальных препаратов для ящериц и змей

Отряд	Препарат	Вид	Дозировка	Интервал между введениями	Способ введения	Источник
Ящерицы	Цефоперазон	Тегу	125 мг/кг	24 часа	в/м	Speroni et al., ссылка на Klingenberg, 1996
Змеи	Карбенициллин	Мангровая змея	400 мг/кг	24 часа	в/м	Lawrence et al., 1986
		Королевская змея				
		Сетчатый питон				
		Большеглазый полоз				
		Желтый большеглазый полоз				
Пиперациллин	Цефоперазон	Черный большеглазый полоз				
		Пестрый питон	100 мг/кг	48 часов	в/м	Hilf et al., 1991
		Гигантский уж	100 мг/кг	96 часов	в/м	Speroni et al., ссылка на Klingenberg, 1996
		Мангровая змея	20 мг/кг	72 часа	в/м	Lawrence et al., 1986
		Обыкновенный удав				
Хлорамфеникол	Хлорамфеникол	Сетчатый питон				
		Светлый тигровый питон				
		Желтый большеглазый полоз				
		Обыкновенная сосновая змея	40 мг/кг	24 часа	п/к	Bush et al., 1976a
		Краснобрюхий плавающий уж	50 мг/кг	12–72 часа	п/к	Clark et al., 1985
		Мидландский водяной уж				
		Серый большеглазый полоз				
		Пятнистый лазающий полоз				
		Восточная королевская змея				
		Восточный индиговый уж				
Гентамицин	Гентамицин	Черный полоз				
		Свиноносый уж				
		Медноголовый щитомордник				
		Водяной щитомордник				
		Полосатый гремучник				
		Техасский гремучник				
		Сетчатый питон				
		Темный тигровый питон				
		Светлый тигровый питон				
		Обыкновенный удав				
Гентамицин	Гентамицин	Обыкновенная сосновая змея	2,5 мг/кг	24 часа	п/к	Bush et al., 1976b
		Пестрый питон	2,5 мг/кг	Ударная доза	в/м	Hilf et al., 1989
			1,5 мг/кг	96 часов		

Таблица 2. Дозировки внтибктеривльных препаратов для ящериц и змей (продолжение)

Отряд	Препарат	Вид	Дозировка	Интервал между введениями	Способ введения	Источник
	Амикацин	Обыкновенная сосновая змея	5 мг/кг 2,5 мг/кг	Ударная доза 72 часа	в/м	Mader et al., 1985
	Ципрофлоксацин	Сетчатый питон	2,5 мг/кг	48–72 часа	п/о	Klingenberg and Backner, 1991
	Энрофлоксацин	Светлый тигровый питон	10 мг/кг 5 мг/кг	Ударная доза 48 часов	в/м в/м	Young et al., 1997

Литература

- Bush M, Smeller JM, Charache P, et al: Preliminary study of antibiotics in snakes. American Association of Zoo Veterinarians Annual Proceedings, St. Louis, 1976a, pp 50-54.
- Bush M, Smeller JM, Charache P, et al: Biological half-life of gentamicin in gopher snakes. Am J Veterinarians Res 39:171, 1976b.
- Bush M, Custer R, Smeller JM, et al: Preliminary study of gentamicin in turtles. American Association of Zoo Veterinarians Annual Proceedings, Honolulu, 1977, pp 71-73.
- Caligiuri RL, Kollias GV, Jacobson ER, et al: The effects of ambient temperature on amikacin pharmacokinetics in gopher tortoises. Vet Pharmacol Ther 13:287, 1990.
- Clark CH, Rogers ED, Milton SL: Plasma concentrations of chloramphenicol in snakes. Am J Vet Res 46:2654, 1985.
- Hilf M, Swanson D, Wagner R, et al: Pharmacokinetics of gentamicin and piperacillin in blood pythons: New dosing regimen. In: Proceedings of the 13th International Symposium for the Propagation and Husbandry of Reptiles, Phoenix, Arizona, 1989, pp 87-90.
- Hilf M, Swanson D, Wagner R, et al: Pharmacokinetics of piperacillin in blood pythons (*Python curtis*) and in vitro evaluation of efficacy against aerobic gram-negative bacteria. J Zoo Wildl Med 22:199, 1991.
- Jacobson ER, Brown MP, Chung M, et al: Serum concentration and disposition kinetics of gentamicin and amikacin in juvenile American alligators. J Zoo Anim Med 19:188, 1988.
- Klingenberg RJ, Backner B: The use of ciprofloxacin, a new antibiotic, in snakes. In: Proceeding of the 15th International Symposium on Captive Propagation and Husbandry of Reptiles and Amphibians, Seattle, Washington, 1991, pp 127-140.
- Klingenberg RJ: Therapeutics. In: Mader DR, ed: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 299-321.

- Lawrence K: Preliminary study on the use of ceftazidime, a broad-spectrum cephalosporin antibiotic, in snakes. Res Vet Sci 36:16, 1984.
- Lawrence K, Needham JR, Palmer GH, et al: A preliminary study on the use of carbenicillin in snakes. J Vet Pharmacol Ther 7:119, 1984.
- Lawrence K, Palmer GH, Needham JR: Use of carbenicillin in 2 species of tortoise (*Testudo graeca* and *T. hermanni*). Res Vet Sci 40:413, 1986.
- Mader DR, Conzelman GM, Baggot JD: Effects of ambient temperature on the half-life and dosage regimen of amikacin in the gopher snake. J. Am Vet Med Assoc 187:1134, 1985.
- Page CD, Mautino M, Derendorf H, et al: Multiple-dose pharmacokinetics of ketoconazole administered to gopher tortoises (*Gopherus polyphemus*). J Zoo Wildl Med 22:191, 1991.
- Prezant RM, Isaza I, Jacobson ER: Plasma concentrations and disposition kinetics of enrofloxacin in gopher tortoises (*Gopherus polyphemus*). J Zoo Wildl Med 25:82, 1994.
- Raphael BL, Clark CH, Hudson R: Plasma concentrations of gentamicin in turtles. J Zoo Anim Med 16:138, 1985.
- Raphael BL, Papich M, Cook RA: Pharmacokinetics of enrofloxacin after a single intramuscular injection in Indian star tortoises (*Geochelone elegans*). J Zoo Wildl Med 25:88, 1994.
- Sporle H, Gobel T, Schildger B: Blood-levels of some anti-infectives in the Hermann's tortoise (*Testudo hermanni*). In: 4th International Colloquium on Pathology and Medicine of Reptiles and Amphibians. Abstract, 1991.
- Young LA, Schumacher J, Papich MG, Jacobson ER: Disposition of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intramuscular injection in juvenile Burmese pythons (*Python molurus bivittatus*). J Zoo Wildl Med 28:71, 1997.

Инфузионная терапия рептилий

ЮРГЕН ШУМАХЕР

К практикующим ветеринарным врачам часто приносят рептилий с дегидратацией. Выраженная степень дегидратации (15–20% от массы тела) может привести к гибели. Все нарушения гидратационного статуса нужно диагностировать и лечить до анестезии, хирургической операции или других инвазивных процедур. Хотя вид, размер, возраст, сезон, физическое состояние рептилии и природа ее болезни влияют на водный и электролитный дисбаланс, основные правила инфузионной терапии домашних животных можно применять и для рептилий.

Все рептилии холоднокровные животные. Из этого следует, что рептилии каждого вида предпочитают свою температуру тела. Функции тела рептилий зависят от адекватной температуры, поэтому для нужной реакции на лечение нужно поддерживать комфортную для данной особи температуру тела. У рептилий почечная портовая система, что имеет клиническое значение при назначении различных препаратов, их фармакокинетики и введении растворов. Препараты, экскретируемые через почки, могут и не входить в системную циркуляцию на терапевтическом уровне, если их ввести в ту область,

которая дренируется ветвью почечной портальной вены. Препараты с потенциальной нефротоксичностью могут поступить в почки в высокой концентрации. Поэтому рекомендуется избегать почечной портальной системы при назначении этих препаратов. Инфузионная терапия может иметь большое значение для поддержания почечной функции, особенно при назначении нефротоксичных препаратов.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Перед началом инфузионной терапии нужно точно определить степень дегидратации и электролитных нарушений. Для этого следует получить от владельца подробный анамнез, а также информацию о типе потерянной жидкости, продолжительности и объеме этих потерь. За этим следует тщательный общий осмотр. В большинстве случаев тип нарушения определяется имеющимся заболеванием. Перед лечением берут пробу крови и определяют гематологический и биохимический статус.

Целью инфузионной терапии является восстановление гомеостаза и поддержание работы органов. Если у рептилии дегидратация и нарушен кислотно-щелочной баланс, то коррекция ее состояния всегда проводится до любых инвазивных процедур. В критических случаях приходится начинать и продолжать инфузию растворов во время наркоза и в восстановительный период. Если у рептилии дегидратация наблюдалась уже длительное время, инфузионную терапию следует проводить долго и медленно, чтобы избежать быстрого растворения белков и электролитов плазмы и выведения жидкости через почки. Для рептилий с анемией требуется переливание крови, а для рептилий с гипопротеинемией — переливание плазмы и коллоидов.

Область взятия пробы крови

У черепах яремная вена — наиболее приемлемая область для взятия крови, здесь нет риска контаминации лимфой, присутствие которой может повлиять на точность гематологических и биохимических показателей. Лучшим антикоагулянтом является лития гепарин, поскольку этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) у черепах приводит к гемолизу эритроцитов (Jacobson, 1992). Другой областью для взятия крови у черепах является плечевая вена или сплетение, однако они окружены лимфатическими узлами. У пресноводных и морских черепах кровь можно брать из затылочной пазухи (*occipital sinus*), расположенной латерально к шейному позвонку и краниально к панцирю. У черепах также часто берут кровь из дорсальной хвостовой вены. Для взятия крови некоторым черепахам нужны седативные препараты.

У змей взять кровь можно путем кардиоцентеза или из вентральной хвостовой вены. У ящериц кровь берут из вентральной хвостовой вены, брюшной вены или (у больших ящериц) из подкожной вены грудной конечности. У крокодилов можно использовать затылочную пазуху.

Требования к растворам и их выбор

В организме рептилий на единицу веса тела приходится больше жидкостей (63–74,4%), чем у млекопитающих. Большой процент жидкостей (45,8–58%) также находится внутри клеток рептилий, но объем интерстициальной жидкости, плазмы и внеклеточной жидкости у них мень-

ше, чем у млекопитающих (Thorson, 1968). Следовательно, в случаях сильной дегидратации им рекомендуется вводить гипотонические растворы, которые снижают осмоляльность внеклеточной жидкости и способствуют осмотическому движению жидкостей внутрь клеток (Jarchow, 1988). Гипотонические и декстрозосодержащие растворы не содержат натрия. Изотонические растворы не изменяют осмоляльности внеклеточной жидкости, следовательно, их назначение будет увеличивать объем только внеклеточной жидкости.

Гипертонические растворы следует назначать очень осторожно, поскольку они вызывают движение жидкости из клеток во внеклеточное пространство. Рекомендации по вводимому объему растворов варьируются у различных авторов и составляют от 2 до 5% веса тела (Jackson, 1981; Jarchow, 1988). При поддерживающей терапии ежедневная потребность в жидкости составляет 30 мл/кг в день, этот объем следует вводить в течение 24 часов (по возможности), чтобы избежать электролитных нарушений. Перед началом лечения рептилия должна быть акклиматизирована при необходимой для нее температуре. Чтобы добиться максимальной работы всех систем организма, избежать гипотермии и шока, растворы должны быть подогреты до соответствующей температуры.

Для быстрого введения больших объемов жидкости часто используют лактатный раствор Рингера. Он увеличивает объем внеклеточной жидкости без перемещения жидкости внутрь клеток. Однако продолжительное введение лактатного раствора Рингера приводит к гипокалиемии и должно сопровождаться введением хлорида калия. Для быстрого увеличения циркулирующего объема жидкости, коррекции гипонатриемии и алкалемии также можно использовать и физиологический солевой раствор. Раствор декстрозы обеспечивает организм свободной жидкостью и показан при дегидратации выраженной степени. Однако он не увеличивает циркулирующий объем жидкости, потому что жидкость проникает во все части организма. Лактатный раствор Рингера, содержащий 2,5%-ный раствор декстрозы, увеличивает циркулирующий объем жидкости и не вызывает перемещения жидкости. Декстран, гидроксильный крахмал и плазма в инфузионной терапии не используются (Seeler, 1996; Miller et al., 1992).

Способы введения растворов

Из-за размеров и анатомии рептилий внутривенное введение растворов им не так легко осуществить по сравнению с млекопитающими. У черепах внутривенный катетер можно установить в яремную вену. У ящериц соответствующей величины внутривенный катетер вводят в вентральную брюшную вену, подшивают и фиксируют на месте. У крупных видов рептилий подкожную вену грудной конечности можно увидеть после венесекции, затем в нее вводят катетер и закрепляют. У змей для катетеризации подходит только яремная вена после венесекции.

Внутрикостная установка катетера возможна почти у всех черепах и ящериц, но ограничивающим фактором является размер рептилий. У ящериц чаще всего используют большеберцовую кость, в которую в зависимости от размера вводят спинальные иглы (№ 20–22 G) или маленькие иглы для подкожного введения. У чере-

пах для инфузии внутрикостный катетер устанавливают в бедренную и большеберцовую кость. Исследования, проведенные на млекопитающих и птицах, показали, что внутрикостное введение растворов и препаратов по эффективности сравнимо с внутривенным введением. Растворы и кровезаменители в основном вводят с той же скоростью, что и при внутривенном введении. Но действие различных препаратов на костную ткань еще не настолько хорошо изучено. Гипертонические растворы вызывают слабый некроз. Преимуществом внутрикостных катетеров является их более простая установка и фиксация по сравнению с внутривенными катетерами. Осложнениями являются потенциальный остеомиелит и ограниченная скорость инфузии, особенно у небольших рептилий. Следует очень осторожно устанавливать внутрикостные катетеры рептилиям с метаболическими поражениями костей, поскольку неправильная установка может вызвать образование отверстий в костях, через которые начнется просачивание жидкостей, и в этих местах кости могут сломаться. Препараты с токсичным действием на костный мозг внутрикостно вводить не следует. Точность установки иглы проверяют по аспирации костного мозга или по рентгеновским снимкам большеберцовой кости. У рептилий с дегидратацией выраженной степени и шоком внутривенная и внутрикостная инфузия растворов быстрее всего увеличивает циркулирующий объем жидкости и почечную перфузию. Для рептилий часто используют интрацеломическое введение растворов. При этом способе инфузии следует быть осторожным, чтобы не повредить внутренние органы, нельзя вводить слишком большой объем жидкости, который не сможет полностью абсорбироваться. Подкожная инфузионная терапия показана в случаях дегидратации умеренной степени или в качестве поддерживающего лечения.

Пероральное введение жидкостей показано при дегидратации низкой степени. У большинства рептилий его проводят через желудочный зонд. Этот способ введения противопоказан при желудочно-кишечном стазе (распространенном у рептилий) и судорогах после травм головы. В некоторых случаях пероральное введение жидкостей стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта.

Нарушения гидратационного статуса

Основной целью инфузионной терапии является поддержание эффективного объема циркулирующей крови. В большинстве случаев в этих целях назначают сбалансированные электролитные растворы. При электролитном дисбалансе нужно сразу попытаться определить и скорректировать его причину. Уровень электролитов в норме зависит от вида рептилии. В литературе можно найти широкий диапазон всех показателей (Campbell, 1996). Интерпретация значений очень трудна из-за различий между рептилиями в виде, половых особенностях, температуре тела, сезоне и заболеваниях, а также различий в методах взятия крови и ее обработки. В конкретной ветеринарной лаборатории лучше всего пользоваться своим протоколом взятия крови и установить значения нормы гематологических параметров.

Оценка гематологических параметров крови и биохимических параметров сыворотки позволяет определить потребности рептилии в растворах, вид необходимого

раствора и электролитный дисбаланс. Признаком дегидратации считается гематокрит выше 50%, так же как и повышенный уровень белка в плазме (норма 3–8 г/дл), мочевой кислоты (норма 0–10 мг/дл) и креатинина (более 1 мг/дл).

Гипонатриемия

Концентрация натрия в плазме у здоровых рептилий варьируется от 120 до 170 мЭкв/л. Лечение показано при концентрации натрия менее 130 мЭкв/л. Хроническую гипонатриемию вызывают задержка воды в организме, отеки и разрыв мочевого пузыря. Лечение заключается в устранении основной причины гипонатриемии, назначении натрийсодержащих растворов и диуретиков. Выраженную гипонатриемию нужно устранять срочным введением гипертонического солевого раствора (со скоростью 1 мЭкв/час) для изменения плазменной концентрации. Количество вводимого натрия в ммоль (мЭкв) можно рассчитать по формуле:

$$\text{Ммоль Na}^+ = 0,2 \times \text{масса тела в кг} \times [\text{Нормальная концентрация (Na}^+) - \text{Концентрация (Na}^+) \text{ у пациента}]$$

При дегидратации легкой и средней степени выраженности достаточно назначить физиологический (0,9%) солевой раствор ($\text{Na}^+ = 154$ мЭкв/л), чтобы изменить плазменную концентрацию натрия на 0,5 мЭкв/час.

Гипернатриемия

Чаще всего гипернатриемию наблюдают в результате сильной дегидратации, желудочно-кишечных заболеваний и почечной недостаточности. Лечение показано, если сывороточная концентрация натрия больше 170 мЭкв/л. Гипернатриемия вызывает гиперосмоляльность, которая приводит к перемещению жидкостей из клеток внутрь сосудов и как следствие — к дегидратации тканей. Клинические симптомы часто соответствуют заболеванию ЦНС — угнетение, судороги, кома и ступор. Острую гипернатриемию устраняют внутривенным введением 5%-ного водного раствора декстрозы или 2%-ным раствором декстрозы с лактатным раствором Рингера. Рептилиям с гиповолемией сначала назначают сбалансированные электролитные растворы, чтобы увеличить объем циркулирующей жидкости, а затем описанные выше растворы. Хроническая гипернатриемия часто наблюдается у рептилий в результате постоянно малого потребления жидкости, поэтому почечную недостаточность следует корректировать постепенно, чтобы не допустить отека головного мозга. Объем плазмы следует увеличивать медленно, а уровень натрия не должен снижаться более чем на 1 мЭкв/час.

Гипокалиемия

Концентрации калия (К) в сыворотке крови ниже 2,5 мЭкв/л требует лечения. Такой низкий уровень калия бывает вызван потерей калия через ЖКТ, введением растворов с низким содержанием калия или неадекватным количеством калия в корме. Клиническими симптомами гипокалиемии являются мышечная слабость и кишечный илеус. Восстановительная терапия заключается во введении 1 мЭкв/кг KCl в день или 20–40 мЭкв/л в растворе. Восстановление концентрации калия должно быть

медленным и в острых случаях не превышать 0,5 мЭкв/кг хлорида калия в час.

Гиперкалиемия

Лечение требуется при плазменной концентрации калия больше 7 мЭкв/л. Причинами гиперкалиемии у рептилий являются почечная недостаточность, разрыв мочевого пузыря, травма тканей, ацидоз и назначение растворов, насыщенных калием. Клиническими симптомами являются угнетение, слабость, рвота у некоторых рептилий, анорексия и аритмия. В легких случаях достаточно введения изотонического солевого раствора, тогда как при гиперкалиемии средней и тяжелой степени выраженности в дополнение к соответствующим растворам назначают растворы декстрозы или бикарбоната. Раствор декстрозы способствует поглощению калия клетками. В тяжелых случаях назначают глюкозу в дозе 1 г/кг, которая существенно усиливает клеточное поглощение калия. Требуется частый мониторинг лечения. При сильных электрокардиографических нарушениях требуется внутривенное введение глюконата кальция (10%) со скоростью 1 мл/кг в течение 15–20 минут.

Метаболический ацидоз

Наиболее распространенными причинами метаболического ацидоза являются почечная недостаточность, гиповолемия и диарея. Основная причина нарушения должна быть устранена заместительной терапией, направленной на восполнение объема жидкости и такой же, которую назначают при гиповолемии. В тяжелых случаях показано введение натрия бикарбоната. Дозу бикарбоната натрия можно рассчитать по формуле:

Основной дефицит $\times 0,3 \times$ массу тела в кг = мЭкв NaHCO_3

Метаболический алкалоз

При метаболическом алкалозе, как правило, наблюдают угнетение, судороги и общая слабость. Часто присутствуют гипокалиемия и гипохлоремия (норма 100–150 мЭкв/л). Лечение заключается в коррекции основной проблемы, увеличении объема жидкости и проведении электролитной заместительной терапии. В большинстве случаев показана инфузионная терапия с использованием изотонического солевого раствора с калия хлоридом.

Мониторинг

Наиболее надежным методом определения степени дегидратации является сравнение текущего веса с весом до заболевания. В острых случаях снижения массы тела, вызванного потерей жидкости, это позволит ветеринарному врачу установить степень дегидратации. К сожалению, в большинстве случаев масса здорового животного не известна. Клиническими симптомами дегидратации являются запавшие глаза, снижение тургора кожи, сухие слизистые оболочки и урежение частоты сердечных сокращений. Вместе с установлением точного диагноза и знанием патофизиологии рептилий по этим симптомам можно сделать заключение о дегидратации. Но следует осторожно применять эти критерии к рептилиям с хроническими заболеваниями, поскольку у истощенных рептилий могут быть те же симптомы. Перед началом ин-

фузионной терапии следует установить степень дегидратации, определить основные гематологические, серологические и биохимические параметры крови. Частое измерение массы тела и определение концентрации электролитов необходимы для мониторинга инфузионной терапии. Более инвазивный мониторинг (определение артериального и венозного кровяного давления) редко используется у рептилий.

ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ

Существует очень мало информации о переливании крови рептилиям. В некоторых случаях успешно используют однократное переливание для уменьшения риска возникновения острых иммунологических осложнений. Практикующим ветеринарным врачам имеет смысл хранить у себя донорскую кровь наиболее распространенных видов рептилий для крайних случаев.

Перед переливанием крови следует критически оценить состояние рептилии и поставить диагноз основного заболевания. Необходимо взятие крови. Переливание крови является временной процедурой и не может заменить основного лечения заболевания (Brooks, 1992). Необходимость переливания крови зависит от клинического состояния рептилии и результатов лабораторных анализов, указывающих на анемию (снижение гематокрита). В крайнем случае перед переливанием крови определяют только гематокрит и общий белок. Гематокрит у большинства рептилий колеблется от 20 до 40% (Campbell, 1996). Общий белок у здоровых рептилий составляет 3–8 г/дл (Campbell, 1996).

Показания

В большинстве случаев кровь переливают для увеличения количества эритроцитов, чем повышают способность крови переносить кислород. Лучшим показателем необходимости переливания крови являются клинические симптомы – тахипноэ, тахикардия, гипоксия тканей и гиповолемия, которые зачастую трудно определить у рептилий. За исключением состояний после травм и хирургических операций с потерей крови, большинство рептилий поступают на прием на стадии хронических нарушений. Рептилии с острой анемией больше нуждаются в переливании крови, чем рептилии с хронической анемией. О необходимости переливания крови судят по значениям гематокрита и общего белка. У рептилий с кахексией чаще всего находят гипопроотеинемию, но ее также наблюдают при хронических заболеваниях печени и почек, хронической паразитарной инвазии и симптомах мальабсорбции и нарушения усвоения корма. Чаще всего гипопроотеинемия связана с хроническими инфекциями и сильной степенью дегидратации. Перед началом переливания крови следует диагностировать тип анемии (анемия с потерей крови, нерегенеративная анемия, гемолитическая анемия). В острых случаях показанием для переливания крови является потеря 20% и более от общего объема крови.

Взятие и обработка крови

В процедурах переливания крови у рептилий самым распространенным антикоагулянтом является гепарин (5–10 единиц на 1 мл крови). Гепарин не содержит консервантов, поэтому кровь нужно использовать в течение

2 дней после взятия. Поскольку по мере хранения крови жизнеспособность эритроцитов снижается, имеет смысл переливать только свежую кровь. В большинстве случаев кровь берут у доноров непосредственно перед ее переливанием, например, перед хирургической операцией с потерей крови. Поскольку у рептилий-доноров кровь берут в небольшом количестве, то ее можно набирать в шприц с антикоагулянтom. Рептилии-доноры должны быть в хорошем состоянии, без паразитарных, инфекционных и неинфекционных болезней. У большинства рептилий одновременно можно взять объем крови, который примерно равен 5–8% веса тела или 10% от общего объема крови (Jacobson, 1992). Частота взятия крови у доноров не должна превышать 1 раз в 1–2 месяца. После взятия цельную кровь держат в прохладном месте и переливают подогретой в течение 6 часов, чтобы сохранить жизнеспособность эритроцитов.

Переливание

Рептилиям в шоковом состоянии автор рекомендует переливать не более 20 мл крови/кг в час. А лучше по 10–15 мл/кг каждые 24 часа со скоростью 5–10 мл/кг в час. Для избежания гемолиза эритроцитов кровь следует переливать через большой внутривенный катетер. Если установка катетера невозможна, для быстрого внутривенного введения используют катетер-бабочку. Если внутривенное переливание невозможно, то кровь переливают внутрикостно. Интраперитонеальное переливание крови проводят только когда невозможно внутривенное и внутрикостное переливание, или для змей.

Цельную кровь подогревают до температуры 25–30 °C. Следует использовать фильтры для задержки кровяных сгустков и клеточных остатков. Переливание крови для большинства рептилий проводят шприцем, в который рекомендуется помещать фильтр с отверстиями 80 мкм.

Переливание крови достаточно безопасная процедура, и хотя у некоторых видов рептилий описаны различные группы крови, перекрестная проба обычно не выполняется. Однако переливание крови может быть осложнено некоторыми иммунологическими и неиммунологическими реакциями, которые наблюдаются сразу после начала переливания крови. Клиническими симптомами являются гипотензия, отеки, внутрисосудистый и внесосудистый гемолиз. В этих случаях показано прекращение переливания и назначение кортикостероидов быстрого действия. Острые реакции видны сразу после начала переливания крови: это тремор, коллапс, шок или рвота — но они редко наблюдаются у рептилий при первом пере-

ливании крови. Они чаще возникают у рептилий, уже сенсибилизированных предыдущим переливанием. Неиммунологические реакции возникают по различным причинам, таким как неправильное хранение, обработка, введение крови, контаминация крови или ее избыточное введение. Следовательно, все процедуры по обработке и переливанию крови должны быть асептическими. Избыточное или слишком быстрое введение крови реципиенту приводит к возникновению рвоты, диспноэ, тахикардии и гибели рептилии.

Мониторинг

После переливания крови необходим постоянный мониторинг, чтобы избежать возможных осложнений. Если переливание крови прошло успешно, то реакции, как правило, появляются быстро, в течение нескольких часов после начала переливания. Состояние рептилий труднее оценивать, чем млекопитающих, но частота сердечных сокращений, общее состояние, цвет слизистых оболочек и наполненность пульса должны улучшиться. Нужно следить за гематокритом, который измеряют через 2 часа после переливания крови. Если улучшений не наблюдается, а гематокрит продолжает снижаться, следует искать причины продолжающейся потери крови, гемолиза или пониженного гемопоэза.

Литература

- Brooks M: Transfusion medicine. In: Murtaugh RJ, Kaplan PM, eds: *Veterinary Emergency and Critical Care Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, pp 536–546.
- Campbell TW: Clinical pathology. In: Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 248.
- Jackson OF: Clinical aspects of diagnosis and treatment. In: Cooper JE, Jackson OF, eds: *Diseases of the Reptilia*. London: Academic Press, 1981, p 507.
- Jacobson ER: Laboratory investigations. In: Beynon PH, ed: *Manual of Reptiles*. British Small Animal Veterinary Association, Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1992, p 50.
- Jarchow JL: Hospital care of the reptile patient. In: Jacobson ER, Kollias GV, eds: *Exotic Animals*. New York: Churchill Livingstone, 1988, P19.
- Miller MW, Schertel ER, DiBartola SP: Conventional and hypertonic fluid therapy: Concepts and applications. In: Murtaugh RJ, Kaplan PM, eds: *Veterinary Emergency and Critical Care Medicine*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, p 618.
- Pokras MA, Sedgwick CJ, Kaufman GE: Therapeutics. In: Beynon PH, ed: *Manual of Reptiles*. British Small Animal Veterinary Association, Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1992, p 194.
- Seeler DC: Fluid and electrolyte therapy. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, eds: *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia*, 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996, p 572. Thorson TB: Body fluid partitioning in the Reptilia. *Copeia* 3:592, 1968.

Вирусные заболевания рептилий

ЮРГЕН ШУМАХЕР

У рептилий были обнаружены различные ДНК и РНК-вирусы, но только несколько из них вызывают клинически проявляющиеся заболевания. Вирусными инфекциями с установленной патогенностью вирусов являются парамиксовирусная инфекция гадюковых и негадюковых змей, болезнь включений (БВ) у ложноногих змей и удавов и герпесвирусная инфекция у черепах.

В этой статье описаны патология, клинические симптомы и лечение наиболее важных вирусных болезней, которые поражают частные и зоологические коллекции рептилий. Подробную информацию о патологических и вирусных характеристиках можно получить из оригинальных отчетов и статей (Jacobson, 1986; Schumacher, 1996).

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЗЯТИЯ ПРОБ

Правильное взятие, обработка и анализ проб необходимы для подтверждения вирусной причины болезни. Пробы тканей берут для гистологических анализов, электронной микроскопии и выделения вируса. Биоптаты (из печени, почек и кожи), взятые у больных или погибших рептилий, помещают в 10%-ный нейтральный буферный раствор формалина для гистологического исследования. Для электронной микроскопии пробы помещают в соответствующий фиксирующий раствор Трампа. Для непосредственной идентификации вируса также берут пробу содержимого, например, из везикул и окрашивают для электронной микроскопии (см. Jacobson, 1992 о подробном описании взятия и обработки различных диагностических проб).

При некропсии внимательно обследуют все органы и отмечают все изменения. Образцы всех основных органов помещают в 10%-ный раствор формалина для гистологического исследования. Образцы органов с измененной структурой помещают в фиксирующий материал для электронной микроскопии. Для выделения вируса нужно асептически взять пробы из всех основных органов (печени, почек, селезенки, сердца и легких). Образцы тканей хранят замороженными при температуре -70°C . В продаже есть несколько клеточных культур для рептилий, использующихся в специализированных лабораториях. Однако не все вирусы растут на этих клетках, поэтому необходимо создавать другие первичные клеточные культуры. Для практикующих ветеринарных врачей, которые наблюдают большое количество рептилий, рекомендуется определить протокол взятия и обработки проб совместно со специализированной лабораторией.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

С клинической точки зрения вирусную инфекцию предполагают после появления определенных клинических симптомов и проведения гистопатологических исследований. В качестве прижизненной диагностики выполняют биопсию (печени, желудка, кожи) под контролем ультразвукового датчика и отправляют на гистологические анализы и электронную микроскопию. Мочу, слюнную

жидкость, содержимое из везикул можно направить для электронной микроскопии с негативным окрашиванием и нахождения вирусных частиц. К сожалению, только несколько лабораторий могут работать с клеточными культурами рептилий и лишь немногие вирусы могут быть выделены.

В отношении рептилий было разработано несколько серологических тестов. Для диагностики парамиксовирусной инфекции у гадюковых змей был разработан тест на подавление реакции гемагглютинации (Jacobson, 1993).

Вирусную природу следует предполагать у любого подтвержденного инфекционного заболевания с некупируемыми или временно купируемыми симптомами после лечения антибиотиками.

К сожалению, не существует специфического лечения вирусных заболеваний у рептилий. В большинстве случаев терапия ограничивается поддерживающими мерами, включая профилактику вторичной бактериальной или грибковой инфекции при помощи соответствующих антибактериальных и противогрибковых препаратов. Еще не разработано вакцин против вирусных болезней рептилий. Была опробована вакцина против парамиксовирусной инфекции для восточного бриллиантового гремучника, но реакция на эту вакцину не подтверждена.

ПРОФИЛАКТИКА

Строгое соблюдение гигиены – регулярная дезинфекция клеток и оборудования и строгий карантин – могут стать защитой от занесения инфекции в коллекцию рептилий. Во время карантина нужен тщательный осмотр каждой рептилии. В начале и в конце карантина берут пробы крови и кала. Перед помещением нового животного в коллекцию необходимо диагностировать и вылечить все основные заболевания. Нельзя помещать в коллекцию ослабленных животных, их нужно содержать отдельно. Всех животных, погибших во время карантина, нужно подвергнуть некропсии и отправить пробы тканей на анализ.

ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕРЕПАХ

Герпесвирус был обнаружен у морских, пресноводных и сухопутных черепах. Он вызывает заболевание с серьезными клиническими признаками, кроме того обладающее высокой контагиозностью и смертностью инфицированных животных. В большинстве случаев заболевшие рептилии пережили сильный стресс – перенаселенность, транспортировку или неблагоприятную окружающую обстановку. Плохие условия содержания могут нарушить иммунные функции организма. У зеленых морских черепах (*Chelonia mydas*) может возникать серьезное поражение легких, глаз и трахеи. Болезнь серых пятен и фибропапилломатоз также могут быть вызваны герпесвирусом.

Герпесвирусная инфекция была диагностирована у пресноводных черепах – тихоокеанских болотных (*Clemmys marmorata*), расписных (*Chrysemys picta*) и горбатых, или географических черепах (*Graptemys sp.*), арген-

тинских (*Geochelone chilensis*), пустынных (*Gopherus agassizii*) и шпорносовых черепах (*Geochelone sulcata*). У большинства средиземноморских черепах (*Testudo graeca*) также был выявлен герпесвирус. Путь передачи инфекции неизвестен, но скорее всего, она передается оральным путем. У инфицированных черепах часто появляются истечения из субконъюнктивальных мешков и носовой полости, возникают анорексия и угнетение. Вторичная бактериальная инфекция часто осложняет клинические симптомы и конъюнктивит. Могут наблюдаться диспноэ и отеки ротовой и носовой полости. Также могут присутствовать некротизирующие поражения и абсцессы в ротовой полости, что приводит к дыханию открытым ртом. У пресноводных черепах до гибели не было выявлено никаких специфических клинических симптомов (Jacobson, 1986).

При некропии часто находят гепатомегалию, жировую дегенерацию печени и некротизирующие поражения ротовой полости, гортани и верхних дыхательных путей. При гистологическом исследовании в гепатоцитах, селезенке, легких и почках могут быть найдены внутриклеточные включения и дегенеративные эпителиальные клетки. Часто присутствуют области некроза и инфильтрации смешанных воспалительных клеток.

Диагноз ставят на основании клинических симптомов, анализа биоптата из ротовой полости; окончательный диагноз — по гистопатологическому обнаружению внутриклеточных включений и электронно-микроскопическим доказательствам присутствия вирусных частиц в эпителиальных клетках слизистой оболочки ротовой полости.

Лечение направлено на профилактику и устранение вторичной бактериальной инфекции. Местные и системные антибиотики не могут изменить течение вирусного заболевания. Нанесение 5%-ной мази ацикловира может дать некоторое улучшение средиземноморским черепахам с поражением ротовой полости. Перед помещением новых рептилий в коллекцию необходимо соблюдать строгие профилактические меры и выдержать карантин. Также следует устранить все неблагоприятные факторы окружающей среды, которые могут влиять на иммунную систему рептилии.

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Аденовирусная инфекция была обнаружена у различных видов рептилий — змей, ящериц и крокодилов. Она связана с высокой заболеваемостью рептилий частных и зоологических коллекций. Вероятнее всего, аденовирусная инфекция развивается в стрессовых ситуациях — при перевозке по морю, перенаселенности, неправильном содержании, а также после других инфекционных заболеваний. В некоторых случаях можно предположить оральный путь передачи инфекции.

Клинические симптомы инфекции могут отсутствовать. Североамериканские розовые удавы, крокодилы и вараны могут погибнуть без видимых признаков заболевания. Однако в большинстве случаев присутствуют симптомы поражения ЖКТ — регургитация и анорексия. Также отмечены угнетение, парез конечностей и опистотонус, особенно незадолго до гибели.

Несмотря на то, что в некоторых случаях при некропии не отмечено значительных изменений, результаты в основном заключаются в нахождении поражений ЖКТ в

виде многоочаговых областей кровоизлияний серозной оболочки кишечника. Может наблюдаться отечность слизистой оболочки тонкого отдела кишечника с большим количеством слизи в просвете. Области с кровоизлияниями могут быть найдены и на поверхности увеличенной печени, имеющей светлый оттенок. При световой микроскопии часто наблюдаются некротизирующий энтерит и некроз печени с большими базофильными внутриядерными включениями в гепатоцитах, почечных эпителиальных клетках и эпителиальных клетках ЖКТ.

Диагноз, как правило, ставят постмортально на основании гистологических исследований нескольких органов, в которых обычно выявляют типичные внутриклеточные включения. Точный диагноз можно поставить только после обнаружения вирусных частиц с помощью электронной микроскопии. С клинической точки зрения для диагностики необходимы подробный анамнез и анализ биологических образцов. В подозрительных случаях проводят биопсию печени, пищевода и желудка для гистопатологической оценки и нахождения внутриклеточных включений. По возможности нужно провести выделение вируса, инокулируя в культуру клеток из сердца гадюки суспензией из печени предположительно инфицированных рептилий.

Лечение заключается в назначении антибактериальных препаратов с целью предупреждения развития и контроля вторичной бактериальной инфекции и поддерживающих мероприятиях — инфузионной терапии при дегидратации и поддерживающем питании. Для диагностики и лечения паразитарной инвазии нужны анализы кала. Лечение основных заболеваний может предотвратить развитие клинических признаков вирусного заболевания.

ПАРАМИКСОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЗМЕЙ

У гадюковых змей часто выделяют парамиксовирус, но это заболевание было диагностировано и у негадюковых змей (Jacobson et al., 1980, 1981, 1992). Передача инфекции — горизонтальная, вирусные частицы передаются через секрет дыхательных путей.

Клиническими симптомами респираторного заболевания являются громкие дыхательные шумы, выделения из носовой полости и дыхание с открытым ртом. Вторичная бактериальная инфекция может вызвать стоматит. На конечной стадии болезни часто появляются неврологические симптомы.

При некропии в носовых ходах и трахее находят творожистую массу. Легкие часто отечные и заполнены творожистой массой, образование которой вызвала вторичная бактериальная инфекция. При гистологическом исследовании наблюдается гипертрофия эпителиальных клеток выстилки и эозинофильные внутрицитоплазматические включения. В дополнение часто наблюдается интерстициальная пневмония, обусловленная грамотрицательными бактериями.

Диагноз парамиксовирусной инфекции можно поставить после оценки клинических симптомов, при отсутствии реакции на антибиотики и по серологическим тестам. В ветеринарном учебном госпитале при Флоридском университете был разработан и используется тест подавления реакции гемагглютинации для определения количества антител против змеиного парамикс-

овируса (ЗПМВ) в частных и зоологических коллекциях змей (*Jacobson, 1993*). Анализ подтверждают при некропсии и на основании результатов гистологических и электронно-микроскопических исследований легких инфицированных змей. В специализированных лабораториях парамиксовирус гадюковых змей изолируют на культурах клеток сердца гадюковых змей.

Специфическое лечение не разработано. Для подавления вторичной инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, показана антибактериальная терапия. При подозрении на вспышку ЗПМВ для профилактики распространения вируса в коллекции рекомендуют изоляцию больных змей и строгие меры гигиены. Несмотря на то, что в большинстве случаев инфекция поражает только некоторые виды змей в коллекции, все змеи могут быть инфицированы. На техасских гремучниках была опробована вакцина, но иммунный ответ оказался различным (*Jacobson et al., 1991*). Разработка надежной вакцины сможет защитить большое количество змей в частных и зоологических коллекциях.

БОЛЕЗНЬ ВКЛЮЧЕНИЙ У ЛОЖНОНОГИХ ЗМЕЙ И УДАВОВ

Это заболевание было обнаружено почти у всех рептилий семейства *Boidae*, оно является главной причиной заболеваемости и смертности змей в частных и зоологических коллекциях удавов и ложноногих змей (*Schumacher et al., 1994*). Возбудителем, скорее всего, является вирус из семейства *Retroviridae*. Точный путь передачи инфекции еще не определен, но предполагается, что членистоногие, например, змеиные клещи *Ophyo-nissus natricis*, могут играть роль в распространении вируса. Несмотря на то, что *Boa spp.* могут быть естественными хозяевами вируса, вирусные частицы и тельца-включения, типичные для этого заболевания, были обнаружены и у других видов змей. В некоторых случаях *Python spp.* заболевают болезнью включений после помещения в коллекцию обыкновенных удавов. Впервые появившись, инфекция быстро распространяется в коллекции, особенно среди змей *Python spp.*

Самым распространенным симптомом начальной фазы инфекции у *Boa spp.* является регургитация, она не наблюдается у *Python spp.* Через несколько месяцев заболевание начинает прогрессировать и у удавов развиваются неврологические симптомы — тремор, дезориентация, прострация. У хронически больных змей часто наблюдаются пневмония, стоматит, вызванные вторичной бактериальной инфекцией. Вскоре после заражения у питонов

начинаются тяжелые неврологические нарушения — тремор головы, дезориентация, неспособность удерживать равновесие, опистотонус. После этого у заболевших змей отмечается анорексия, и они погибают. При гистопатологическом исследовании головного мозга инфицированных змей, особенно питонов, часто обнаруживают негнойный менингоэнцефалит.

Характерными признаками инфекции являются эозинофильные внутрицитоплазматические включения в клетках всех органов, особенно почек, поджелудочной железы и головного мозга. Для постановки диагноза требуются выявление типичных включений в биоптатах, подробный анамнез и клиническая оценка, включая определение гематологических и биохимических параметров. У живых удавов лучшим способом диагностики является обнаружение включений в биоптатах почек и печени. Для гистологической оценки можно взять дополнительные биоптаты из желудка и пищевода. Также были разработаны серологические тесты.

Лечение пока не разработано, рекомендуется строгий карантин новых змей (особенно удавов) перед введением их в коллекцию. Когда в коллекции змей диагностирована эта болезнь, рекомендуют изоляцию и эвтаназию больных змей для предупреждения дальнейшего распространения инфекции.

Литература

- Jacobson ER: Viruses and viral associated diseases of reptiles. In: Bels VL, Van den Sande AP (eds): Acta zoologica et pathologica antver-piensia. Maintenance and reproduction of reptiles in captivity. Belgium, 1986.
- Jacobson ER: Laboratory investigations. In: Beynon PH, ed: Manual of Reptiles. British Small Animal Veterinary Association. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 1992, p 50.
- Jacobson ER: Viral diseases of reptiles. In: Fowler ME, ed: Zoo and Wild Animal Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 153.
- Jacobson ER, Gaskin JM, Flanagan JP, et al: Antibody responses of western diamondback rattlesnakes (*Crotalus atrox*) to inactivated ophidian paramyxovirus vaccines. J Zoo Wildl Med 22:184, 1991.
- Jacobson ER, Gaskin JM, Page D, et al: Paramyxo-like virus associated illness in a zoologic collection of snakes. J Am Vet Med Assoc 179:1227, 1981.
- Jacobson ER, Gaskin JM, Simpson CF, et al: Paramyxo-like virus infection in a rock rattlesnake. J Am Vet Med Assoc 177:796, 1980.
- Jacobson ER, Gaskin JM, Wells S, et al: Epizootic of ophidian paramyxovirus in a zoological collection: Pathological, microbiological and serological findings. J Zoo Wildl Med 23:318, 1992.
- Schumacher J: Viral diseases of reptiles. In: Mader DR: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 224.
- Schumacher J, Jacobson ER, Homer BL, et al: Inclusion body disease in boid snakes. J Zoo Wildl Med 25:511, 1994.

Дисэкдис (патологическая линька) у рептилий

Ноха Эбоу-Мадди

Ветеринарные врачи, занимающиеся змеями, часто сталкиваются с затрудненной линькой. Дисэкдис у рептилий является полным или частичным нарушением линьки, это наиболее распространенное состояние, которое наблюдается у змей в неволе. Несмотря на то, что это состояние часто вызвано плохими условиями содержания, некоторые заболевания также могут стать причиной дисэкдиса. В этой статье рассмотрена последовательность экдиса (нормальной линьки) у змей, а затем приведены причины и методы лечения дисэкдиса.

ЛИНЬКА

Кожа рептилий сухая и чешуйчатая, она является таким же эффективным защитным барьером от окружающей обстановки, как и у млекопитающих. У крокодилов и черепах наблюдается постоянная смена кожи. Ящерицы и змеи обновляют эпидермис периодически, у них линька является более сложным процессом. Во время линьки вся кожа сходит одним чулком (у змей) или большими участками (у ящериц).

Когда змеи входят в цикл линьки, у них начинается анорексия. В дикой природе они ищут укромные уголки. Покрывающие тело чешуйки становятся тусклыми за 5–7 дней, после чего линзы (прозрачные чешуйки, покрывающие глаза и образующие слияния век) теряют прозрачность и окрашиваются в молочно-голубой цвет. Через 3–4 дня чешуйки становятся прозрачными, а через 3–6 дней начинается линька. Змеи трутся носом и подбородком о неровные поверхности, чтобы отделить старый эпидермис от нового. После отрыва чешуй в области рта змея может завернуть края старого эпидермиса и выползти из него. При нормальной линьке линзы сменяются вместе со старой кожей. При хороших условиях содержания и правильном питании змеи адаптируются и регулярно линяют в неволе. Однако частота линек может варьировать и зависит от возраста, вида, размера змеи и условий окружающей среды. Период между линьками может колебаться от нескольких дней до нескольких месяцев.

Каждый цикл линьки характеризуется двумя основными фазами. Во время фазы обновления (примерно 14 дней у большинства рептилий) старый эпидермис заменяется новым. С клинической точки зрения этот период характеризуется изменением вида чешуек и заканчивается линькой. Вторая фаза – фаза отдыха, которую можно подразделить на фазу отдыха после линьки, фазу полного отдыха и позднюю фазу отдыха. Основными индивидуальными и видовыми вариациями в продолжительности всей фазы отдыха являются различия в фазе полного отдыха, которая может продолжаться от 2 дней до нескольких месяцев. Известно, что некоторые змеи и ящерицы поедают сброшенную кожу. Это нормальное поведение, потому что кожа является прекрасным источником белков.

Гистологически эпидермис змей состоит из 6 различных типов клеток (прозрачные слоистые клетки, лаку-

нарные клетки, альфа-клетки, мезоклетки, бета-клетки и самый верхний слой из клеток Оберхатчена), покрывающих базальный герминативный слой. Эти клетки организованы в две эпидермальные генерации (старый, или внешний эпидермис и новый, или внутренний эпидермис). Все эпидермальные клетки происходят из герминативного слоя, мигрируют и претерпевают последовательные изменения, пока не приобретут специфические зрелые свойства. Герминативная пролиферация и клеточная дифференциация синхронизированы по всему телу змеи. После линьки эпидермис состоит из трех типов клеток: клеток Оберхатчена, бета-клеток и незрелых альфа-клеток. Во время фазы отдыха после линьки наблюдается пролиферация герминативных клеток и созревание альфа-клеток. В фазе полного отдыха клеточная активность практически не проявляется. По мере окончания поздней фазы отдыха и фазы обновления пролиферация герминативного слоя генерирует клетки, которые завершают внешний эпидермис (шесть типов клеток) и формирует новый эпидермис (три типа клеток). Самый глубокий слой (прозрачные клетки) старого эпидермиса прикреплен к поверхностному слою (клеткам Оберхатчена) нового эпидермиса. Линька приводит к разделению этих двух слоев (*Maderson, 1985*). Преждевременное разделение эпидермиса вследствие неосторожного обращения или грубой фиксации во время фазы обновления приводит к обнажению незрелого эпителия и потенциально серьезному повреждению кожного покрова.

Липидные гранулы внутри мезо-слоя обеспечивают эффективную защиту кожи змеи. Эти гранулы образуют объединенные внутриклеточные комплексы, которые, как считается, поддерживают осмотический градиент и предотвращают потерю воды кожей. Эти структурные и физиологические характеристики, а также постоянные динамические изменения эффективно защищают кожу змеи от дегидратации (*Maderson, 1985*).

Были проведены обширные исследования с целью выявления механизма, контролирующего линьку, в ходе которых была выявлена роль эндогенных гормонов, образующих так называемую ось «гипофиз–щитовидная железа». Однако специфический гормон или гормоны остаются неизвестными. Щитовидная железа змей играет важную роль в частоте линек, однако в литературе были описаны и противоположные явления. В одном исследовании тироидэктомия вначале повысила частоту линек (наблюдалось от трех до шести циклов), однако животные оказались неспособны полностью сменить кожу уже после первой линьки. Через 10 недель после операции наступила гибель. Гистологические исследования кожи выявили особое поражение мезо-клеток и дезорганизацию внутриклеточных объединенных комплексов. Было установлено, что щитовидная железа змей контролирует метаболизм жиров, ускоренный кругооборот гранул приводит к синтезу дефектных гранул и потере целост-

ности кожного покрова как защитного барьера. В другом исследовании тироидэктомия ящериц замедлила частоту линек, но не нарушила синтез эпидермальных клеток. Эти парадоксальные результаты остались без объяснений (*Maderson, 1985*).

ДИСЭКДИС

Дисэкдисом называется затрудненная или нарушенная линька, при которой полностью или частично остается внешний эпидермис. Дисэкдис отмечают у ящериц и иногда у черепах. Ветеринарный врач может наблюдать различные симптомы: змея не может полностью выползти из старой кожи, большие куски старого эпидермиса остаются прикрепленными к коже, возрастает частота циклов линек (иногда остаются куски от нескольких линек), отмечаются дерматит, задержка линьки линз, ухудшение общего состояния и развитие инфекционных заболеваний. В эти процессы могут быть вовлечены множество факторов. Диагностика должна включать полный анамнез с подробным выяснением условий содержания и учетом биологических свойств вида рептилий, общий осмотр и анализ выявленных нарушений.

Стрессы от плохих условий содержания и окружающей обстановки являются основными причинами дисэкдиса. Особое внимание следует обратить на окружающую температуру и влажность. У змей от этих факторов зависит температура тела. Установлены видовые температуры тела. Для оптимальной активности ферментов и иммунологических функций рептилии должны поддерживать собственную только им температуру тела. Установлена прямая зависимость частоты линек от окружающей температуры. При быстром повышении температуры увеличивается частота линек, пока змея не адаптируется к новым условиям. При низкой температуре частота линек снижается. Наблюдается иммуносупрессия, и змея становится восприимчива к заболеваниям. Скорость заживления ран кожи также зависит от окружающей температуры: наибольшая скорость заживления наблюдается при температурах, близких к оптимальным для данного вида змей (*Smith et al., 1988*). Низкая влажность очень вредна для змей и предрасполагает их к постоянной дегидратации. Это часто наблюдается зимой. В зависимости от вида змей влажность окружающей среды может варьировать от 35 до 70% (от пустынных до тропических видов). Распыление воды или помещение свежих веток с листьями в террариум увеличивает влажность. Правильная вентиляция необходима даже если рептилия требовательна к высокой влажности. Везикулы, или волдыри (подкожные, наполненные жидкостью поражения) могут быть вызваны повышенной влажностью, когда в террариуме у змей нет никакого сухого участка. Незалеченные раны могут быть инфицированы вторичной бактериальной или грибковой инфекцией, которая может вызвать сепсис. У черепах отсутствие линьки щитков может быть связано с неправильным кормлением (кормовая остеодистрофия) или недостатком солнечного света.

Как было отмечено ранее, фиксация змей, вошедших в цикл линьки, может вызвать сильные повреждения нежной кожи. С другой стороны, если в террариуме отсутствуют неровные поверхности, то змее будет

трудно отделить старый эпидермис от нового. Можно использовать большие камни или ветки. Также следует обратить внимание на правильность кормления. Как из-за отсутствия корма, так и по причине неправильно подобранных компонентов, у змей не хватает энергии и запаса белка, чтобы обеспечить клеточную пролиферацию и линьку. Гниение чешуи или некротизирующий дерматит могут быть результатом продолжительного голодания.

Раны и старые шрамы от укусов, тепловых и химических ожогов, дерматит или травмы мешают нормальному выворачиванию старого эпидермиса, потому что создают участки патологического слипания кожи. Корки в области носа и подбородка (после чрезмерного трения о стенки и пол террариума в моменты повышенной активности, стресса, трудностей в адаптации к неволе и неправильно содержания) могут замедлить отделение старой кожи. На ранах вдоль тела может остаться старая кожа, которая станет источником для бактериальной и грибковой инфекции. Травматические и хирургические раны стимулируют процесс линьки, который ускоряет заживление наружных слоев кожи.

Системные заболевания часто приводят к вторичным поражениям кожи (красная окраска, некроз и язвы чешуек, целлюлит и образование гранулем). Эти вторичные нарушения и первичный бактериальный и микотический дерматит также затрудняют линьку (*Rossi, 1996*). Неврологические отклонения могут нарушать линьку, вызывая дискоординацию движений. Сильная инвазия эктопаразитами (клещами) может вызывать язвы и как следствие — дисэкдис. Они также могут быть вектором передачи инфекции (*Jacobson, 1977; Mader, 1996*).

В случаях дисэкдиса была зафиксирована эндокринная дисфункция, но эффективного лечения нет. *Frye (1991)* отмечал успешное лечение змей с патологически повышенной частотой линек антигипотиреоидными препаратами, однако автор настоятельно рекомендует оценить функцию щитовидной железы, прежде чем проводить лечение ее дисфункции.

ЛЕЧЕНИЕ

Для лечения змей с полностью оставшейся старой кожей помещают в ванны с теплой водой на 30–60 минут. При ранах кожи можно использовать слабый раствор дезинфицирующего препарата, например, 2%-ный раствор хлорексидина (*Нолвасан, Fort Dodge Laboratories, Inc.*) разводят 1 : 100. Поскольку змея может утонуть, уровень воды должен быть очень низким. Кожу необходимо осторожно стягивать в направлении от головы к хвосту при помощи влажного полотенца. Другой способ заключается в том, что змею располагают в маленьком контейнере между двумя большими полотенцами, обильно смоченными водой. Вес полотенца создает достаточную силу трения, чтобы удалить старую кожу. В случаях частичной линьки пораженные области смачивают теплой водой в течение 15–20 минут, а затем убирают старую кожу влажным полотенцем (*Frye, 1991*).

Линзы остаются, когда они не могут сойти вместе с кожей. Их смачивают влажным ватным тампоном в течение 15 минут, а затем снимают в направлении от медиального угла глаза к латеральному. Некоторые авторы советуют использовать тупой инструмент для захвата краев

линз (Frye, 1991). Эту процедуру нужно проводить очень осторожно. Иногда обнаруживают несколько слоев линз, оставшихся от прежних линек. Их осторожно снимают по одной, и к снятию следующей приступают только после полного удаления предыдущей. Грубые манипуляции с линзами или использование острых и режущих инструментов могут непоправимо повредить глаза. Результатом этих повреждений могут быть преждевременное отделение старого эпидермиса, абсцессы под линзами, обнажение роговицы после полного удаления старого и нового эпидермиса, перфорация роговицы и разрушение глазного яблока.

При любых кожных поражениях рекомендуют провести биопсию кожи и чешуек с последующим направлением на гистологическое исследование, посев бактериальных и грибковых культур и тесты на чувствительность к антибиотикам. Затем назначают соответствующую антибиотикотерапию или применяют противогрибковые препараты (Klingenberg, 1996).

В заключение нужно сказать, что для успешной коррекции дисэкдиса ветеринарный врач должен исследовать и устранить все его причины. Нужно вести регулярные записи веса и длины пациентов, а также фиксировать время кормлений, дефекации, мочеиспускания и линек, что входит в план обычного мониторинга за здоровьем животных.

Литература

- Frye FL: Biomedical and Surgical Aspects of Captive Reptile Husbandry. Malabar: Krieger, 1991, p 173-177. *The causes of dysecdysis in reptiles are reviewed and the clinical approach using antithyroid drugs is discussed.*
- Jacobson ER: Histology, endocrinology, and husbandry of ecdysis in snakes (a review). Vet Med Small Anim Clin 72:275, 1977. *The clinical approach to dysecdysis is reviewed.*
- Klingenberg RJ: Therapeutics. In: Mader DR, ed: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 299. *The principles of antimicrobial use, treatment techniques, and dosages in reptiles are discussed.*
- Mader DR: Dysecdysis: Abnormal shedding and retained eye caps. In: Mader DR, ed: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 368. *The different treatments for dysecdysis are reviewed.*
- Maderson PFA: Some developmental problems of the reptilian integument. In: Cans C, ed: Biology of the Reptilia, vol 14. New York: Wiley-Interscience Publications, 1985, p 523. *This is an extensive review of the reptilian integument, the healing process, and mechanism of control of ecdysis.*
- Rossi JV: Dermatology. In: Mader DR, ed: Reptile Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 104. *The dermatologic problems encountered in reptiles are reviewed.*
- Smith DA, Barker IK, Allen OB: The effect of ambient temperature and the type of wound on healing of cutaneous wounds in the common garter snake (*Thamnophis sirtalis*). Can J Vet Res 52: 120, 1988. *The effect of the type of wound and various ambient temperatures on skin healing is discussed.*

Вторичный гиперпаратиреоз вследствие неправильного кормления зеленых игуан

ДУГЛАС Р. МЕЙДЕР

Метаболическое поражение костей (МПК) является сложным, но очень распространенным заболеванием пресмыкающихся в неволе (Boyer, 1991, 1996). МПК — это общий термин, которым называют различные нарушения целостности и функций костей. Вторичный гиперпаратиреоз вследствие неправильного кормления является самым распространенным МПК, который диагностируют у пресмыкающихся в неволе. Вторичный гиперпаратиреоз — результат нарушений в кормлении и содержании. Самым распространенным этиологическим фактором является продолжительный дефицит пищевого кальция и/или витамина D₃, дисбаланс соотношения кальция : фосфор в корме (обычно избыток фосфора) или недостаточное облучение ультрафиолетовыми лучами дневных рептилий. Тип питания зеленых игуан в дикой природе хорошо изучен (Troyer, 1984), однако точно сбалансированных кормов для игуан в неволе еще не разработано.

При вторичном гиперпаратиреозе происходит избыточное образование гормона паракальцитриола железами в ответ на гипокальциемию, возникающую на фоне неправильного кормления или содержания (McCance and

Heuther, 1990). Для компенсации дефицита кальция начинает выводиться из костей. Результирующая остеопения ослабляет целостность костей. У молодых и растущих рептилий это называется рахитом. У старых рептилий — остеомалацией (McCance and Heuther, 1990).

Вторичный гиперпаратиреоз потенциально может возникать у всех видов рептилий и амфибий, но наиболее распространен у ящериц и черепах (Frye, 1991). В основном болеют молодые рептилии, у которых происходит активный рост костей. У этого заболевания нет типичной клинической картины. У заболевших рептилий могут наблюдаться любые из следующих симптомов: утолщение длинных костей и нижней челюсти, патологические переломы длинных костей и позвоночника (рис. 1), горизонтальная (чаще, чем нормальная вертикальная) ротация лопатки, тетания, мышечная фасцикуляция, гиперрефлексивность, пролапс прямой кишки и клоаки, анорексия, неспособность передвигаться и замедление роста. Выраженность симптомов зависит от многих факторов, включая продолжительность заболевания, возраст и вид рептилии, опыт владельца в распознавании ранних симптомов.

В современной ветеринарной литературе есть множество обзоров и описаний методов лечения вторичного гиперпаратиреоза (Boyer, 1996). Терапия вторичного гиперпаратиреоза в основном сосредоточена на лечении угрожающих жизни нарушений (гипокальциемической тетании), восстановлении и сращении патологических переломов и коррекции кормления. Добавки витаминов и минеральных веществ являются составной частью терапии.

Основная часть информации о вторичном гиперпаратиреозе и действии витамина D₃ посвящена млекопитающим. О рептилиях известно очень мало, поэтому терапевтические рекомендации могут быть только эмпирическими.

Дефицит кальция вызывает частичную деполяризацию нервов и мышц вследствие повышения порогового потенциала (Ganong, 1981; McCance and Heuther, 1990). Симптомы заболевания у людей следующие: спутанное сознание, парестезия мышц в области рта и пальцев, спазм мышц кистей и стоп и гиперрефлексия (McCance and Heuther, 1990). В случае повышения нервно-мышечной возбудимости, вызванной гипокальциемией, наблюдается спастический тремор при стимуляции мышцы конечности уколком. Спазмы и метеоризм в кишечнике являются результатом действия гипокальциемии на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта (McCance and Heuther, 1990). У молодых игуан часто выявляют пролапс прямой кишки.

По мере снижения уровня кальция в крови высвобождается гормон паращитовидной железы (ГПЖ), который повышает уровень кальция в крови путем его резорбции из костей и повышения реабсорбции кальция в почечных канальцах, одновременно увеличивая выведение фосфора с мочой. ГПЖ также стимулирует образование 1,25-дигидроксихолекальциферола, который усиливает абсорбцию кальция в кишечнике.

При заболеваниях, сопровождающихся постоянно низким уровнем кальция в крови (заболевания почек, рахит), обратная связь с паращитовидной железой вызывает ее гипертрофию и вторичный гиперпаратиреоз (McCance and Heuther, 1990). Эта ситуация приводит к множеству неблагоприятных последствий для организма, включая деминерализацию костей. Особое значение при гипертрофии паращитовидной железы имеет потеря отрицательной обратной связи путем повышения сыровоточного уровня кальция или выработки ГПЖ паращитовидной железой.



Рис. 1. Рентгеновский снимок молодой зеленой игуаны (*Iguana iguana*) с тяжелой МПК вследствие вторичного гиперпаратиреоза

Прогноз при вторичном гиперпаратиреозе и патологических переломах осторожный. При переломах позвоночника прогноз неблагоприятный.

ЛЕЧЕНИЕ

До последнего времени лечение вторичного гиперпаратиреоза было направлено на коррекцию условий содержания и кормления, а также на обеспечение большого количества естественного солнечного света. Однако часто этого оказывается недостаточно, особенно при тяжелом вторичном гиперпаратиреозе. Конечной целью лечения этого заболевания являются не только коррекция и восполнение дефицита питательных и минеральных веществ, но также и прекращение процесса разрушения костей и стимуляция роста новой кости.

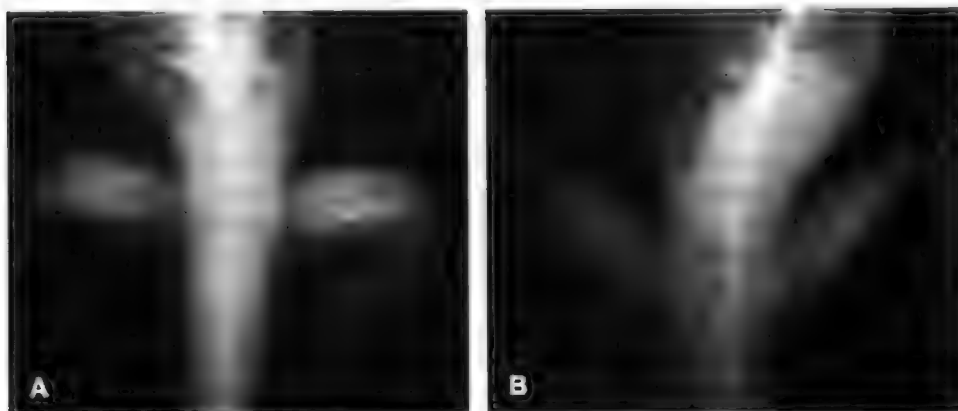


Рис. 2. А. Тазовые и бедренные кости рептилии с рис. 1. В. Повторный рентгеновский снимок через 3 недели лечения, включая и применение ЛКТ



Рис. 3. Рентгеновский снимок той же игуаны через 1 год

Уровень кальция в крови поддерживается системой обратной связи с участием двух гормонов. Низкий уровень кальция в крови стимулирует выработку ГПЖ. При превышении нормального уровня кальция в крови выработка ГПЖ прекращается и повышается образование кальцитонина.

Кальцитонин снижает уровень кальция и фосфора в крови путем подавления резорбции их из костей. Отмечается снижение активности и количества остеокластов, так же как и подавление стимуляции формирования ко-

стей остеобластами. Кальцитонин также снижает уровень кальция в крови путем усиления экскреции кальция с мочой (Riggs, 1991).

Синтетическая форма кальцитонина, лососевый кальцитонин, успешно используется для лечения остеопороза у женщин после менопаузы (Riggs, 1991; Wallach, 1992). Лососевый кальцитонин, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарственными препаратами для лечения МПК с 1975 года, был создан на основе молекулы кальцитонина лосося, который в 40–50 раз эффективнее кальцитонина человека (Wallach, 1992).

Основываясь на успешном применении кальцитонина при остеопорозе у женщин, препарат был опробован для лечения зеленых игуан со вторичным гиперпаратиреозом. Доза кальцитонина лосося для игуан составляет 50 МЕ, ее дают 1 раз в неделю двукратно (рис. 2 и 3). Адекватность этой дозы подтверждена клинической реакцией на лечение и повторными рентгенограммами, показавшими положительные изменения у 400 рептилий. В некоторых случаях рептилиям требуется трехкратное применение препарата, но это возникает редко. В таблице 1 приведены основные правила лечения вторичного гиперпаратиреоза.

Побочными эффектами на лососевый кальцитонин у людей были анорексия, тошнота, рвота, эритема кожи, неспецифическая сыпь, крапивница, полиурия, зуд и отеки (Wallach, 1992). Последовательность аминокислот в лососевом кальцитонине не совпадает с кальцитонином человека. В результате достаточно часто можно наблюдать реакцию образования антител (как при гиперчувствительности I типа) на лососевый кальцитонин после длительного применения в течение 6 месяцев (Wallach, 1992). Поскольку лечение вторичного гиперпаратиреоза лососевым кальцитонином у игуан занимает значительно меньше времени, чем лечение остеопороза, маловероятно развитие реакции образования антител.

Лососевый кальцитонин также оказывает анальгезирующий эффект при болях костной системы у людей. Это связано со способностью препарата стабилизировать или увеличивать костную массу, изменять кровоток через кости скелета, стимулировать эндогенное производство эндорфинов и непосредственно воздействовать на болевые центры в головном мозге (Wallach, 1992), что оказывается полезным при применении лососевого кальцитонина для лечения МПК у рептилий.

Таблица 1. Протокол лечения кальцитонином

Первое посещение	
Оценка состояния рептилии (рентгенография)	
Определение концентрации кальция в плазме крови	
0,1 мл/кг Инджакома* 100, в/м	
1,0 мл/кг Неокалглюкона** п/о 2 раза в день	
Поддерживающее лечение (зондовое питание и т.д.)	
Наблюдение в течение одной недели	
Вторая инъекция 0,1 мл/кг Инджакома	
Первая инъекция кальцитонина*** (50 МЕ/кг)****	
Продолжение применения Неокалглюкона	
Поддерживающее лечение	
Наблюдение в течение двух недель	
Вторая инъекция кальцитонина (50 МЕ/кг)	
Поддерживающее лечение, при необходимости	

*Injacom 100, Roche, Nutley, NJ, 07110

** Neocalglucon, Sandoz Pharmaceuticals, Inc., East Hanover, NJ

***Calcitonin, Calcimar, Rhone-Poulenc, Rorer Pharmaceuticals, Inc., Ft. Washington, PA 19034

****Рептилиям с гипокальциемией с уровнем кальция по нижнему пределу нормы не следует назначать кальцитонин, пока уровень кальция в крови не стабилизируется. Кальцитонин может вызвать внезапную гибель у рептилий с предельным уровнем кальция в крови. Никогда не назначайте кальцитонин рептилиям с нестабильным уровнем кальция.

Таблица 2. Условия содержания игуан с вторичным гиперпаратиреозом вследствие неправильного кормления

Температура – 88–95 °F.
Влажность – примерно 100%.
Ультрафиолетовый свет – как можно больше естественного солнечного света.
Искусственное ультрафиолетовое облучение – Vita-Light (Duro Test), Chrome 50 (General Electric), Reptisun UVB (Zoo Med).
Энтеральное кормление – смешать 1 стакан Ensure, 1 банан и 1 мультивитаминную таблетку (кормить в кол-ве 1–3% от мвсы тела каждые 24 часа).
Обычный рацион – свежий зеленый овощи, никаких животных белков.
Террариум – никаких приспособлений для лазанья.
Брать в руки как можно реже.

Более подробная информация в Barten SL: Lizards. In: Mader DR, ed: Reptile Medicine and Surgery, Philadelphia, WB Sanders, 1997.

Кальцитонин может вызывать угрожающую жизни гипокальциемическую тетанию, однако в медицинской литературе подобные сообщения отсутствуют. По этим причинам кальцитонин лосося не следует назначать рептилиям с неизвестным или возможно низким уровнем кальция в крови. Если владелец по каким-то причинам не желает проводить предварительное обследование рептилии (установить уровень кальция в плазме крови, в норме — 9,0–25,1 мг/дл), тогда разумнее вначале назначить добавки кальция в виде витамина D и кальция на 3 дня, желательно перорально (см. таблицу 1).

Рептилий с гипокальциемической тетанией следует лечить прежде всего от этого угрожающего жизни нарушения, а потом уже от заболевания костей. Этим рептилиям назначают соответствующую инфузионную терапию, тепло, восполняют калории и вводят добавки кальция. При тетании назначают 10% кальция глюконат в дозе 100 мг/кг в/м каждые 6 часов до устранения признаков тетании. После этого рептилиям назначают кальция глюконат для перорального применения (Неокалглюкон, *Sandoz Pharmaceuticals, Inc., East Hanover, NJ*).

Нет никаких показаний для лечения костных нарушений инъекциями кальция. Помимо потенциальных побочных эффектов эти инъекции очень болезненны, и, что более важно, высокие дозы могут вызвать необратимое повреждение почек. Продолжительное лечение вторичного гиперпаратиреоза должно заключаться только в пероральном назначении препаратов кальция.

Лососевый кальцитонин не рекомендуется назначать при гипокальциемии. Препарат лучше применять при вторичном гиперпаратиреозе, сопровождающемся поражением костей, таким как утолщение и размягчение длинных костей и/или нижней челюсти. Без кальцитонина лосося рептилиям для выздоровления при вторичном гиперпаратиреозе ранее требовалось 4–6 месяцев

интенсивного поддерживающего лечения, тогда как с дополнительным назначением кальцитонина лосося — только 4–6 недель. Кальцитонин лосося рекомендуется назначать только в составе комплексного лечения, и, что более важно, необходимо провести изменения в рационе и условиях содержания (таблица 2).

Пока не будут точно установлены потребности в питательных веществах у различных видов рептилий, вторичный гиперпаратиреоз будет по-прежнему оставаться проблемой. В настоящее время кальцитонин лосося включают в протоколы лечения вторичного гиперпаратиреоза, возникшего вследствие неправильного кормления, благодаря его способности подавлять разрушительные процессы и оказывать анальгезирующий эффект на кости скелета.

Литература

- Anderson NL: Diseases of Iguana iguana. *Compend Contin Educ Prac Vet* 14:1335, 1992.
- Bernard JB, Oftedal OT, Barboza PS, et al: The response of vitamin D-deficient green iguanas (*Iguana iguana*) to artificial ultraviolet light. In: *Proceedings of the American Association of Zoo Veterinarians*, 1991, p 147.
- Boyer TH: Common problems and treatment of the green iguana (*Iguana iguana*). *Bull Assoc Kept Amphib Vet* 1:8, 1991.
- Boyer TH: Metabolic bone disease. In: Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 385.
- Frye FL: *Biomedical and Surgical Aspects of Captive Reptile Husbandry*, 2nd ed. Malabar, FL: Krieger Publishing, 1991, p 47.
- McCance KL, Huether SE: *Pathophysiology: The Biological Basis of Disease in Adults and Children*. St Louis: CV Mosby, 1990, p 97.
- Riggs BL: Overview of osteoporosis. *West J Med* 154:63, 1991.
- Scott PW: Nutritional diseases. In: Beynon PH ed: *Manual of Reptiles*. Gloucestershire, British Small Animal Veterinary Association, 1992, p 133.
- Troyer K: Diet selection and digestion in *Iguana iguana*, the importance of age and nutrient requirements. *Oecologia* 61:201, 1984.
- Wallach S: Calcitonin treatment in osteoporosis. *The Female Patient* 17:35, 1992.

Проблемы с откладкой яиц у зеленых игуан *Iguana iguana*

СТИВЕН Л. БАРТЕН

Зеленые игуаны (*Iguana iguana*) являются яйцекладущими ящерицами со сложной биологией размножения, на которую влияют различные поведенческие и социальные стимулы, а также окружающая среда. Поскольку условия в неволе сильно отличаются от дикой природы и влияют на размножение, то самки игуан могут давать потомство и без присутствия самцов, поэтому проблемы с откладкой яиц являются частыми клиническими нарушениями у взрослых самок зеленых игуан.

БИОЛОГИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ

У игуан процесс созревания яиц начинается в конце второго года жизни, затем они способны к размножению каждый год. На цикл размножения влияет скорее дождливый сезон, а не продолжительность светового дня. Рост фолликулов и накопление желтка, или вителлогенез, начинается в середине октября, в конце дождливого сезона. Ухаживание и спаривание совпадают с началом сухого сезона в декабре и январе. Ухаживание, продолжа-

ющееся 2–4 недели, предшествует копуляции; самка совершает несколько копуляций с разными самцами. Овуляция происходит в течение всего января, когда диаметр яйцеклеток достигает 20 мм, что соответствует 5 неделям после первой копуляции. Откладывание яиц происходит через 3–4 недели после овуляции в феврале и марте (Dugan, 1982). Наиболее благоприятными для откладки яиц являются сухие и хорошо прогретые места, поэтому самки способны мигрировать на большие расстояния (более 3 км) в поисках таких мест и даже переплывать на другие острова. Распространена общественная откладка яиц (Wiewandt, 1982). Гнездо является сложной системой туннелей и камер на глубине 1 метра под землей, причем гнездовая камера устраивается в боковой стенке туннеля. Кладки составляют от 14 до 76 яиц среднего размера 39 × 26 мм и весом от 9 до 14 г (Wiewandt, 1982). Есть неподтвержденные сообщения о кладках по 100 яиц у игуан, содержащихся в неволе. Детеныши вылупляются в апреле и мае.

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕРЕМЕННОСТИ ИГУАНЫ В НЕВОЛЕ

Различные условия содержания заставляют игуан размножаться практически круглый год. Поведение может походить на модель дикой популяции, где есть два коротких сезона размножения весной и осенью или один длинный сезон с осени до весны или с весны до лета. При длине от носового щитка до анального отверстия в 260 мм игуана уже может откладывать яйца, потому что половое созревание определяется скорее размером, чем возрастом. По мере прогрессирования вителлогенеза присутствие от двух до пяти дюжин яиц и больше, каждое из которых заполняет по 20 мм целома, может вызвать снижение аппетита и полную анорексию. Целомическая полость может и не быть растянутой.

В неволе у некоторых игуан процесс откладки яиц останавливается до овуляции, что называется предовуляционной задержкой яиц, или фолликулярным стазом. Причины этого остаются неизвестными, но, видимо, относятся к неблагоприятным социальным и условиям окружающей среды. Возможны одно или несколько последствий этого явления. Чаще всего игуана продолжает отказываться от корма, теряет жировую и мышечную массу и при отсутствии лечения неизбежно умирает от дегидратации, голода и гипокальциемии. Часто хрупкие яйцеклетки разрушаются во время прыжка или падения самки или ятрогенно во время пальпации, что приводит к желточному перитониту. Иногда яйцеклетки задерживаются в развитии, их содержимое сгущается, что вызывает продолжительную гипофагию. В очень редких случаях яйцеклетки рассасываются (видны при первом визите к ветеринарному врачу, через месяц исчезли). При резорбции яйцеклеток лечения не требуется, но это случается слишком редко. Резорбция яиц невозможна после овуляции и формирования скорлупы.

В других случаях происходит овуляция. Яйцеклетки проходят через воронку яйцевода в магнум, где находятся скорлуповые железы и происходит формирование скорлупы. У некоторых игуан процесс на этом останавливается, и отложения яиц не происходит. Это называется постовуляционной задержкой яиц и может быть вызвано отсутствием подходящего места для откладки яиц,

слабым мышечным тонусом из-за отсутствия физической нагрузки и физической обструкции тазового канала (последствие метаболического поражения костей, нефромегалии, уролитиаза или несформировавшихся яиц), метаболическим дисбалансом (гипокальциемия) и инфекциями репродуктивного тракта или клоаки (Barten, 1993; Divers, 1996). Заболевшие ящерицы продолжают отказываться от корма, у них развиваются дегидратация, кахексия и часто гипокальциемия, без лечения они могут погибнуть. Другие самки откладывают яйца в любом месте, не строя гнездо, остальные задерживают откладку яиц, пока не найдут закрытую камеру, и тогда нормально откладывают яйца. Большинство ящериц перед откладкой яиц становятся очень активными и ожесточенно роют норы.

Не всегда беременная игуана будет задерживать откладку яиц – вполне возможно, что у нее нормально пройдет весь репродуктивный цикл. Предсказать продолжительность этого цикла очень проблематично, потому что у этих животных срок беременности не фиксирован. Откладки яиц не следует ожидать в течение нескольких дней после признаков полового поведения, копуляции или начала анорексии.

Определение пола

Пол игуан с длиной тела больше 260 мм можно определить по внешним признакам. У половозрелых самцов высокие дорсальные шипы; подгрудок, чешуйки и голова крупнее, чем у самок. Более точно определить пол игуан с длиной тела больше 200 мм можно по ряду бедренных пор, которые находятся с вентральной стороны бедра. У самцов эти поры больше и обычно хорошо развиты, у половозрелых самок остаются маленькими. Хотя могут быть и ошибки, у маленьких самцов поры мельче, чем у крупных самок: в основном диаметр пор у самцов больше 1 мм, а у самок – меньше 1 мм. Таким образом, пол определяется по диаметру бедренных пор, высоте дорсального гребня и длине тела (Rodda, 1991). Присутствие парных копулятивных органов в основании хвоста с вентральной стороны является главным признаком самца. Измерение глубины кармана гемипениса при помощи тупого зонда – надежный метод определения пола у взрослых игуан, но пол можно выявить и по уже описанным методам. Для определения пола у молодых игуан зондирование и выталкивание гемипенисов неприемлемы.

Оценка состояния игуаны

С клинической точки зрения беременность у игуан может быть как ожидаемым состоянием, так и неожиданным событием. Владелец может отмечать следующие симптомы – снижение аппетита или анорексию, уменьшение активности, увеличение живота, активное рытье нор и откладка одного или нескольких яиц. Нужно собрать полный анамнез и выполнить общий осмотр. Внешний вид ящерицы имеет большое значение – беременная здоровая игуана остается блестящей, проворной и с хорошим мышечным тонусом. Она высоко поднимается на пальцах и активно обследует окружающую обстановку. Неуклюжие и угнетенные ящерицы наверняка больны. Положение глаз и тургор кожи обследуют с точки зрения дегидратации. Не следует путать растянутый целом, наполненный яйцами, с мышечной массой: состо-

яние рептилии оценивают по количеству мышечной массы вокруг таза, конечностей и у основания хвоста. Пальпацию целомической полости следует выполнять очень осторожно, чтобы не допустить повреждения предовуляционных яйцеклеток с тонкими стенками, что приводит к потенциально смертельному желточному перитониту. При пальпации яйцеклетки ощущаются как множественные, мягкие и круглые целомические массы диаметром примерно 20 мм. Путем пальпации невозможно отличить предовуляционные яйцеклетки от постовуляционных.

Нужно собрать минимальные данные – общий анализ крови, уровень кальция, фосфора и мочевой кислоты в сыворотке – и выполнить рентгенографию. Кровь берут из вентральной каудальной вены. Дегидратация, инфекции, гипокальциемия и заболевания почек часто сопровождаются задержкой откладки яиц, их следует устранять до лечения самой задержки. Сывороточный уровень кальция у беременных игуан должен составлять 20–25 мг/дл, у небеременных ящериц он составляет 8–12 мг/дл (Campbell, 1996). Гиперфосфатемия и соотношение кальция : фосфор меньше 1 указывают на поражение почек, эти изменения обычно предсказывают повышение уровня мочевой кислоты (Campbell, 1996). По рентгеновским снимкам оценивают различные метаболические поражения костей, искривление или узость тазового канала, нефромегалию, слитые или неправильной формы яйца, уrolиты и другие изменения, которые могут помешать прохождению яиц. Как правило, предовуляционные яйцеклетки округлой формы, а постовуляционные яйца – овальной. В обоих случаях яйцеклетки могут заполнять всю целомическую полость. Присутствие скорлупы показывает, что яйца находятся в яйцеводах. Скорлупа яиц у ящериц слабо кальцифицирована и более рентгенопрозрачна, чем у птиц и черепах. Если скорлупа не видна, яйцеклетки также могут находиться в яйцеводе, но на стадии до формирования скорлупы. Негативная контрастная рентгенография с использованием 5–10 см³ воздуха, который вводят в целомическую полость (осторожно, чтобы не повредить иглой яйцеклетки), позволит лучше визуализировать яйца, чем простая рентгенография (Divers, 1996). Для дифференциации пред- и постовуляционных яйцеклеток можно использовать и УЗИ.

ЛЕЧЕНИЕ

У беременной игуаны с нормальными результатами общего осмотра и лабораторных анализов может и не быть задержки откладки яиц, поэтому владельца можно отправить домой с рекомендациями по созданию для рептилии оптимальных температурных условий, обеспечению полноценного рациона, достаточного количества ультрафиолетового света и предоставлению закрытого гнездового ящика. В качестве последнего можно использовать два туалетных лотка для кошек, составленных краями один на другой. Затем их соединяют клейкой лентой и прорезают отверстие в торце верхнего лотка. Можно взять пластиковый мусорный ящик, крышку закрепить в закрытом положении и прорезать в ней входное отверстие. Для доступа к отверстию необходимо подвести и укрепить наклонную доску или другое приспособление. Ящик наполняют влажной, но не сырой смесью гончарной глины и песка. На 14 кг стерильной гончарной глины берут 1 кг песка и 9 стаканов теплой

воды (Kaplan, 1994). Ящик должен стоять в теплом и спокойном месте, тогда ящерица им заинтересуется. Игуаны часто закрывают отверстие ящика глиной, когда роют нору и откладывают яйца в течение нескольких часов, после чего появляются крайне уставшими.

Нужно следить за продолжительностью пониженного аппетита или анорексии. Здоровые игуаны откладывают яйца примерно через 4 недели после снижения аппетита. Ящерицу нужно повторно обследовать, если она не отложила яйца через 4 недели, либо раньше, если она выглядит угнетенной и слабой. Если ящерица находится в хорошей форме, а яйцеклетки еще в предовуляционной фазе, то проводят овариоэктомию. Если на рентгеновских снимках видны яйца в скорлупе, а гематологические параметры находятся в норме, для стимуляции отложения яиц вводят глюконат кальция в дозе 100 мг/кг в/м каждые 6 часов, а затем окситоцин в дозе 10 МЕ/кг в/м каждые 6 часов и через 1 час после инъекции глюконата кальция и осмотра гнездового ящика (Mader, 1996a). Согласно другому способу, окситоцин можно вводить медленно внутрикостно или путем внутривенной капельной инфузии в дозе 5–10 МЕ/кг (Divers, 1996). Если через 24 часа яйца не появились, то выполняют сальпинготомию или овариосальпингэктомию.

Перед операцией в течение 1–3 дней следует стабилизировать состояние угнетенных и ослабленных игуан. Если задержка откладки яиц вызывает ухудшение общего состояния, то ящерицы слабеют намного быстрее змей или черепах, поэтому нельзя медлить с лечением. Средняя температура окружающей среды должна составлять 35°C. Внутрикостно (через большеберцовую кость), внутривенно (через поверхностную латеральную вену грудной конечности) или внутрицеломически через катетер вводят подогретый раствор Рингера или изотонический солевой раствор в дозе 10–40 мл/кг (Divers, 1996; Jenkins, 1996; Mader, 1996a). Внутрицеломический способ введения не самый лучший способ вследствие отсутствия свободного места в целомической полости у беременных игуан и риска ятрогенного повреждения яиц. Капельная система позволяет точно дозировать малые объемы жидкости. Гипокальциемию устраняют введением кальция глюконата (НеоКалглюкон, Novartis, East Hanover, NJ) в дозе 1 мл/кг п/о 2 раза в день и однократной инъекцией витамина D в дозе 100 МЕ/кг в/м (Mader, 1996a). Зондовое кормление используют очень осторожно, поскольку переполненная целомическая полость может вызвать регургитацию и аспирацию корма. Энтеральное кормление (жидкий корм, диетические рационы для людей) рекомендуется в количестве 5 мл/кг в день или меньше (Mader, 1996a). При показаниях можно назначать антибиотики, аллопуринол и другие препараты. 1–3 дня поддерживающего лечения снижают риск, связанный с хирургическим вмешательством. Перед операцией необходимо, чтобы уровень кальция в сыворотке крови восстановился до нормы.

Хирургическое вмешательство

Препараты для анестезии и техника хирургической операции описаны в соответствующей литературе (Mader, 1996a). Рептилию подвергают общей анестезии с использованием 2–3%-ного изофлюрана с предварительной премедикацией или без нее, затем готовят операционное поле. Показано предоперационное введение антибиоти-

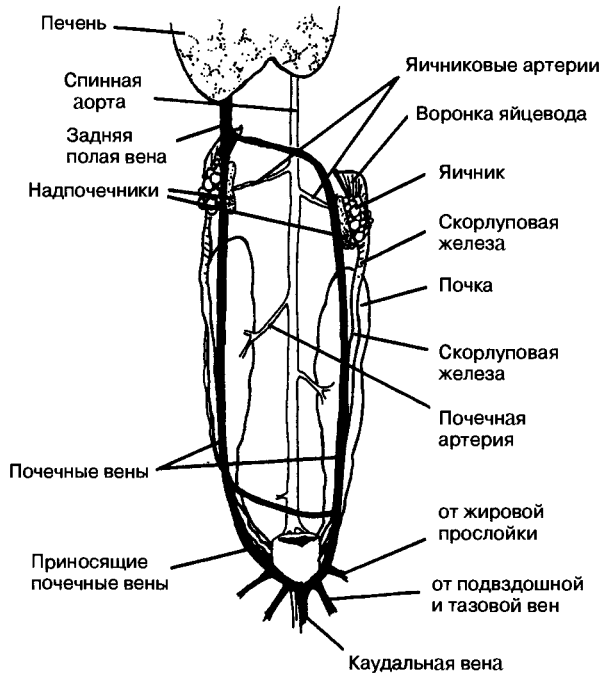


Рис. 1. Кровоснабжение половых путей самки игуаны (Данные из Bennett RA, Mader DR: *Soft tissue surgery*. In: Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996)

ков, поскольку кожный покров рептилий очень трудно продезинфицировать. Рекомендуются цефтазидим в дозе 20 мг/кг в/м каждые 72 часа или цефалексин в дозе 20 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 7 дней (Divers, 1996; Mader, 1996a). Используют стандартные электрокардиографические или пульсовые оксиметрические мониторы. Лучше всего видно состояние рептилии, если использовать самоклеящаяся пластиковая пленка. Температурные условия перед операцией, во время нее и после должны составлять не менее 32–35 °C.

Во избежание повреждения большой вентральной брюшной вены рекомендуют парамедианную целиотомию. Однако эта вена лежит в поддерживающей связке, поэтому ее легко обойти и при обычном медианном доступе. В последнем случае уменьшаются послеоперационные кровотечения и боль. Если вену случайно повредить, то коллатеральная циркуляция позволит лигировать ее без каких-либо последствий (Mader, 1996a). Разрез выполняют в центре между мечевидным отростком и лонной костью. Тонкостенный мочевого пузыря обычно растянут, его следует обойти.

При задержке откладки предовуляционных яиц яичники заполняют целомическую полость. Один яичник поднимают через разрез, при этом нельзя допустить разрывов тонких оболочек и попадания желтка внутрь целомической полости. При чрезмерном вытягивании также можно оторвать кровеносные сосуды яичников от полой вены, вызвав сильное кровотечение, которое трудно контролировать. Левый яичник прикреплен связкой яичника к почечной вене. Левый надпочечник — белая продолговатая железа, лежит внутри связки между указанными

выше структурами. Правый яичник сходным образом прикреплен к полой вене, но правый надпочечник находится от него с противоположной стороны от полой вены (рис. 1). Несколько яичниковых сосудов в яичниковой связке нужно лигировать моноволоконными синтетическими рассасывающимися швами № 3–0 или 5–0. Облегчают задачу гемостатические скобки (Hemoclips, Fort Dodge Animal Health, Fort Dodge, IA). После удаления первого яичника процедуру повторяют с противоположной стороны. Нет необходимости удалять яйцеводы, потому что не было отмечено случаев послеоперационного пиосальпингита (Mader, 1996a).

При постовуляционной задержке яиц теоретически возможно выполнить сальпинготомию и удалить яйца, оставив репродуктивный тракт нетронутым. В действительности дюжина яиц и хрупкая скорлуповая железа делают такой подход невозможным. Необходимо выполнить несколько разрезов яйцеводов, чтобы затем нежные ткани можно было легко разорвать. Очень трудно, практически невозможно сшивать яйцеводы. Более того, задержка откладки яиц обычно повторяется через год. Лучшим методом является овариосальпингэктомия. Выделяют один яйцевод. В мезосальпинксе присутствуют много сосудов и широкая связка, каждый из них следует лигировать моноволоконными синтетическими рассасывающимися швами № 3–0 или 5–0 или гемостатическими скобками. Последние сокращают продолжительность операции и настоятельно рекомендуются. Яйцевод лигируют и отрезают как можно ближе ко входу в таз. Осторожно отодвигают мочевого пузыря и следуют по яйцеводу до его конца. Если этого не сделать, яйцевод можно лигировать слишком краниально, оставив в нем одно или даже несколько яиц. Эта процедура повторяется с другим яйцеводом. Яичники выделяют и удаляют, как описано ранее, иначе будущие яйцеклетки будут выходить непосредственно в целомическую полость. Яичниковая связка короче и яичниковые сосуды меньше, чем при предовуляционной задержке яиц, что сильно затрудняет лигирование.

По возможности тонкий и подвижный мышечный слой закрывают моноволоконными синтетическими рассасывающимися швами № 3–0 или 5–0, осторожно обходя вентральную брюшную вену. Кожный покров — прочный слой, поэтому его закрывают непрерывным горизонтальными матрацными швами с использованием нерассасывающегося шовного материала. Для защиты разреза используют цианоакрилатные тканевые клеи или легкую повязку. Для контроля боли в первые 48 часов после операции используют флуниксина меглумин в дозе 2 мг/кг в/м каждые 24 часа или буторфенол в дозе 0,05 мг/кг в/м каждые 24 часа (Mader, 1996a). Швы удаляют через 4 недели, но они могут сойти раньше самостоятельно во время линьки.

Литература

- Barten SL: The medical care of iguanas and other common pet lizards. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 23:1213, 1993. A broad overview of the clinically significant aspects of husbandry, disease syndromes, and medical care of iguanas and other common pet lizards.
- Campbell TW: Clinical pathology. In: Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 248. A thorough review of blood collection, hematology, blood chemistries, and cytodiagnostic techniques in reptiles.

- Divers SJ: Medical and surgical treatment of pre-ovulatory and post-ovulatory egg stasis in oviparous lizards. Proceedings of the Association of Amphibian and Reptilian Veterinarians, Tampa, FL, 1996, p 119. *A review of egg retention in lizards, stressing patient evaluation, medical treatments, and surgical techniques.*
- Dugan B: The mating behavior of the green iguana, *Iguana iguana*. In: Burghardt GM, Rand AS, eds: *Iguanas of the World: Their Behavior, Ecology, and Conservation*. Park Ridge, NJ: Noyes Publications, 1982, p. 320. *A broad description of the mechanisms and adaptive strategies of mate acquisition in the green iguana, based on studies of a wild population on Flamenco Island, Panama.*
- Jenkins JR: Diagnostic and clinical techniques. In: Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996, p 264. *Techniques for physical restraint, administration of parenteral medication, venipuncture, intravenous and intraosseous catheterization, sample collection, and endoscopy and laparoscopy.*
- Kaplan M: Preparing for egg-laying and incubation of potentially fertile eggs. [On-Line]. Available <http://www.sonic.net/melissk/index.html>. 1994. *A guide for iguana owners on the behavior of the gravid iguana, setting up the egg laying box, and incubation of iguana eggs.*
- Mader DR: Reproductive surgery in the green iguana. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 5:214, 1996a. *A practical review of surgical procedures for the reproductive tracts of both male and female iguanas.*
- Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1996b. *A comprehensive, practical text geared for the practitioner. Sections include normal biology, special techniques and procedures, differential diagnosis by symptoms, and specific diseases and conditions.*
- Rodda GH: Sexing Iguana iguana. *Bull Chicago Herp Soc* 26:173, 1991. *A simple table was developed from measurements of road-killed iguanas to identify gender based on snout-vent length, dorsal crest height, and femoral pore diameter.*
- Wiewandt TA: Evolution of nesting patterns in Iguanine lizards. In: Burghardt GM, Rand AS, eds: *Iguanas of the World: Their Behavior, Ecology, and Conservation*. Park Ridge, NJ: Noyes Publications, 1982, p 119. *A qualitative study of iguanine lizard nesting behavior, including size and age of first nesting; egg, clutch, and hatchling sizes; nesting phenology; nest site selection; and communal nesting.*

Сальмонеллез рептилий

Ричард К. КЭМБРИ

Майкл В. МАКТИЛЛ

Рептилии часто бывают носителями *Salmonella*. Все основные виды рептилий могут быть ее носителями, включая ящериц, змей, черепах и крокодилов. В большинстве случаев микроорганизмы просто являются комменсалами ЖКТ, не причиняя никакого вреда хозяину. Действительно, сальмонеллы могут быть частью нормальной кишечной микрофлоры у рептилий. Относительно того, что некоторые серотипы сальмонелл могут быть первичными патогенами для рептилий, мнения расходятся. Оппортунистическая инфекция считается патофизиологическим механизмом в том случае, когда популяция сальмонелл вызывает заболевание.

По мнению представителей здравоохранения, все изоляты сальмонеллы обладают зоонозным потенциалом. Из-за растущей популярности рептилий в качестве домашних животных соответственно растет риск заражения сальмонеллезом. Например, официальный ввоз рептилий вырос в 29 раз с 1986 года (22 806) до 1993 года (798 405) (Anonymous, 1995). Исследования в штате Нью-Йорк показали, что в 1993 году наблюдалось более 700 случаев сальмонеллеза у людей (желудочно-кишечная инфекция *Salmonella*) вследствие заражения от рептилий (Ackerman, 1995). Несмотря на то, что у большинства людей это самокупирующееся заболевание, некоторым группам населения (новорожденным, маленьким детям, людям с иммуносупрессией, пожилым людям) сальмонеллез и его последствия могут угрожать жизни. Последние исследования случаев сальмонеллеза у людей показали, что контакта при взятии рептилий в руки не всегда достаточно для передачи инфекции. Чаще заражение случается пу-

тем проглатывания бактерий после контакта с зараженными предметами или инфицированными людьми.

ВОЗБУДИТЕЛЬ

Род *Salmonella* принадлежит к семейству *Enterobacteriaceae*: неспорообразующим, подвижным, факультативно анаэробным грамотрицательным палочкообразным бактериям. За эти годы было разработано множество классификационных схем, а использование молекулярной генетики в бактериологии привело к дальнейшему таксономическому пересмотру. В первоначальной классификации «Ewing» в роде *Salmonella* рассматривались три вида: *S. typhi*, *S. choleraesuis* и *S. enteritidis* с более чем 2 000 серотипами (сероварами) у каждого вида. По новой классификации, одобренной Центром по контролю и профилактике болезней (CDC, Служба здравоохранения США), род подразделяют только на два вида: *S. bongori* с 18 редкими серотипами и *S. enterica* (в предыдущей схеме *S. choleraesuis*), в который входит 6 подвидов с более чем 2 300 серотипами (McWhorter-Murlin and Hockman-Brenner, 1994). В каждой классификации видовое название разделялось для практического использования и заменялось названием серотипа или подвида и числовым кодом в случае неназванного серотипа. Например, серотип *Poona Salmonella enterica* стал называться *Salmonella Poona*. Распространенный изолят рептилий, ранее известный как *Arizona hinshawii*, теперь классифицирован как подвид *arizonae* вида *Salmonella enterica*.

В соответствии с классификацией CDC у рептилий было изолировано примерно 1000 различных серотипов,

большинство из которых способно вызывать зоонозные заболевания у людей. Несмотря на то, что все серотипы сальмонелл считаются потенциально патогенными для людей, факторы вирулентности внутри серотипов могут изменять выраженность и контагиозность заболевания.

Пути заражения рептилий сальмонеллезом следующие - фекально-оральная передача, потребление контаминированного корма, трансовариальная и клоакальная контаминация яиц. Известно, что молодые травоядные ящерицы (игуаны и другие) поедают кал взрослых ящериц, возможно, для заселения кишечника нормальной микрофлорой. Сальмонеллы могут остаться жизнеспособными в окружающей среде какое-то время, особенно во влажной местности, населенной большим количеством рептилий, что делает этот регион постоянным источником инфекции.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ У РЕПТИЛИЙ

Комменсальные сальмонеллы, населяющие пищеварительный тракт здоровых рептилий, обычно не вызывают у них заболевания. Однако при абсцессах, остеомиелите позвоночного столба, инфекционном стоматите, пневмонии, гепатите, сплените, нефрите, гастрите, энтерите, целомите, эпикардите, миокардите и сепсисе на чистых культурах были обнаружены определенные серотипы, которые были доминирующими микроорганизмами. Пока не ясно, являлись ли сальмонеллы основным патогеном в каждом случае вышеперечисленных болезней. Скорее, они являлись проявлением вторичной инвазии оппортунистическими бактериями. Основное заболевание может быть выявлено по клиническим признакам или при некропсии или может остаться неустановленным. Клинические симптомы неспецифичны. Иногда наблюдаются анорексия, регургитация, но в других случаях внезапная гибель не сопровождается никакими симптомами.

ДИАГНОСТИКА

Изоляция сальмонелл из пораженной ткани коррелирует с нахождением грамотрицательного микроорганизма при гистологических анализах пораженных тканей и является свидетельством патогенности данного возбудителя. И наоборот, изоляция сальмонелл при посеве кала или смыва с клоаки больной рептилии предоставляет мало информации о роли возбудителя, потому что количество здоровых носителей инфекции может превышать 90%.

Ветеринарные врачи иногда просят провести обследование рептилии или группы рептилий на выявление носителей. Такие требования могут поступать от: практикующих специалистов или сотрудников органов здравоохранения при опасности зоонозов; владельцев коллекций, которые хотят подтвердить, что у их рептилий нет сальмонеллеза; зоопарков, реабилитационных центров диких животных; устроителей общественных выставок и образовательных программ в школах, которые хотят показать рептилий. Практикующие ветеринарные врачи должны понимать, что пробы от рептилий могут таить множество ловушек – от методов взятия этих проб до интерпретации результатов анализов.

Во-первых, смывы с клоаки меньше подходят для культивирования бактерий, чем кал. Отрицательные результаты посева единичного образца из каждого источ-

ника не могут быть доказательством, что рептилия не инфицирована сальмонеллами. Только отрицательные результаты *трех* посевов, взятых с интервалом в 2 недели, могут считаться надежным результатом исследования, но даже они не освобождают ветеринарного врача от подозрений, потому что у рептилий есть феномен перемежающегося выделения бактерий. И, наконец, методы лабораторного культивирования бактерий могут явно влиять на скорость роста сальмонелл. В 1992 году были проведены лабораторные исследования больных цыплят и проб из инфицированных птичников, при этом была выявлена большая скорость роста сальмонелл (98% против 55%). В первом случае применяли 24-часовую инкубацию и через 5 дней обогащали культуры тетратионовым бульоном, во втором случае проводили только 24-часовое обогащение тетратионовым бульоном (Waltman *et al.*, 1993). В той же работе было опубликовано исследование, проведенное в ветеринарных диагностических и независимых лабораториях США. В нем отмечалось, что 51% из более чем 50 респондентов только инкубировали культуры в течение 24 часов перед введением в питательную среду. Из этого следует, что более половины лабораторий неправильно изолируют 40–50% потенциальных сальмонелл в своих образцах.

Перемежающееся выделение бактерий и неправильные лабораторные методы культивирования бактерий являются основными причинами неудачи программы выявления сальмонелл у рептилий. Возможно, эти факторы были причиной неудачи программы, утвержденной Управлением по контролю за продуктами и препаратами в 1970 году: после всех проведенных в лабораториях исследований домашних черепах были констатированы несколько случаев заболеваний и выздоровления от сальмонеллеза людей, инфицировавшихся от рептилий, «свободных» от возбудителя. Поэтому до тех пор, пока не будут проведены контрольные исследования надежного метода, нужно считать всех рептилий потенциально положительными на сальмонеллез и отказываться сертифицировать рептилий как «свободных» от сальмонеллеза.

ЛЕЧЕНИЕ

Как правило, лечить клинически здоровых домашних рептилий, в кале которых были найдены сальмонеллы, не рекомендуется. Антибиотики стимулируют развитие резистентных штаммов и в лучшем случае могут только подавить рост бактерий, вызвав у рептилии состояние носительства с последующим выделением бактерий через недели и даже месяцы после лечения. Больным рептилиям с гастроэнтеритом назначают поддерживающее лечение – инфузионную терапию и соответствующие препараты, назначаемые людям и млекопитающим. В некоторых случаях – особо ценным видам рептилий в зоологических коллекциях, при подозрении на сальмонеллез (результаты посева кала положительные) и отсутствии других этиологических возбудителей – могут назначаться антибиотики. Их выбор проводят по результатам теста на чувствительность к антибиотикам.

УГРОЗА ЗДОРОВЬЮ ЛЮДЕЙ

Уже в 1960–1970-е годы стала ясна зависимость между содержанием домашних черепах и заболеваниями сальмонеллезом. В 1970 году Центр по контролю заболеваний

Таблица 1. Правил профилактики заражения людей инфекцией *Salmonella* при контактах с рептилиями

Всегда мыть руки после взятия в руки рептилий, чистки террариума или любых находящихся там предметов
Всегда мыть руки перед едой, курением или любым занятием, связанным с поднесением рук близко ко рту
Следить, чтобы дети мыли руки сразу после контактов с рептилиями или террариумом
Мыть руки правильно, используя мыло и теплую проточную воду. Намыливать и тереть обе руки полностью, включая ладонь, тыльную сторону, между пальцами и под ногтями. Смыть мыло большим количеством воды и вытирать руки бумажным полотенцем. Закрывать воду чистым бумажным полотенцем, а не рукой
Рептилий содержать вне мест, где готовят, едят или хранят пищу. Не использовать кухонные предметы (тряпки и дезинфицирующие вещества) для чистки террариума
Для чистки террариума и взятия рептилии в руки всегда надевать резиновые перчатки, потому что можно случайно пораниться или поцарапать кожу
Никогда не держать рептилий в местах, где есть дети младше 5 лет.
Следующие люди должны избегать любых контактов с рептилиями:
· грудные дети и дети младше 5 лет
· люди с ВИЧ/СПИД, слабой иммунной системой
· люди после лучевой терапии
· люди, принимающие иммуносупрессивные препараты
· беременные женщины
· пожилые и больные люди

провел широкомасштабное исследование, которое показало, что 30% случаев заболеваний людей сальмонеллезом было связано с их контактами с черепахами (Cohen *et al.*, 1980). На основании этих выводов о высокой заболеваемости и по настоянию департаментов по здравоохранению некоторых штатов в 1975 году Управление по контролю за продуктами и препаратами США признало незаконной продажу жизнеспособных яиц черепах или живых черепах с длиной панциря менее 10,2 см. За годы, прошедшие после принятия этого закона, заболеваемость сальмонеллезом снизилась на 77%.

В 1996 году CDC установил, что из 2–6 миллионов случаев сальмонеллеза у людей 3–5% могут быть связаны с рептилиями. А заражение сальмонеллезом алиментарным путем составило 80%. Большинство этих случаев связано с употреблением в пищу недоваренного мяса домашней птицы и сырых яиц (Miller *et al.*, 1996). Данная вспышка сальмонеллеза привлекла внимание общественности к этим источникам инфекции, поэтому Департамент по птицеводству США усилил контроль за производством и продажей продуктов птицеводства.

Происходили отдельные случаи, которые привлекли внимание к рептилиям как источнику сальмонеллеза. В октябре 1995 года в Рочестере (Индиана) трехнедельный ребенок умер от инфекции *Salmonella Poona*. Тот же серотип был выделен у домашней игуаны, которая жила в этой семье, причем передача инфекции была косвенной, потому что младенец не мог трогать рептилию. В январе 1996 года наблюдалась вспышка заболеваний среди людей, посещавших специальную выставку варанов с острова Комодо в зоологическом саду г. Денвера. Хотя трогать животных не разрешалось, но по результатам посева 33 ребенка и 1 взрослый заразились *S. enteritidis*. 2 младенца (5 и 7 месяцев) были госпитализированы. Фаготип, изолированный из клоакального смыва одной ящерицы, полностью совпал с серотипами, выделенными у этих людей. Посев смывов с кожи дал отрицательный ре-

зультат, а смывы с ограждающей решетки показали присутствие сальмонелл даже через 2 недели после окончания выставки. Органы здравоохранения пришли к выводу, что дети заболели инфекцией после того как, потрогав решетку, по которой лазали ящерицы, брали немытыми руками еду.

Рептилии как источники инфекции сальмонеллеза (особенно вызывающей инвазивное заболевание) представляют особую опасность для маленьких детей. В зоне риска находятся все люди с некомпетентностью иммунной системы. Сюда входят люди с иммунодефицитом, например, синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), больные раком, почечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени, беременные и принимающие иммуносупрессивные препараты. Также большому риску подвергаются и пожилые люди с ослабленной иммунной системой. Случаи сальмонеллеза после контакта с рептилиями были зафиксированы у больных СПИДом. Действительно, рецидивирующая бактериemia, вызванная присутствием сальмонелл, является заболеванием, обусловленным СПИДом, поэтому сальмонеллез у людей со СПИДом встречается в 60 раз чаще, чем у основного населения.

ПРОФИЛАКТИКА И КОНТРОЛЬ

Эффективных методов предотвращения заражения рептилий сальмонеллезом пока не разработано, поэтому все они рано или поздно становятся носителями сальмонелл. Строгая гигиена и применение дезинфектантов для обработки клеток рептилий может снизить количество бактерий в окружающей обстановке.

Ключевым моментом в сокращении зоонозной передачи инфекции может быть только информированность продавцов, владельцев и посетителей выставок и зоопарков о высоком риске заражения сальмонеллезом после контакта с рептилиями. Более того, необходимо мыть руки и предметы после контакта с домашними рептилиями. Органы здравоохранения рекомендуют мыть руки с мылом в течение 30 секунд, чтобы удалить бактерии. Эти меры предосторожности необходимы и при контактах с рептилиями. Другими мерами предосторожности являются содержание рептилий подальше от кухни, а также мест хранения продуктов или столов, где люди готовят или едят. Кроме того, нельзя использовать одни тряпки и чистящие вещества и для кухни, и для чистки клеток рептилий. В таблице 1 приведены основные правила профилактики при содержании рептилий.

Люди с высокой вероятностью заражения сальмонеллезом (беременные женщины, дети младше 5 лет, люди с иммуносупрессией) не должны контактировать с рептилиями. Нельзя держать рептилий в детских садах, больницах или использовать их для образовательных программ. Американская ассоциация зоопарков и аквариумов издала свод правил по организации публичных выставок рептилий, где особо отмечена необходимость организации мест для мытья рук и обязанность персонала препровождать туда посетителей (Miller, 1997).

Ветеринарные врачи, принимающие клиентов с домашними рептилиями, должны приложить все силы для информирования их и их близких о риске заражения сальмонеллезом при контактах с рептилиями и мерах профилактики этого заболевания. У ветеринарных вра-

чей должны быть информационные брошюры и листовки для передачи их клиентам при первом же визите в клинику. Настоятельно рекомендуется фиксировать данные о клиентах, которым передана эта информация, что может стать защитой врачей и персонала ветеринарной клиники при возможных судебных разбирательствах.

Литература

- Ackerman DM, Drabkin P, Birkhead G, et al: Reptile-associated salmonellosis in New York State. *Pediatr Infect Dis J* 14:955, 1995. *This retrospective case-control study of New York cases of salmonellosis looks at reptile ownership or contact before the onset of illness.*
- Anonymous: Reptile-associated salmonellosis-selected states, 1994-1995. *MMWR* 44:347, 1995. *This is a description of select, serious cases of reptile-associated salmonellosis in humans, with a discussion of epidemiology, risks, and precautions.*
- Cohen ML, Potter M, Pollard R, et al: Turtle-associated salmonellosis in the United States: Effect of public health action, 1970 to 1976. *J Am Med Assoc* 243:1247, 1980. *This is a review of the effect of state and federal legislative actions on the incidence of turtle-associated salmonellosis in humans in the United States.*
- Johnson-Delaney CA: Reptile zoonoses and threats to public health. In: Mader DR, ed: *Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 20. *This chapter presents a historical and epidemiologic summary of reptile-associated salmonellosis in humans.*
- McWhorter-Murlin AC, Hickman-Brenner FW: Identification and serotyping of *Salmonella* and an update of the Kauffmann-White Scheme. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 1994, pp 5-24. *This is a review of Salmonella classification schemes and nomenclature, with a focus on current CDC, national, and international classification schemes.*
- Miller RE: AZA guidelines for animal contact with the general public. Wheeling, WV: American Zoo and Aquarium Association, 1997. *This is a concise zoo industry review of potential zoonotic concerns about contact between the visiting public and a wide variety of zoo animals, with recommendations for prevention.*
- Miller SI, Hohmann EL, Pegues DA: *Salmonella* (including *Salmonella typhi*). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1996, p 2013. *This is a physician's comprehensive guide to epidemiology and treatment of salmonellosis in humans.*
- Waltman WD, Home AM, Pirkle C: Influence of enrichment incubation time on the isolation of *Salmonella*. *Avian Dis* 37:884, 1993. *This 1992 study compares recovery rates of Salmonella using various incubation enrichment protocols, and presents a survey of current procedures at more than 50 U.S. laboratories.*

Криптоспоридиоз рептилий

Майкл Р. Крэнфилд

Тадеуш К. Грачик

Криптоспоридии являются спорообразующими простейшими с моногенным жизненным циклом, у рептилий они населяют эпителиальные клетки желудка. Первый полный отчет об инфекции змей *Cryptosporidium* spp. был составлен в Балтиморском зоопарке в 1977 году (Brownstein et al., 1977). Название *C. serpentis* было присвоено одному из возбудителей, выявленных у рептилий в 1980 году, с тех пор было проведено множество исследований, в которых описаны патологические изменения у змей, обусловленные криптоспоридиозом (Cranfield and Graczyk, 1995). Криптоспоридии также были выявлены у ящериц, хамелеонов, черепах, игуан, однако эти отчеты были случайными и разрозненными (Cranfield and Graczyk, 1995).

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

У рептилий отмечено два вида проявления криптоспоридиоза: (1) субклиническое (состояние носительства) и (2) клиническое (гастрит) (Cranfield and Graczyk, 1995). В течение года у клинически здоровых рептилий происходит периодический выход ооцист. Их состояние колеблется от выхода большого количества ооцист до полного отсутствия ооцист в мазках кала после кислотоустойчивого окрашивания (Cranfield and Graczyk,

1995). При относительно низкой смертности в коллекции змей количество субклинических носителей может быть достаточно высоким. Клинические симптомы у змей и черепах вызваны гиперплазией клеток желудка, секретирующих слизь. У змей часто наблюдается злобная диарея и утолщение средней части тела, после появления первых симптомов они могут прожить от нескольких дней до 2 лет (Cranfield and Graczyk, 1995). Часто наблюдается потеря веса и персистирующая или периодическая регургитация через 3-4 дня после поедания мышей (змеи) или растительного корма (черепахи). У ящериц криптоспоридиоз вызывает острый бактериальный гастрит.

Поражения при криптоспоридиозе локализуются только в области желудка и не проявляются ни патологически, ни клинически у хронических носителей инфекции или выявляются в виде увеличения диаметра желудка, но уменьшения диаметра просвета желудка (Cranfield and Graczyk, 1995). У заболевших змей слизистая оболочка желудка и ее продольные складки утолщены и отечны, в них скапливается большое количество липкой слизи (Brownstein et al., 1977; Cranfield and Graczyk, 1995). У других видов рептилий поражение желудка в основном проявляется при гистопатологическом обследовании, часто случайно.

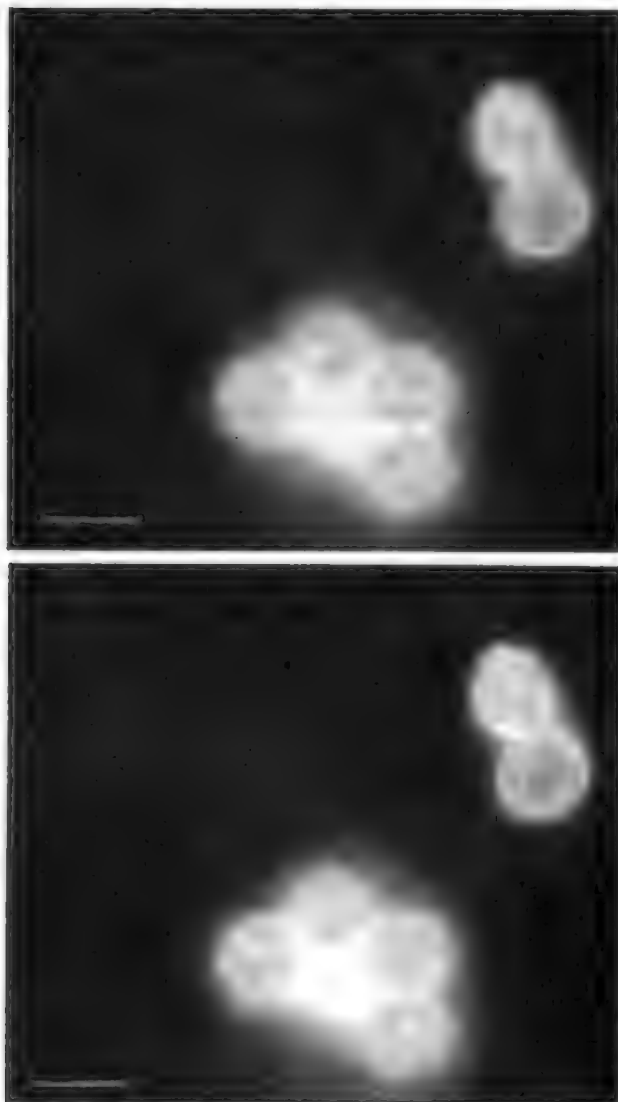


Рис. 1. Ооцисты *Cryptosporidium serpentis*, выделенные из кала клинически инфицированного черного большеглазого полоза (*Elaphe obsoleta obsoleta*), кал был очищен постепенным центрифугированием с хлоридом цезия. Ооцисты были определены по окрашенным флуоресцином моноклональным антителам теста MERIFLOUR на *Cryptosporidium/Giardia* с помощью метода прямой иммунофлуоресценции. Шкала 5 мкм

ДИАГНОСТИКА

Рентгенологическое обследование с барием

В клинических случаях при регургитации после кормления и утолщении средней части тела для дифференциации окклюзии желудка слизью от внежелудочных новообразований проводят контрастное рентгенологическое обследование с барием (Cranfield and Graczyk, 1995).

Исследование кала

Ооцисты криптоспориديй можно найти в кале при непосредственном исследовании неокрашенных мазков кала или при кислотоустойчивом окрашивании мазков. Было обнаружено (Graczyk et al., 1995), что эпитопы антигенов на стенках ооцист вида *C. serpentis* дают положительную реакцию с окрашенными флуоресцином моноклональ-

ными антителами (mAb) теста MERIFLOUR, разработанного для нахождения ооцист *C. parvum* в пробах кала человека (рис. 1). Исследования показали, что для выявления ооцист *C. serpentis* тест MERIFLOUR в 16 раз чувствительнее анализов мазков, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы (Graczyk et al., 1995). Однако даже при высокой чувствительности иммунофлуоресцентных тестов на антитела требуется получение нескольких отрицательных результатов, чтобы подтвердить отсутствие у змей криптоспоридий (Cranfield and Graczyk, 1995).

Эндоскопическое исследование

Для этой процедуры требуется дорогостоящее оборудование, а результаты визуализации желудочных складок трудно интерпретировать (Cranfield and Graczyk, 1995).

Лаваж желудка и смывы с клоаки

Преимуществом этих методов является то, что их можно применять для змей с анорексией и задержкой дефекации (Graczyk et al., 1997). Мазки содержимого желудка намного информативнее смывов с клоаки. Поскольку возбудитель населяет область желудка, следует ожидать большего количества ооцист в желудочных аспиратах змей с задержкой дефекации, а не в смывах с клоаки. Для осуществления лаважа желудка, который у змей располагается посередине между головой и клоакой, в него вводят желудочный зонд (Graczyk et al., 1995). Через зонд вводят фосфатный буферный солевой раствор, масса которого должна составлять 2% от веса тела животного, и затем аспирируют его обратно, держа голову змеи наклоненной вниз. Аспирируют примерно 50% от введенной жидкости. Аспират центрифугируют и готовят мазки. Желудочный элюэнт содержит мало частиц, поэтому исследование мазков, окрашенных на кислотоустойчивые микроорганизмы, будет так же чувствительно, как и тест MERIFLOUR (Graczyk et al., 1995). Следует отметить, что последний тест будет чувствителен только в течение 3 дней после кормления змеи (Graczyk et al., 1995). Скорость обмена веществ в клетках слизистой оболочки желудка после кормления повышается в 22 раза, поэтому можно предположить, что и репродуктивный цикл криптоспоридий также ускоряется (Graczyk et al., 1995). Змеям с анорексией за три дня до лаважа рекомендуется ввести в желудок через зонд детское питание.

Регургитационный материал

Для уточнения диагноза нужно провести анализы слизи, окружающей проглоченный и регургитированный корм, поскольку в нем находится большое количество паразитов. Для этого подходят как тесты MERIFLOUR, так и кислотоустойчивое окрашивание мазков (Cranfield and Graczyk, 1995).

Биопсия желудка

Это относительно безопасная процедура, и когда обнаружены криптоспоридии на различных стадиях развития, можно дать заключение о прогнозе. Однако простейшие неравномерно распределены на слизистой оболочке желудка, что затрудняет интерпретацию отрицательных результатов (Cranfield and Graczyk, 1995).

Тест на антитела сыворотки крови

Для сывороточных антител был разработан иммуносорбентный тест связывания фермента (ELISA), который использует антигены на стенках ооцист *C. serpentis*. Он уже показал высокую чувствительность и специфичность при обследовании коллекций змей (*Cranfield and Graczyk, 1995*). Этот тест диагностирует заражение змей криптоспоридиями и позволяет подтвердить истинность отсутствия возбудителя инфекции. Он сможет выявить свободные от криптоспоридий группы змей и выбрать змей с отрицательными результатами на криптоспоридиоз для дальнейших исследований.

Результаты некропсии

Для гистологического исследования необходимо взять несколько проб ткани желудка. Отмечено несколько случаев, когда у змей с положительным результатом тестирования проб кала на криптоспоридиоз постмортальный результат исследования малого количества проб ткани желудка оказывался отрицательным (*Cranfield and Graczyk, 1995*).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение рептилий с криптоспоридиозом такое же, как и людей, у которых в результате инфекции вирусом иммунодефицита развился криптоспоридиоз, поскольку в обоих случаях самоизлечения не происходит. Терапевтические схемы для рептилий разработаны на основе протоколов для людей и домашних млекопитающих. В медицинской литературе описано более 100 препаратов для профилактики и лечения криптоспоридиоза, которые были проверены на пациентах со СПИДом, но не дали положительного результата. Для рептилий используют следующую схему лечения: триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMZ, *Bicraft Laboratories*) в дозе 30 мг/кг 1 раз в день в течение 14 дней, затем 1–3 раза в неделю в течение нескольких месяцев (*Cranfield and Graczyk, 1995*), спирамицин в дозе 160 мг/кг в течение 10 дней и паромомицин в дозе 100 мг/кг в течение 7 дней, а затем 2 раза в неделю в течение 3 месяцев (*Cranfield and Graczyk, 1995*). Все эти препараты эффективно уменьшают клинические симптомы криптоспоридиоза, уменьшают или устраняют образование ооцист. При некропсии змей, которых лечили спирамицином и паромомицином, было выявлено большое количество различных стадий развития криптоспоридий в области желудка (*Graczyk et al., 1996a*). Биопсии, взятые у змей, которых лечили TMP-SMZ, дали отрицательные результаты на криптоспоридиоз, однако некропсии не проводилось. Галофугинон, эффективный для некоторых домашних видов животных, оказался неэффективным и токсичным для змей (*Graczyk et al., 1996a*). Были проведены исследования, при которых змеям, клинически и субклинически инфицированным криптоспоридиями, перорально вводили гипериммунное коровье молоко. Установлено, что поддерживающее лечение (подкожное введение растворов, тепло, зондовое кормление кормами с высокой усвояемостью и устранение всех сопутствующих заболеваний) оказывает хороший эффект при лечении криптоспоридиоза у рептилий (*Cranfield and Graczyk, 1995*).

ПРОФИЛАКТИКА, КОНТРОЛЬ И ЗООНОЗНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ

Во всех случаях заражение криптоспоридиозом происходит после проглатывания ооцист, следовательно, эффективность профилактики и контроля будет зависеть от чистоты корма и окружающей среды. Криптоспоридии могут распространяться непосредственно фекально-оральным путем или косвенным путем при контаминации корма или воды (кормушки, террариумы, оборудование и т.п.) (*Cranfield and Graczyk, 1995*). 5%-ный раствор аммиака или 10%-ный солевой раствор формалина наиболее эффективны в снижении контагиозности ооцист при 18-часовой экспозиции и температуре 4 °C или выше (*Cranfield and Graczyk, 1995*). Строгая гигиена, правильная организация содержания рептилий и изоляция инфицированных особей необходимы для предотвращения распространения криптоспоридий среди рептилий в неволе (*Cranfield and Graczyk, 1995*).

Из 8 видов криптоспоридий, которые инфицируют все группы позвоночных животных (*C. nasorum* (рыбы), *C. serpentis* (рептилии), *C. baileyi* и *C. meleagridis* (птицы), *C. felis*, *C. muris*, *C. wairi* и *C. parvum* (млекопитающие)), только один вид *C. parvum* является возбудителем зооантропонозного заболевания, поэтому представляет собой опасность (*Fayer et al., 1997*). У ящериц (*Varanus exanthematicus*) обнаружены виды криптоспоридий, такие же, как у млекопитающих (*Upton, 1990*). Множество гетерогенных изолятов *C. serpentis*, полученных от восьми видов змей, оказались неинфекционными для млекопитающих (например, для новорожденных мышей BALB/c) (*Fayer et al., 1997*) и для птиц (пекинских уток и *Anas platyrhynchos*). Таким образом, маловероятно, что и змеи могут быть инфицированы *C. muris*, возбудителем инфекции у грызунов, а *C. serpentis* может представлять зооотический потенциал. Была проведена серия экспериментальных инокуляций человеческими/коровьими изолятами *C. parvum*. Результаты этих исследований исключают возможность заражения низших позвоночных (рыб, амфибий и рептилий) *C. parvum* (*Graczyk et al., 1996b*).

Литература

- Brownstein DG, Strandberg JD, Montali RJ, et al: Cryptosporidium in snakes with hypertrophic gastritis. *Vet Pathol* 14:606, 1977.
- Cranfield MR, Graczyk TK: Cryptosporidiosis. In Mader DR, ed: *Manual of Reptile Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, p369.
- Fayer R, Graczyk TK, Cranfield MR: Multiple heterogenous isolates of *Cryptosporidium serpentis* from captive snakes are not transmissible to neonatal BALB/c mice (*Mus musculus*). *J Parasitol* 81:482, 1995.
- Fayer R, Speer CA, Dubey JP: The general biology of *Cryptosporidium*. In Payer R, ed: *Cryptosporidiosis and Cryptosporidiosis*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1997.
- Graczyk TK, Cranfield MR: Detection of *Cryptosporidium*-specific immunoglobulins in captive snakes by a polyclonal antibody in the indirect ELISA. *Vet Res* 28:131, 1997.
- Graczyk TK, Cranfield MR, Payer R: A comparative assessment of direct fluorescence antibody, modified acid-fast stain, and sucrose flotation techniques for detection of *Cryptosporidium serpentis* in snake fecal specimens. *J Zoo Wildl Med* 26:396, 1995.
- Graczyk TK, Cranfield MR, Hill SL: Therapeutic efficacy of halofuginone and spiramycin treatment against *Cryptosporidium serpentis* (Apicomplexa: Cryptosporidiidae) infections in captive snakes. *Parasitol Res* 82:143, 1996a.

Graczyk TK, Payer R, Cranfield MR: Cryptosporidium parvum is not transmissible to fish, amphibians, or reptiles. J Parasitol 82:748, 1996b.
Graczyk TK, Owens R, Cranfield MR: Diagnosis of subclinical Cryptosporidiosis in captive snakes based on stomach lavage and

cloacal sampling. Vet Parasitol 50:67:143, 1996.
Upton SJ: Cryptosporidium spp. in lower vertebrates. In Dubey JP, Speer CA, Payer R, eds: Cryptosporidiosis in Man and Animals. Boca Raton, FL: CRC Press, 1990, p 147.

Кормление декоративных рыб

РИЧАРД Т. ЛОВЕЛЛ

В естественной среде у рыб редко наблюдаются заболевания ЖКТ. Количество корма может быть ограниченным, однако в естественных условиях питательные вещества корма обычно сбалансированы и удовлетворяют основные кормовые потребности рыб для нормального функционирования организма. Проблемы с пищеварением начинаются, когда рыб помещают в искусственную среду, где ограничена или отсутствует их естественный корм. Это объясняется дефицитом или отсутствием основных питательных веществ, пигментов и других важных компонентов рациона.

Как и теплокровным животным, для нормального роста и функционирования организма рыбам нужны пищевые источники энергии, белков, витаминов, минералов и липидов. Кормовые потребности рыб такие же, как у теплокровных животных, за некоторыми исключениями. Например, у рыб более низкие энергетические потребности, чем у наземных животных (рассматривается далее), рыбы могут поглощать питательные вещества и некоторые минеральные вещества из воды через жабры, многим рыбам требуются более ненасыщенные жирные кислоты, чем наземным животным, и большинству рыб необходим витамин С, в то время как наземные животные, как правило, способны синтезировать витамин С в своем организме.

Промышленное разведение рыб началось с 1970-х годов, за это время собрано большое количество информации о кормовых потребностях рыб. Это было вызвано тем, что для успешного разведения рыб необходимо было кормить их дешевым, питательным и сбалансированным кормом. В настоящее время определены все основные пищевые потребности промышленных видов рыб, по этому поводу Национальный исследовательский совет (NRC) издал свои рекомендации. По ним можно сделать вывод, что кормовые потребности различных видов рыб мало отличаются друг от друга, некоторые различия присутствуют в рационе рыб, живущих в теплых водах, и рыб, живущих в холодных водах, хищников и травоядных и морских и пресноводных рыб. Когда кормовые потребности данного вида рыб не известны, можно пользоваться рационом для сходного вида рыб. Поэтому, хотя на кормовые потребности декоративных видов рыб и не обращалось большого внимания, по рационам, разработанным для «пищевых» рыб, можно составить меню и для декоративных рыб.

ПОТРЕБНОСТИ В ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВАХ

В таблице 1 приведены минимальные потребности в энергии и питательных веществах канальных сомов (*Ictalurus punctatus*), радужных форелей (*Oncorhynchus mykiss*), тихоокеанских лососей (виды *Oncorhynchus*), карпов (*Cyprinus carpio*) и нильских тиляпий (*Oreochromis niloticus*) (National Research Council/National Academy of Sciences, 1993). Эти значения определялись в лабораторных условиях при отсутствии у рыб естественного корма. Из данных таблицы видно относительное сходство кормовых потребностей у различных видов рыб. Корма для большинства рыб промышленность выпускает на основе этих данных.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ

Основным отличием кормовых потребностей рыб от потребностей теплокровных животных является то, что для синтеза белка рыбам требуется меньше энергии. Поскольку рыбам не нужно регулировать температуру тела и тратить энергию на поддержание положения тела, их энергетические потребности будут низкими. Cho and Kaushik (1990) измерили потребление кислорода голодной радужной форелью и рассчитали количество тепла, которое она вырабатывала в голодном состоянии в ккал на рыбу в день. Оно оказалось равно $8,85 B^{0,82}$, где B – вес тела в килограммах. По сравнению с $70 B^{0,73}$ для млекопитающих и $83 B^{0,75}$ для птиц (Brody, 1945), можно сказать, что рыбы вырабатывают мало тепла в голодном состоянии.

Другой причиной незначительных энергетических потребностей рыб является меньшее количество тепла, которое вырабатывают рыбы после потребления корма по сравнению с теплокровными животными. Это объясняется низким расходом энергии на выделение азота у рыб, которые экскретируют аммиак, в отличие от млекопитающих и птиц, экскретирующих мочевины и мочевую кислоту. Синтез мочевины и мочевой кислоты требует большого количества энергии, а синтез аммиака – мало энергии. Smith (1989) отмечал, что выделение тепла радужными форелями составило 3–5% от метаболической энергии (МЭ), в то время как млекопитающие выделяют до 30% от МЭ (Brody, 1945).

Поскольку рыбы обитают в водной среде, где мало углеводов, их пищеварительная и метаболическая системы лучше приспособлены для энергетической переработки белка и липидов, а не углеводов. Однако живущие в теплой воде травоядные и всеядные рыбы, такие как

Таблица 1. Кормовые потребности рыб (основные компоненты)

Энергетическая ценность* 3000	Канальный сом 3600	Радужная форель 3600	Тихоокеанский лосось 3200	Карп 3000	Тиляпия (ккал/кг корма)
Сырой белок (кормовой) в процентах	32 (28)	38 (34)	38 (34)	35 (30,5)	32 (28)
Аминокислоты					
Аргинин, %	1,20	1,5	2,04	1,31	1,18
Гистидин, %	0,42	0,7	0,61	0,64	0,48
Изолейкин, %	0,73	0,9	0,75	0,76	0,87
Лейцин, %	0,98	1,4	1,33	1,00	0,95
Лизин, %	1,43	1,8	1,70	1,74	1,43
Метионин + цистин, %	0,64	1,0	1,36	0,94	0,90
Фенилаланин + тирозин, %	1,40	1,8	1,73	1,98	1,55
Треонин, %	0,56	0,8	0,75	1,19	1,05
Триптофан, %	0,14	0,2	0,17	0,24	0,28
Валин, %	0,84	1,2	1,09	1,10	0,78
п-3 жирные кислоты, %	0,5-1	1	1-2	1	-
п-6 жирные кислоты, %	-	1	-	1	0,5-1
Макроэлементы					
Кальций, %	Т	1У	НТ	НТ	Т
Фосфор, %	0,45	0,6	0,6	0,6	0,5
Натрий, %	Т	0,6У	НТ	НТ	НТ
Калий, %	Т	0,7	0,8	НТ	НТ
Хлор, %	Т	0,9У	НТ	НТ	НТ
Магний, мг/кг	400	500	НТ	500	600
Микроэлементы					
Марганец, мг/кг	2,4	13	Т	13	Т
Цинк, мг/кг	20	30	Т	30	20
Железо, мг/кг	30	60	НТ	150	НТ
Медь, мг/кг	5	3	НТ	3	Т
Селен, мг/кг	0,25	0,3	Т	НТ	НТ
Йод, мг/кг	1,1У	1,1	0,6-1,1	НТ	НТ
Жирорастворимые витамины					
Витамин А, МЕ/кг	1000-2000	2500	2500	4000	НТ
Витамин D, МЕ/кг	500	2400	НТ	НТ	НТ
Витамин E, МЕ/кг	50	50	50	100	50
Витамин K, МЕ/кг	Т	Т	Т	НТ	НТ
Водорастворимые витамины					
Рибофлавин, мг/кг	9	4	7	7	6
Пантотеновая кислота, мг/кг	15	20	20	30	10
Ниацин, мг/кг	14	10	Т	28	НТ
Витамин B ₁₂ , мг/кг	Т	0,01У	Т	НП	НП
Холин, мг/кг	400	1000	800	500	НТ
Биотин, мг/кг	Т	0,15	Т	1	НТ
Фолат, мг/кг	1,5	1,0	2	НП	НТ
Тиамин, мг/кг	1	1	Т	0,5	НТ
Витамин B ₆ , мг/кг	3	3	6	6	НТ
Мио-инсitol, мг/кг	НП	300	300	440	НТ
Витамин C, мг/кг	25-50	50	50	Т	50

*Обычная энергетическая ценность корма.

Эти потребности были определены при использовании особо чистых ингредиентов с высокой усвояемостью, следовательно, значения в процентах даны относительно 100%-ной биологической ценности.

Т – необходим в корме, но количество не определено, НП – в экспериментальных условиях не продемонстрировано потребности, НТ – не тестирован, У – установлено количество.

Данные из *Nutritional Requirement of Fish/ Copyright 1993 by the National Academy of Sciences.*

сомы, тиляпии и карпы, хорошо усваивают углеводы в отличие от хищников – радужных форелей, которые усваивают углеводы сравнительно мало, для последних источником энергии являются жиры и белки. Тиляпии и сомы могут усвоить до 70% энергии из кукурузного крахмала, а радужные форели – только 50% (*National Research Council, 1993*).

БЕЛКИ И АМИНОКИСЛОТЫ

Поскольку готовые корма для рыб содержат большое количество белков, распространено мнение, что рыбам для роста нужно больше белков, чем домашним животным. Причина высокого соотношения белки : энергия не в том, что у рыб высокие кормовые потребности в белках, а самом деле рыбы так же эффективно конвертируют пищевые белки в тканевые, как и теплокровные животные. Скорее, это объясняется меньшими энергетическими за-

тратами на экскрецию азота рыбами. Из-за низких энергетических потребностей рыб относительно потребностей в белках корм с большим содержанием белков будет полезнее для рыб, чем для домашних животных. Например, корм для сомов содержит примерно 32% белков и 2,9 ккал МЭ/г, при этом соотношение белки : энергия составляет 110 г/ккал. Корм для свиней содержит примерно 16% белков и 3 ккал МЭ/г с соотношением белки : энергия 53 г/ккал.

Для молодых рыб различных видов были определены потребности в белках, необходимые для удовлетворения минимальных потребностей в аминокислотах и максимального набора веса. У различных видов рыб потребности в сыром белке составили от 25 до 55% от веса корма (по данным NRC).

Все рыбы нуждаются в 10 основных аминокислотах так же, как и теплокровные животные. Кормовые потреб-

ности пяти видов рыб в 10 необходимых аминокислотах приведены в таблице 1.

НЕЗАМЕНИМЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

У рыб есть кормовые потребности в определенных жирных кислотах. Для некоторых видов необходимы $n-3$ или $n-6$ жирные кислоты или оба вида кислот сразу. Некоторые рыбы могут конвертировать 18-углерод ненасыщенных жирных кислот в длинноцепочные, более активные жирные кислоты, другие же виды рыб не могут этого делать и должны получать с кормом метаболически более активные длинноцепочные ненасыщенные жирные кислоты. Тропическим рыбам, таким как тилапии, требуется серия жирных кислот $n-6$, как человеку и другим теплокровным животным, они могут усваивать линоленовую кислоту $18 : 2$ ($n-6$), которая присутствует в растительных жирах. Рыбам, живущим в холодной воде (радужные форели), требуются жирные кислоты серии $n-3$, они могут конвертировать линоленовую кислоту $18 : 3$ ($n-3$) в эйкозапентаеновую кислоту $20 : 5$ ($n-5$) или докозагексаеновую кислоту $22 : 5$ ($n-3$), а морские виды рыб (красные морские лещи и желтохвосты) нуждаются в корме, содержащем эйкозапентаеновую кислоту или докозагексаеновую кислоту. Пресноводным рыбам (сомам и карпам) нужно одновременное присутствие в корме $n-3$ и $n-6$ жирные кислоты.

МИНЕРАЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Потребности в минеральных веществах у наземных животных и рыб во многом совпадают. Отмечены потребности рыб в девяти основных элементах: кальции, фосфоре, меди, йоде, железе, магнии, марганце, селене и цинке. Рыбы могут усваивать минеральные вещества прямо из воды через жаберные мембраны; морские рыбы потребляют воду через кишечные стенки. Основное количество необходимого кальция пресноводные и морские рыбы получают из воды. В морской воде содержится значительное количество меди, железа, магния, селена, калия, натрия и цинка. Но обычно рыбам необходим кормовой источник фосфора, чтобы удовлетворить свои высокие потребности в этом элементе, которого в естественных водоемах содержится мало.

Если корм для рыб содержит все необходимые минералы, то применение минеральных добавок не нужен. Основным правилом составления корма для рыб является присутствие более 10% побочных продуктов, тогда рыбам не нужны минеральные добавки. Но корм с содержанием зольных веществ более 20% нельзя давать рыбам, потому что образуются химические соединения, особенно цинка, вызывающие дефицит различных веществ.

ВИТАМИНЫ

Большинство рыб нуждаются во всех 15 ныне открытых витаминах. Но есть ряд исключений: канальные сомы могут синтезировать миоинозитол и не нуждаются в его присутствии в корме (Burtle and Lovell, 1989); тепловодные рыбы (нильские тилапии) (Limsiwan and Lovell, 1981) и карпы (Kashiwada et al., 1970) показали высокую скорость кишечного синтеза витаминов группы В. Но кишечные бактерии не являются значительным источником витаминов у хищных рыб, живущих в холодной воде (Hepher, 1988).

Потребности рыб в витаминах определяли в экспериментальных условиях, когда рыбам давали корм с искусственным дефицитом определенных витаминов. Симптомы авитаминозов у некоторых видов рыб приведены в таблице 2. Количественные потребности в витаминах установлены для тихоокеанских лососей, радужных форелей, карпов, сомов и желтохвостов (*Seriola lalandi*), но о потребностях в витаминах других видов рыб имеется мало информации. Потребности зависят от размера рыбы, частоты приема корма, окружающей среды и взаимосвязи различных питательных веществ. Количественные потребности в различных витаминах также различны. Например, у некоторых видов рыб сопротивляемость бактериальной инфекции зависит от высокой концентрации витамина С в корме, а не от набора веса. Информация о потребностях основана на субклинических измерениях, таких как активность ферментов и гистологические анализы, которые часто дают заниженные значения, нежели результаты, полученные по набору веса или отсутствию общих симптомов авитаминоза. В таблице 1 приведены значения, которые необходимы для максимального набора веса молодыми рыбами, находящимися в спокойной обстановке.

Самым главным отличием в кормовых потребностях рыб и наземных животных является то, что теплокровные животные, как правило, способны синтезировать витамин С (L-аскорбиновую кислоту) из глюкозы, а большинство рыб не обладают такой способностью. У рыб отсутствует фермент L-гулонолактон оксидаза, который необходим для конверсии, поэтому они должны получать витамин С с кормом. Дефицит витамина С в корме сразу вызывает деформации жабр и костей (таблица 2). Обычные продукты лишены витамина С, поэтому необходимы его добавки. L-аскорбиновая кислота, традиционный источник витамина С, сильно подвержена окислению. При приготовлении обычно разрушается от 50 до 100% кислоты, особенно с подогревом при сушке корма. Также L-аскорбиновая кислота может разрушаться и с течением времени, период ее полураспада составляет 4 недели. Стабильным источником витамина С в настоящее время является L-аскорбил-2-фосфат, который называют фосфатом аскорбиновой кислоты, его следует использовать для кормления всех декоративных рыб. Большинство других витаминов, используемых для рыб, в основном стабильны. Для декоративных рыб свежий корм следует закупать каждые 3 месяца, чтобы рыбы получали все необходимые питательные элементы.

УЛУЧШЕНИЕ ОКРАСКИ ДЕКОРАТИВНЫХ РЫБ ПРИ ПОМОЩИ СПЕЦИАЛЬНЫХ ДОБАВОК

Коммерческое значение декоративных рыб зависит от их качественной окраски. Каротиноиды являются главным источником пигментации кожи у декоративных рыб. Желтые, красные и голубые цвета обусловлены присутствием в корме каротиноидов и соединений белков с каротиноидами. Поскольку каротиноиды синтезируют только растения (хотя они могут модифицироваться в тканях животных), то рыбы должны получать их в своем корме.

Рыбы в водоемах или естественной среде обитания получают каротиноиды из водных растений или через кормовую цепь. В водной среде идентифицировано мно-

Таблица 2. Основные симптомы авитаминоза рыб

Дефицит витамина	Лососевые	Кошачьи сомы	Карпы
A	Депигментация кожи, экзофтальм, утончение роговицы, дегенерация сетчатки, отеки, асциты	Экзофтальм, депигментация кожи, отеки	Депигментация кожи, экзофтальм, вздутие кожи, кровоизлияния
D	Нарушенный гомеостаз кальция, тетания скелетных мышц	Низкое содержание в костях солевых веществ, калия и кальция	Не тестировали
E	Депигментация кожи, асциты, хрупкость эритроцитов, мышечная дистрофия	Депигментация кожи, экссудативный диатез, мышечная дистрофия, ожирение печени	Экзофтальм, лордоз, мышечная дистрофия, дегенерация поджелудочной железы
K	Замедленное свертывание крови, кровотечение из области жабр и глаз	Геморрагии на кожном покрове	Не тестировали
Тиамин	Нервные нарушения, потеря равновесия, гиперраздражительность, конвульсии	Потемнение кожи, потеря равновесия, нервозность, депигментация кожи, подкожные кровоизлияния	Нервозность, депигментация кожи, подкожные кровоизлияния
Рибофлавин	Потемнение кожи, деформации позвоночника, фотофобия, кровотечения из области плавников и глаз	Карликовость с укорочением тела	Фотофобия, дерматит, кровотечения в области плавников и глаз
Пироксидин	Эпилептические конвульсии, повышенная раздражительность, плавание по кругу	Нервные нарушения, тетания, плавание по кругу, зеленая окраска	Нервные нарушения, низкий уровень гепатопанкреатической трансферазы
Пантотеновая кислота	Деформация жаберных листков, растяжения оболочек, атрофия панкреатических ацинарных клеток	Деформация жаберных листков, эрозия эпидермиса	Деформация жаберных листков, экзофтальм, кожные кровотечения
Ниацин	Поражения плавников, кожи и ободочной кишки, светочувствительность, солнечные ожоги, асциты	Поражения плавников и кожи, экзофтальм, деформация челюстей	Кровоизлияния на коже, гибель
Биотин	Дегенерация жаберных пластинок, поражения кожи, мышечная атрофия, сниженная концентрация печеночных ферментов, дегенерация ацинарных клеток поджелудочной железы	Депигментация кожи, сниженная концентрация печеночной пироват карбоксилазы	Летаргия, повышенное количество дермальных слизистых клеток
Фолат	Серьезная анемия, двудольчатость эритроцитов, потемнение кожи	Легкая анемия, двудольчатость эритроцитов, повышенная чувствительность к бактериальной инфекции	Не определено
Витамин B ₁₂	Микроцитарная, гипохромная анемия, фрагментация эритроцитов	Замедленный рост, низкий гематокрит	Не определено
Холин	Ожирение печени, экзофтальм, растяжение брюшной полости, кровоизлияния в почках и кишечнике	Гепатомегалия, кровоизлияния в почках и кишечнике	Ожирение печени, вакуолизация печеночных клеток
Инозитол	Потемнение кожи, растяжение в области брюшной полости, пониженная активность холинэстеразы и трансаминазы	Не определены	Разрушение слизистой оболочки покрова
Аскорбиновая кислота	Кровоточащие ткани, геморрагический экзофтальм, искривление жаберных нитей, лордоз и сколиоз, асциты	Кровоизлияния на теле, сниженное количество костного коллагена, лордоз и сколиоз	Замедленный рост

Основными симптомами авитаминозов являются анорексия, легкая анемия и замедленный рост, они не упомянуты в данной таблице, потому что присутствуют при всех авитаминозах. Упоминание смертности свидетельствует о том, что при данном авитаминозе смертность будет выше и гибель наступает быстрее, чем при других. Данные из *Nutritional Requirement of Fish/ Copyright 1993 by the National Academy of Sciences*.

жество пигментированных каротиноидов. Наиболее распространены лютеин и зеаксантин (желтый и оранжевый цвета), они присутствуют в водных растениях и животных, а астаксантин (красный) – в микроскопических и крупных ракообразных. Если рыб выращивать в закрытых аквариумах, вне связи с естественной средой обитания, то они не смогут развить яркую окраску, если не давать им пигменты с кормом. Также, если количество естественного корма ограничено, у рыб не будет оптимальной пигментации.

Декоративных рыб выращивают в закрытой системе рециркуляции. Преимуществом такого метода является удобство в управлении системой, практическое отсутствие болезней и контроль температуры. Рыб нужно кормить готовым кормом. Корм, изготавливаемый из традиционных ингредиентов, обычно содержит все нужные питательные вещества, однако если в нем нет источника пигментов, то рыбы растут хорошо, но у них не развивается адекватной окраски.

Готовый корм с нужными каротиноидами должна содержать желтую кукурузу, кукурузную муку с глютенем и муку люцерны. Эти продукты содержат зеаксантин и лютеин, которые придают желто-оранжевую окраску. Порошок или вытяжка из цветков ноготков является концентрированным источником лютеина и используется в птицеводстве США для усиления желтого цвета в окраске яиц и мяса. Также коммерчески используется экстракт из красного перца (виды *Capsicum*), который содержит оранжево-красный каротиноид капсантин. Астаксантин является натуральным пигментом, который содержится в ракообразных, поэтому помол ракообразных используют для усиления красного цвета в окраске мяса лососевых рыб. Были разработаны синтетические астаксантин и кантаксантин, но их использование в пищевой промышленности (рыбоводстве) США строго ограничено, поэтому они практически не применяются.

В Университете Оберна были проведены исследования по влиянию различных кормовых пигментов и их ис-

точников на окраску вишневых барбусов (*Barbus titteya*) и тигровых барбусов (*B. tetrazona*), выращиваемых в рециркуляционном аквариуме. При первом тестировании вишневых барбусов (у них хотели получить глубокую красную окраску кожи и плавников) кормили готовым кормом для лососей с добавками 0, 100 или 400 частей на миллион каротиноидов из экстракта *Capsicum* (главным образом ксантина) или 100 частей на миллион синтетического ксантина. Каротиноиды смешивали с рыбьим жиром из менхэденов (3 г жира добавляли на каждые 100 г пищи). Этот корм давали рыбам в течение 8 недель. Во втором исследовании первую группу тигровых барбусов кормили только диетой для лососевых рыб, для второй группы добавляли каротиноид капксантина (200 частей на миллион) в экстракте из *Capsicum*, для третьей – каротиноид лютеин в экстракте из ноготков, четвертой группе давали комбинацию этих каротиноидов. Корм готовили так же, как и в первой работе. Затем рыб сравнивали с рыбами из естественных водоемов.

Вишневые барбусы из рециркуляционного аквариума, которым давали корм для лососевых рыб без пигментов, были практически лишены окраски. У рыб, которых кормили экстрактом *Capsicum* с концентрацией 100 частей на миллион, получили желаемую красную окраску, а те, которым давали ту же концентрацию капксантина, окрасились только в светло-розовый цвет. Повышение концентрации каротиноидов в экстракте *Capsicum* усиливало интенсивность окраски. Все рыбы в рециркуляционном аквариуме после кормления кормом с экстрактом *Capsicum* были ярко окрашены, но окраска рыб из естественного водоема после применения экстракта *Capsicum* была различной, от светлой до насыщенной. Тигровые барбусы, которых кормили только диетой для лососевых без пигмента, были практически бесцветными. Рыбы из естественного водоема имели различную окраску, а рыбы из закрытого аквариума, которым давали пигменты, имели одинаковую окраску. Лучшую окраску дала комбинация экстрактов *Capsicum* и ноготков: у рыб были ярко-красные плавники, а тело переливалось желтым цветом, что особенно было видно на темных полосках. Один экстракт *Capsicum* давал красные кончики плавников, но тело было бесцветным. Один экстракт из ноготков давал желтый или оранжевый цвет, но он был менее интенсивным.

Эти результаты показывают, что благодаря естественным экстрактам лютеина и капксантина можно добиться любой окраски декоративных рыб – от желтой до темно-красной.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ КОРМА ДЛЯ ДЕКОРАТИВНЫХ РЫБ

Мальки

Большинство декоративных рыб выводятся из мелких икринок, при этом питательные вещества из желточного мешка потребляются очень быстро. В момент перехода мальков на экзогенные источники корма их пищеварительный тракт еще не развит полностью, поэтому они нуждаются в живом корме и им нельзя давать искусственный корм. Противоположная ситуация у канальных сомов и радужных форелей, которые выводятся из крупных икринок, поставляющих им кормление продолжительное время, и в момент перехода на взрослый корм их

пищеварительный тракт уже полностью развит. Поэтому мальков этих видов рыб можно сразу кормить искусственным (приготовленным) кормом.

Когда декоративные рыбы нерестятся и мальки выходят из икринок в естественных водоемах, у них достаточно естественного корма – фито- и зоопланктона. При выведении декоративных рыб в закрытых садках или аквариумах им нужно давать живой корм, особенно малькам. (Автор не обладает информацией, которая объясняла бы причины, по которым малькам нужен или не нужен живой корм. Большинство рыбоводов дают малькам живой корм, даже когда они способны усваивать искусственный.) Наиболее распространенным живым кормом для мальков являются водоросли, коловратки и мелкие ракообразные (по мере увеличения размера). Их разводят в специальных садках, а затем добавляют в водоемы, где растут мальки. Икру ракообразных продают в герметичных консервных банках, науплиус может выводиться из этой икры при помещении ее в соленую воду. Ракообразные варьируют по размеру науплиуса (первая стадия после выведения из икры), выводимости из цист и по кормовым качествам.

Как правило, через неделю мальки способны усваивать сухой корм, и им начинают давать смесь сухого и живого корма. Через 2–3 недели малькам дают уже один сухой корм, если он обладает удовлетворительными питательными, физическими и вкусовыми характеристиками.

Приготовление корма

Мелких рыб и мальков обычно кормят порошком или мукой. Основным ингредиентом, как правило, является рыбная мука высокого качества с хорошими питательными и вкусовыми характеристиками. В порошок добавляют смесь витаминов в большом количестве, потому что большинство водорастворимых питательных веществ будет потеряно при добавлении в воду. Добавление масла в корм позволяет снизить потери питательных веществ.

Когда рыбы вырастают настолько, что способны поедать частицы больше 2 мм (по размеру ротовой полости), используют гранулированный корм, потому что рыбы более эффективно усваивают гранулы, из которых в воде теряется меньше питательных веществ. По мере роста рыб увеличивают размер кормовых гранул. Большинству рыб дают готовый корм для форелей и лососевых. Эта готовая диета питательна, вкусна и варьирует по размеру гранул. Некоторые корма выпускают в виде легких гранул, плавающих на поверхности воды. Корм для форелей и лососей не содержит красящих пигментов, поэтому их нужно добавлять.

Некоторые виды рыб не могут привыкнуть к сухому корму или редким кормлениям (1–2 раза в день) из-за своих естественных привычек. Поэтому иногда используют мягкие, желатиноподобные корма, которые долго остаются в воде. Этот тип кормов готовят, смешивая различные ингредиенты, сухие и жидкие, добавляя смесь витаминов в теплый раствор желатина, который заливают в формы. Отвердевший корм помещают в садок, где рыбы могут откусывать куски нужного размера.

У аквариумистов очень популярны кормовые хлопья, которые остаются на поверхности воды и не растворяются быстро. Этот корм готовят в барабанных сушилках. Кормовые ингредиенты добавляют в воду до полу-

чения теста, которое выливают на горячую поверхность вращающегося цилиндра. Вода сразу испаряется, а сухую пленку собирают с поверхности цилиндров в виде хлопьев. Поскольку применяют интенсивный нагрев, то содержание витаминов должно быть увеличено на 100%, следует использовать витамины в наиболее стабильной форме.

Витамин С (аскорбиновая кислота) наиболее чувствителен к окислению. В готовом корме некоторая его часть (примерно 25%) будет потеряна при приготовлении, большая часть (более 50%) окислится во время кормления (при плавании хлопьев на поверхности воды), и практически все количество будет потеряно при горячей сушке. Аскорбиновая кислота также может разложиться при хранении (период полураспада — примерно 2 месяца). Как было отмечено выше, в настоящее время выпускают стабильную форму витамина С — полифосфат аскорбиновой кислоты, — которую используют большинство производителей кормов. При покупке любого готового корма для рыб нужно проверить на этикетке содержание стабильной формы

витамина С. Другие витамины относительно устойчивы к разложению во время хранения.

Литература

- Brody S: Bioenergetics and Growth. New York: Hofner, 1945. Burtle GJ, Lovell RT: Lack of response of channel catfish (*Ictalurus punctatus*) to dietary myoinositol. *Can J Fish Aquat Sci* 46:218, 1989.
- Cho CY, Kaushik SJ: Nutritional energetics in fish: Energy and protein utilization in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *World Rev Nutr Diet* 61:132, 1990.
- Hepher B: Vitamins. In: *Nutrition of Pond Fishes*. New York: Cambridge University Press, 1988, p 224.
- Kashiwada K, Teshima D, Kanazawa A: Studies on the production of B vitamins by intestinal bacteria of fish. 5. Evidence of the production of Vitamin B₁₂ by microorganisms in the intestinal canal of carp, *Cyprinus carpio*. *Bull Jpn Soc Sci Fish* 36:421, 1970.
- Limsuwan T, Lovell RT: Intestinal synthesis and absorption of Vitamin B₁₂ in channel catfish. *J Nutr* 111:2125, 1981.
- National Research Council/National-Academy of Sciences: *Nutritional Requirements of Fish*. Washington, DC: National Academy Press, 1993.
- Smith RR: Nutritional energetics. In: Halver JE, ed: *Fish Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1989, p 2.

Лечение аквариумных рыб антибиотиками

ГРЕГОРИ А. ЛЬЮБАРТ

Самым распространенным вопросом, который задают практикующему ветеринарному врачу, занимающемуся аквариумными рыбами, будет таким: «Какие антибиотики и в каких дозах можно давать аквариумным рыбам?» На этот простой вопрос может быть только сложный и часто неопределенный ответ. Проблема заключается в отсутствии информации о фармакокинетике и в слишком большом разнообразии видов рыб. Можно установить нужную температуру, pH и жесткость воды по показаниям приборов, но для выбора препаратов и их дозировок приборов не существует.

Исторически сложилось, что лечением болезней аквариумных рыб занимаются не ветеринарные врачи, а люди, использующие эмпирические дозировки различных препаратов. Администрация США по питанию и лекарственным препаратам проверила большинство прописываемых лекарств, особенно антибиотиков, и, скорее всего, в ближайшее время будут введены ограничения на широкое использование этих препаратов. Необходимы фармакокинетические исследования антибиотиков, чтобы поддержать передачу права их клинического использования для домашних рыб лицензированным ветеринарным врачом. Было проведено слишком мало фармакологических исследований аквариумных рыб, получены только отдельные фармакокинетические данные. Очень мало информации о клинической эффективности и опробовании различных препаратов.

Целью данной статьи является ознакомление читателей с фармакокинетическими данными аквариумных

рыб, списком наиболее часто используемых антибиотиков и влиянием различных режимов дозировок на домашних рыб.

СПОСОБЫ ДОЗИРОВАНИЯ

В связи с водной средой обитания, небольшим размером и большим количеством особей аквариумных рыб существует множество способов дозирования антибиотиков. Часто используют обычный парентеральный метод для дозирования антибиотиков, но ветеринарный врач должен быть знаком с терапевтической дозой препаратов в воде. Таблица 1 содержит основные определения такого лечения.

Перед использованием любого препарата в воде следует прекратить химическую фильтрацию (через уголь) на время лечения, потому что она дезактивирует лекарственные препараты. Во время водного лечения также необходима адекватная аэрация.

При использовании ванн с антибиотиками в идеале их назначают на 5–7 дней. Между ваннами нужно менять воду, хотя бы наполовину. Эту схему лучше выполнять в домашнем или клиническом аквариуме, а не в садке или водоеме.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ДОЗИРОВКИ

Основная информация об антибиотиках, используемых для аквариумных рыб, собрана из литературных источников по рыбоводству. Это сделано по многим причинам,

Таблица 1. Способы применения антибиотиков для аквариумных рыб

Ванна Обычно при этом методе лечения препарат растворяют в воде, где плавают рыбы. Лечение продолжается от 15 минут до 24 часов. Дозировка основана на объеме воды, а не на биомассе рыб	Непрерывная ванна Препараты добавляют в воду аквариума
Погружение Рыб погружают в нужный раствор на время от 1 секунды до 15 минут. Как правило, используют меньший объем воды, чем для ванн, а концентрация препаратов обычно выше	Инъекция Антибиотик вводят путем инъекции гиподермальной иглой или шприцем. Инъекции могут быть подкожными, интрадермальными, внутримышечными, внутривенными и интраперитонеальными
Промывание или поток воды Нужен постоянный поток воды. Процедуру осуществляют в каналах или узких баках. Препарат кладут в начало потока, рыба, плавая в потоке воды, проходит через лечебный раствор. Эта процедура похожа на погружение, но рыб оставляют в их месте обитания	Пероральное назначение Для лечения препарат смешивают с кормом для рыб. Обычно препараты не смешивают с желатиноподобным мягким кормом. Для больших рыб препарат помещают внутрь куска корма, а затем принудительно кормят им рыбу
	Местное применение Препарат накладывают прямо на повреждение

Таблица 2. Антибиотики для аквариумных рыб

Препарат	Дозировка и способ введения	Комментарии
Азтреонам	100 мг/кг в/м или и/п каждые 48 часов в течение 15 дней	Эффективен против <i>Aeromonas salmonicida</i> *
Энрофлоксацин	5 мг/кг в/м или и/п каждые 48 часов в течение 15 дней; 5 мг/кг п/о в течение 10–14 дней или 0,1% (10 мг/10 г корма) с кормом в течение 10–14 дней; 2,5–5 мг/л – 5-часовая ванна, повторять каждые 24 часа в течение 5–7 дней, каждые сутки заменять 50–70% воды.	Инъекционную или пероральную форму можно применять перорально и для ванн
Эритромицин	50–100 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 10 дней	Также возможны ванны
Флорфеникол	20–30 мг/кг в/м или и/п каждые 48 часов в течение 15 дней	
Канамидина сульфат	50–100 мг/л – 5-часовая ванна, повторять каждые 72 часа три раза, при каждой ванне сменить 50–70% воды	Продается в виде готовых добавок для домашних животных
Метронидазол	10 мг/л – 5–12-часовая ванна, повторять каждые 24 часа 3 дня подряд; 0,2% (20 мг/20 г корма) кормить 10 дней	Эффективен против анаэробов и жгутиковых
Нитрофуразон	20 мг/л – 5-часовая ванна, повторять каждые 24 часа в течение 5–7 дней, между процедурами сменить 50–75% воды	Получена водорастворимая форма
Окситетрациклин	20–50 мг/л – 5–12-часовая ванна, повторять каждые 24 часа в течение 5–7 дней, между процедурами сменить 50–75% воды;	Много резистентных бактерий
Крем с сульфадиазином серебра	10 мг/кг в/м или и/п каждые 24 часа в течение 5–7 дней; 20 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 10 дней	
Тройная антибактериальная мазь	Наносить крем непосредственно на раны каждые 12 часов, затем выдерживать пораженные места на воздухе в течение 30–60 секунд для впитывания крема	
Триметоприм/сульфаметоксазол	Наносить мазь непосредственно на раны каждые 12 часов, затем выдерживать пораженные места на воздухе в течение 30–60 секунд для впитывания мази	
	30 мг/кг каждые 24 часа в течение 10–14 дней, 0,2% (20 мг/10 г корма) кормить 10–14 дней, 20 мг/л – 5–12-часовая ванна, повторять каждые 24 часа в течение 5–7 дней, сменить 50–75% воды после каждой ванны	Эффективен в виде ванн

Информация о дозировках предоставлена J. Spangenberg и R. Hedrick, U.S. Davis (1996).
В/м – внутримышечно, и/п – интраперитонеально, п/о – перорально.

прежде всего по причине содержащихся в них результатов фармакокинетических исследований. Опубликован обзор статей на эту тему (Stoffregen et al., 1996). В настоящее время существует только два антибиотика для рыб, которые также применяются и для человека (Ромет-30 и Террамицин). Большая часть опубликованной информации о применении антибиотиков для рыб является эмпирической и отрывочной. В двух работах (Lewbart et al., 1997; Doi et al., 1998) сообщается о применении антибактериальных препаратов для красных паку, тропических рыб, тесно связанных с такими популярными видами аквариумных рыб, как тетры, рыбы-топорики, рыбы-зеркало (*Metynnis argenteus*), рыбы семейства аностомовые (*Anostomidae*). К счастью, в настоящее время при лечении аквариумных рыб ветеринарные врачи могут пользоваться различными инструкциями для выбора и начала антибактериальной терапии.

При любой возможности для выбора курса антибиотиков следует отправить образцы на культивирование и оп-

ределение чувствительности к антибиотикам. Большинство патогенов аквариумных рыб являются грамотрицательными бактериями, которые чувствительны к большинству антибиотиков. Всегда нужно полностью заканчивать курс лечения антибиотиками, чтобы не создавать колонии резистентных бактерий. Неправильное использование антибиотиков для лечения аквариумных рыб в США и за рубежом привело к развитию большого количества резистентных бактерий (Dixon et al., 1990). Иногда микробиологическая диагностика оказывается неоправданной по финансовым и логическим соображениям. В таких случаях единственным выбором для врача будут антибиотик, действующие на грамотрицательные бактерии.

В таблице 2 приведено несколько антибиотиков, которые практикующие ветеринарные врачи могут использовать для лечения бактериальных болезней у аквариумных рыб. Но применять эту информацию следует осторожно, клиницист должен понимать, что данные пути назначения и дозировки только основа. При первом использова-

нии неизвестных антибиотиков, при назначении антибиотиков незнакомым видам рыб или в непривычной окружающей среде всегда нужно проводить биотесты (определять дозировку вначале на одной–двух рыбах).

Литература

- Dixon BA, Yanashita J, Evelyn F: Antibiotic resistance of *Aeromonas* spp. isolated from tropical fish imported from Singapore. *J Aquatic Anim Health* 2:295, 1990. *This paper describes the important problem of bacterial antibiotic resistance in aquarium fishes.*
- Doi AM, Stoshopf MK, Lewbart GA: Pharmacokinetics of oxytetracycline in the red pacu (*Colossoma brachypomum*) following different routes of administration. *J Vet Pharmacol Ther* 21:364, 1998. *This paper reports on intramuscular and intravenous administration of oxytetracycline in an important aquarium fish model.*
- Gratzek JB: *Aquariology: The Science of Fish Health Management*. Morris Plains, NJ: Tetra Press, 1992. *This is a general up-to-date*

reference with an emphasis on the health and maintenance of freshwater pet fishes.

- Lewbart G, Vaden S, Deen J, et al: Pharmacokinetics of enrofloxacin in the red pacu (*Colossoma brachypomum*). *J Vet Pharmacol Ther* 20:124, 1997. *This paper explores and reports on oral, intramuscular, and bath administration of enrofloxacin in an important aquarium fish model.*
- Noga EJ: *Fish Disease: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1996. *This fish medicine text presents a problem-based approach to fish medicine and includes a formulary on antibiotics.*
- Stoffregen DA, Bowser PR, Babish JG: Antibacterial chemotherapeutics for finfish aquaculture: A synopsis of laboratory and field efficacy and safety studies. *J Aquatic Anim Health* 8:181, 1996. *This is a comprehensive review article on finfish antibacterial pharmacology.*
- Stoskopf MK: *Fish Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1993. *This comprehensive reference text on all aspects of ornamental and food fish medicine was written with the veterinarian in mind.*

Методы некропсии аквариумных рыб

РЕНАТА РЕЙМШУЗЕЛЬ

Лечение рыб становится важной частью ветеринарной практики, поэтому практикующие ветеринарные врачи должны быть знакомы с основными диагностическими процедурами в отношении рыб. Как и в животноводстве, оценка рыб при некропсии является важным диагностическим инструментом при анализе состояния здоровья данной популяции рыб. Это становится особенно важным при работе с владельцами зоомагазинов и аквариумистами. К тому же владельцы считанных рыбок также хотят получить хороший совет, когда их питомцы начинают гибнуть. Ветеринарный врач путем тщательной оценки при некропсии должен суметь увидеть проблему изнутри. При правильно поставленном диагнозе остальных рыб можно вылечить. И, наоборот, неправильное лечение может сильно навредить.

АНАМНЕЗ

Если ветеринарный врач решил провести клиническое обследование и некропсию, то клиента нужно информировать о возможностях этих методов. Наблюдения клиента за рыбами до и после гибели могут сильно повлиять на информацию, полученную при некропсии. Прежде всего нужно убедить владельца поместить аквариум в приемную ветеринарного врача. Здесь владелец сможет получить массу информации об уходе за рыбами, а также и о том, что делать, если рыба погибла. Погибающую рыбу владелец должен принести для эвтаназии и некропсии. Мертвую рыбу нужно немедленно удалить из аквариума и поместить в пластиковый пакет. Погибших рыб замораживают и отправляют в клинику как можно быстрее. Образцы воды приносят в отдельном контейнере.

Когда владелец принесет мертвую рыбу на некропсию, от него нужно получить как можно больше информации. Если клиент не может застать ветеринарного врача на

месте, секретарь должен дать ему специальную анкету. Ее образец приведен в таблице 1.

ВНЕШНИЙ ОСМОТР

Подготовка

Среды и фиксаци для образцов. Образцы для микробиологических, вирусологических и гистологических анализов нужно помещать в специальные контейнеры.

Таблица 1. Анамнез

Опишите аквариум, где жила рыба
Объем
Температура и тип обогревателя
Тип фильтра
Пресная или соленая вода
Количество воздушных насосов
Как давно используется данный аквариум?
Есть ли там растения?
Опишите все декоративные предметы
Были ли у рыбы какие-либо симптомы перед гибелью?
Неравномерное питание
Странное поведение
Опускалась ли она на дно или всплывала к поверхности?
Жадное глотание
Изменения цвета
Потеря чешуи
Пятна
Как давно жила у вас эта рыба?
Сколько других рыб в этом аквариуме и каких они видов?
Сколько рыб погибло или у каких рыб появились симптомы?
Помещали ли в данный аквариум новых рыб?
Частота кормлений и количество корма
Были ли другие изменения в окружающей обстановке?
Повышения или понижения температуры
Перебои в работе фильтра
Перебои в работе воздушных насосов
Каково было обычное количество воды и не вносились ли последнее время изменения?
Какое лечение было проведено для рыб или какие препараты вводили в воду?

Поскольку идентификация патогенов рыб не является обычной процедурой для клинических лабораторий, то лучше отправлять образцы в лаборатории, специализирующиеся по болезням рыб, которые подскажут, в каких средах лучше хранить образцы. Среда для культивирования патогенов млекопитающих подходит для многих водных патогенов, но для ряда микроорганизмов нужны специальные среды. Идентификация вирусных агентов производится только в специальных лабораториях. Лучшие образцы можно получить только у живой рыбы, но погибшую рыбу можно оставить на ночь на льду. С замороженными образцами можно работать, но идентифицировать в них вирусы уже невозможно. Гистопатологические анализы обычно выявляют массу нарушений, которые не заметны при общей оценке на вскрытии. Образцы для гистопатологических анализов хранят в 10%-ном буферном растворе фосфатного формалина. В фиксационной ткани могут храниться довольно долго. Поэтому при вскрытии следует взять образцы всех органов и положить в формалин. Позднее клиент может захотеть провести анализы этих образцов. Образцы заливают нужным количеством фиксационной жидкости и герметично закрывают перед транспортировкой.

Инструменты. Всегда нужно иметь набор стерильных инструментов для вскрытия. При загрязнении до или во время вскрытия их можно простерилизовать в пламени или спиртом.

Эвтаназия

Внешний осмотр проводится так же, как и общий осмотр живых рыб. Если владелец хочет взять образец живой ткани, перед эвтаназией следует сделать заключение о клиническом состоянии рыбы. Рыбу помещают в контейнер с аэрацией, где врач оценивает частоту дыхания, равновесие и другие поведенческие проблемы. Следует отметить любые нарушения состояния рыбы, отсутствие чешуи или внешние поражения, образцы которых нужно взять для анализа. После первоначальной клинической оценки рыбу эвтаназируют. Трикан метана сульфат (MS-222-Finquel, Argent Laboratories, Redmond, WA; www.Argent-labs.com/argent.htm) или Crescent Research Chemical, Phoenix, AZ) – быстродействующие анестезирующие препараты для рыб, которые можно использовать для эвтаназии. Раствор с концентрацией 100–200 мг/л (двойная анестезирующая доза) дает быстрый наркоз большинству видов. Рыбу оставляют в растворе до наступления гибели. Эвтаназию также можно произвести разрезанием шейных позвонков, но образцы крови нужно взять до этой процедуры.

Кровь

Образцы крови можно взять из каудальной хвостовой вены (рис. 1). У большинства видов аквариумных рыб кровь берут туберкулиновым шприцем и иглой. В кожу вводят иглу примерно под углом 45 градусов ниже латеральной линии на каудальной ножке. Иглу вводят через мышцы и направляют дорсально к позвоночнику (рис. 2). Когда игла упрется в позвонок, шприц наполняют, а иглу направляют немного вентральнее к кости. Иногда для получения крови иглу следует немного повернуть. В основном у рыб низкое кровяное давление, поэтому наполнять шприц нужно осторожно и медленно, чтобы не произошло спадения

Бланк вскрытия

ОБРАЗЦЫ

- ☐ Образец крови
- ☐ Культуральные исследования поверхностных поражений
- ☐ Кожный соскоб _____
- ☐ Биопсия жабр _____

Общее состояние тела

- ☐ 1. Форма тела
- ☐ 2. Плавники
- ☐ 3. Органы зрения
- ☐ 4. Ноздри
- ☐ 5. Ротовая полость
- ☐ 6. Анальное / мочеполовое отверстие
- ☐ 7. Вес _____
- ☐ 8. Длина _____

Оценка органов и взятие образцов

- ☐ 1. Образец поверхностных нарушений
- ☐ 2. Оболочка
- ☐ 3. Жабры
- ☐ 4. Органы зрения
- ☐ 5. Открытые полости тела
- ☐ 6. Сердце
- ☐ 7. Блок брюшной полости
- ☐ 8. Печень
- ☐ 9. Селезенка
- ☐ 10. Гонады
- ☐ 11. Плавательный пузырь
- ☐ 12. Краниальная и каудальная почки
- ☐ 13. Мышцы, позвоночник, спинной мозг
- ☐ 14. Кожа, латеральная линия, ноздри
- ☐ 15. Головной мозг
- ☐ 16. Желудок и кишечник

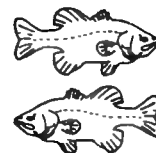


Рис. 1. Бланк вскрытия

стенок вены. У мелких рыб образец крови можно взять через разрез в плавнике на уровне каудальной ножки, под позвоночником рядом с дорсальной аортой в этот разрез вводят капиллярную трубочку для сбора крови. Это следует делать только когда рыба находится под наркозом. Сердечную пункцию выполняют, вводя иглу в перикардальную полость через жаберную крышку, но обычно больше крови можно получить путем пункции каудальной вены. Несколько капель крови можно получить через маленький прокол в жабрах. Мазки из крови готовят

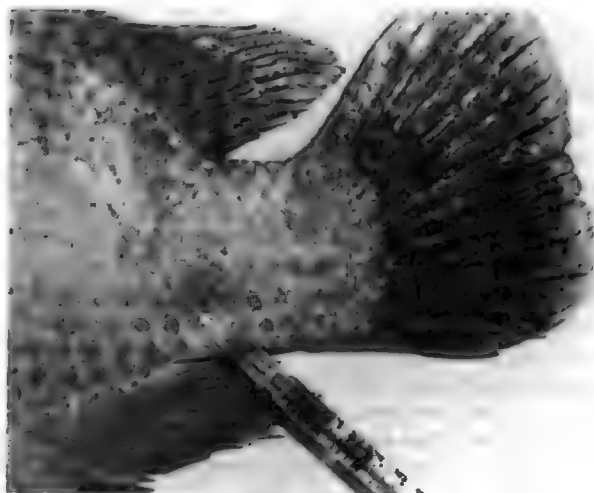


Рис. 2. Взятие крови из каудальной ножки. Иглу вводят ниже латеральной линии и направляют к позвоночнику. После контакта с костью иглу слегка вытягивают, набор крови производят очень осторожно

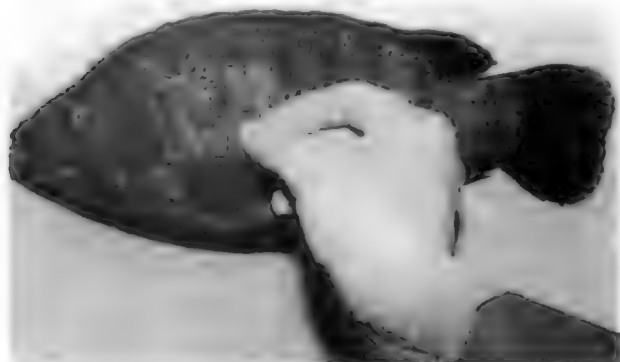


Рис. 3. Сбор образцов слизи с латеральной поверхности тела. Осторожно проводят по коже пластинкой или лезвием, собирая слизь и чешую

так же, как и у млекопитающих. Сразу нужно отделить сыворотку и плазму от эритроцитов. Посев крови используется для диагностики развития септического процесса.

Культивирование

Посев. Следует осмотреть кожу, область плавников и глаз на предмет любых нарушений, образцы которых нужно отправить на культуральное исследование. Избыток воды вокруг пораженных мест подсушивают стерильным марлевым тампоном, другим тампоном собирают образцы на посев культур. Для взятия образцов из мелких поражений используют деревянный аппликатор с острым концом.

Соскобы кожи. Слизь с латеральной поверхности тела собирают маленькой пластинкой или лезвием (рис. 3). Образец помещают на стекло, куда предварительно нанесена капля воды из аквариума. Влажный препарат необходимо исследовать как можно быстрее, потому что большинство простейших погибают практически сразу после того, как покинули хозяина. Как влажный препарат можно рассматривать и кусочек плавника, который также помещают на предметное стекло для проведения анализа. Можно сделать соскобы с области поражения,

но только с одной стороны, образцы с другой стороны следует отправить на гистопатологические анализы.

Биопсия жабр. Осматривают жабры. У большинства видов рыб четыре жаберные дуги. Жаберные нити прикреплены к белым хрящевым дугам. У рыб, в поисках корма процеживающих воду через жабры, длинные жаберные тычинки. У здоровых рыб жабры наполнены кровью и имеют ярко-красный цвет. Если жабры светло-розового цвета, у рыбы может быть анемия. Толстый слой слизи на жабрах и жаберных нитях показывает раздражение, паразитоз или присутствие токсических веществ в воде. Коричневые и темные жабры указывают на отравление нитритами, который вызывает метгемоглобинемия. У погибающей рыбы жабры быстро меняют цвет с красного до светло-розового, а после гибели становятся белыми. Это является посмертным изменением. У рыб с белыми жабрами часто происходит аутолизис, их образцы не подходят для гистопатологических анализов. Небольшой клин жабр удаляют маленькими ножницами (ножницы для иридэктомии). Ветеринарный врач может использовать ножницы для удерживания открытой жаберной крышки, когда отрезает участок жаберных нитей. Удаляют только маленький кусочек, не повреждая хряща. Жаберные нити помещают на влажное стекло, а затем оценивают на присутствие паразитов, слияние вторичных пластинок, избыток слизи и кровотечение или тромбоз во вторичных пластинках.

Общее состояние

После взятия образцов для культурального исследования и влажных препаратов проводят общую оценку состояния тела рыбы.

Форма тела. Тело рыбы пальпируют, чтобы определить мягкость мышц или толщину тела. Пресноводные рыбы претерпевают осморегуляционную недостаточность, поэтому их тело задерживает жидкость и становится мягким. У истощенных рыб наблюдается потеря мышечной массы, что особенно заметно по мышцам с каждой стороны позвоночника. Осматривают позвоночник на предмет латеральных и дорсальных искривлений, а затем проверяют другие скелетные нарушения.

Плавники. Отмечают состояние всех плавников. Рваные края плавников свидетельствуют об агрессивных спариваниях или бактериальной инфекции. Пенистый белый налет показывает наличие грибковой инфекции. Бесцветные пятна на плавниках могут быть прикрепленными паразитами. Все поражения плавников нужно исследовать микроскопически.

Органы зрения. Глаза обследуют на предмет прозрачности роговицы, язв, кровотечения и экзофтальма. Переднюю камеру осматривают на предмет скоплений экссудата или крови. Хрусталик должен быть прозрачным.

Ноздри. Ноздри — у большинства видов рыб маленькие отверстия, их нужно осмотреть на предмет скопления экссудата или язв.

Полость рта. Рот можно открыть осторожным нажатием в дорсовентральном направлении. У некоторых рыб

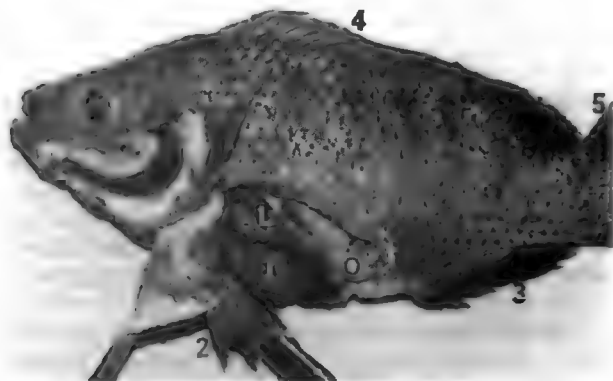


Рис. 4. Открытие полости тела. После маленького разреза перед анальным отверстием разрез продолжают вначале в кранио-дорсальном направлении и краниально по срединной линии. L — печень, i — кишечник, O — яичники с развитыми ооцитами. Плавники: 1 — плечевой, 2 — тазовый, 3 — анальный, 4 — дорсальный, 5 — хвостовой

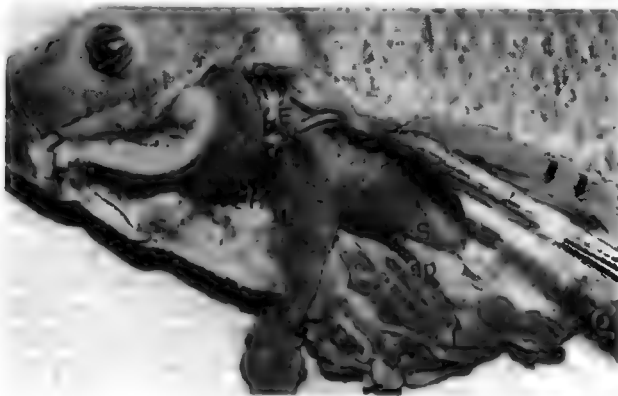


Рис. 5. Органы полости тела. Гемостатическим пинцетом вытягивают яичник и поднимают пищевод. Стрелка на разрезанных мышцах показывает тонкий наполненный газом плавательный пузырь, расположенный рядом с позвоночником. Несмотря на вариации в размере и форме плавательного пузыря у различных видов рыб, его легко найти: это наполненный газом мешок. У этой тилипии плавательный пузырь рассредоточен по всей длине брюшной полости. *Е – пищевод, S – желудок, I – кишечник, L – печень, Sp – селезенка, O – яичник, H – сердце*

большие зубы. Полость рта обследуют на предмет язв и выпуклых очагов поражений. Аденомы щитовидной железы встречаются довольно часто, они представляют собой выпуклые темные опухоли в основании полости рта. Эти новообразования могут прорасти в жаберные дуги и под жаберную крышку.

Анальное/мочеполовое отверстие. Анальное отверстие оценивают на припухлость, покраснения или язвы. Мочеполовое отверстие не всегда явно выражено. У беременных самок оно будет припухшим и иметь розоватый цвет. Кал можно получить, если под давлением провести по брюшной полости спереди назад. Образцы кала анализируют как просто мазок, а также делают обычную флотацию, как и для млекопитающих.

Вес и длина. При разведении рыб особенно важны вес и длина. Живую рыбу взвешивают в наполненном водой контейнере или при коротком помещении ее во влажный контейнер. Длину измеряют от кончика носа до края одного из каудальных плавников (*общая длина*) или до раздвоения хвоста (*длина до хвоста*). На длину до хвоста меньше влияют поражения плавников.

ВНУТРЕННИЙ ОСМОТР

Дезинфекция. Тело рыбы кладут на шероховатую поверхность (деревянную или тканевую). Брюшную стенку промывают 70%-ным этиловым спиртом (можно поливать струей из мягкой пластиковой бутылки).

Внешние поражения. Перед рассечением всех органов нужно взять образцы со всех внешних пораженных мест для гистопатологических анализов.

Рассечение. Жаберная крышка и псевдобрахия.

Жаберную крышку поднимают и разрезают ее передний край. У большинства видов рыб хорошо видна псевдобрахия. Она должна быть ярко-красного цвета и вы-

глядеть, как жаберные пластинки. У мелких рыб для защиты она прикреплена к жаберной крышке.

Жабры. Удаляют вторую и третью жаберные дуги (первую используют для биопсии). Хрящевые дуги нужно брать только пинцетом. Отмечают любые потери цвета, избыток слизи и наличие паразитов.

Органы зрения. Удаляют глаза, а глазницу исследуют на предмет кровотечений, экссудатов или наложений. Если в одном глазу обнаружена аномалия, то на гистопатологический анализ отправляют оба глаза.

Полость тела. Полость тела открывают, поднимая брюшную полость перед анальным отверстием, и делают маленький разрез стерильными инструментами. Для большинства мелких аквариумных рыб используют маленькие ножницы с тупыми концами. Разрез продолжают вперед в дорсальном направлении по кривой брюшной полости до плечевого пояса, прокалывая ножницы после каждого разреза. Возвращаются к первоначальному разрезу и продолжают резать до тазового пояса. Затем разрезают кости обоих поясов и удаляют лоскут кожи и мышц (рис. 4).

Содержимое брюшной и перикардиальной полостей должно быть выделено полностью (рис. 5). Для посева берут образцы всех жидкостей из полостей, предварительно отмечая их цвет и консистенцию. Затем исследуют органы *in situ*. Отмечают количество адипозной ткани между органами. Из всех органов с видимой патологией берут образцы. Затем удаляют органы, отмечая их цвет, размер и любые нарушения. Все области некроза, паразиты и гранулемы выглядят как небольшие белые очаги. Для микроскопических анализов цитологических характеристик и паразитов делают мазки-отпечатки и влажные препараты тонких срезов. Сохраняют срезы всех органов. Мелкие рыбы (1 см и менее) могут храниться с оставленными органами.

Сердце. Отделяют соединение *bulbus arteriosus* (эластичную часть вентральной аорты, прикрепленную к сердцу) к вентральной аорте. Затем *bulbus arteriosus* вытягивают каудально, чтобы вытащить сердце в перикардиальную полость. Отделяют венозный синус и обследуют сердце. Сердца небольшого размера сохраняют целиком, более крупные следует рассекать.

Блок брюшной полости. Все содержимое брюшной полости можно удалить как единое целое, вытягивая пинцетом пищевод в каудальном направлении. После выделения пищевода перерезают и, вытягивая каудально, вынимают все органы брюшной полости. Обычно при этом удаляют желудочно-кишечный тракт, печень, селезенку и, возможно, плавательный пузырь и гонады.

Печень. Печень освобождают от окружающих тканей. У некоторых видов рыб печень разделена на доли, которые легко удалить. У других видов рыб она состоит из нескольких частей, расположенных между петлями кишечника. Отмечают цвет печени. Темный цвет указывает на незначительные запасы гликогена и жиров, а вместе с полным желчным пузырем это свидетельствует об анорексии. Светлая печень обычно бывает у рыб, которых

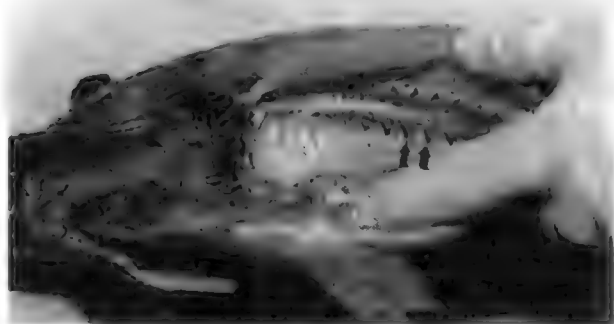


Рис. 6. Краниальная и каудальная почки. Краниальная почка (темная ткань, на которую указывают гемостат и большая стрелка) расположена примерно на уровне дорсальной границы жаберной крышки, перед плавательным пузырем (уже удален). У этого вида рыб краниальная почка полностью отделена от каудальной. Небольшие клинышки ретроперитонеальной каудальной почки расположены между позвонками (маленькие стрелки) по всей длине брюшной полости

перекармливали в неволе. Разрезанную поверхность обследуют на предмет нарушений.

Селезенка. Селезенка темно-красного цвета, но форма ее варьируется у различных видов рыб от продолговатой и тонкой до маленькой овальной. Селезенку трудно найти у мелких рыб с большим количеством адипозной ткани. Селезенку осматривают на обесцвечивание и отек.

Гонады. От сезона и возраста рыбы зависит легкость нахождения гонад. Яичники обычно хорошо видны из-за присутствия ооцитов, но незрелые или неактивные яичники видны как тонкие, прозрачные и светлые структуры. Семенники обычно белые и на первый взгляд могут выглядеть как куски перитонеальной жировой ткани. На влажных препаратах семенников оценивают присутствие спермы.

Плавательный пузырь. У различных видов рыб сильно варьируют форма и размер плавательного пузыря, а также его присутствие или отсутствие. У некоторых видов рыб плотный и мускулистый плавательный пузырь, у других он разделен на несколько долей, у третьих представляет собой ярко-красный газосекретирующий орган. Плавательный пузырь осторожно открывают и берут на посев образцы всех экссудатов или кровотечений.

Почки. Поскольку при сепсисе основное количество бактерий часто сосредоточено в почках, а также из-за легкости подхода к ним почки являются идеальным органом для культивирования бактерий. При удалении блока брюшных органов и плавательного пузыря обследуют и почки. В зависимости от вида рыб краниальная и каудальная почки могут быть как одним органом, расположенным по всей длине позвоночника, так и двумя отдельными органами (рис. 6). Образцы для культивирования берут, прокалывая тонкую перитонеальную выстилку деревянным аппликатором или проволоочной петлей. Следует помнить, что для гистопатологических анализов

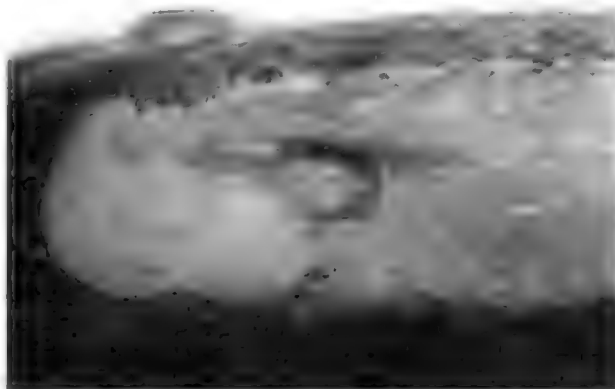


Рис. 7. Головной мозг. Расположен по срединной линии, каудальнее глаз у большинства видов рыб

нужно взять образцы из краниальной и каудальной почек. Самым легким способом взятия среза ткани, содержащего почки, спинной мозг, мышцы и кожу, является вырезание клина из брюшной полости через дорсальную часть тела.

Кожа, латеральная линия и ноздри. Образцы для посева и соскобы кожи берут в начале вскрытия, чтобы избежать загрязнения и паразитов, которые могут появиться после следующих этапов вскрытия. Однако образцы кожи, латеральной линии и ноздрей нужно обязательно включить в план гистологических анализов. Для этого нужно брать образцы, с которых не соскабливалась слизь.

Головной мозг. В зависимости от размера рыбы, для вскрытия кости, покрывающей головной мозг, используют мощные ножницы или костные кусачки. Головной мозг обычно расположен по срединной линии сзади глаз, но перед каудальным краем жаберной крышки (рис. 7). Отмечают любое обесцвечивание или кровотечение в спинномозговой жидкости или головном мозге.

Желудочно-кишечный тракт. Отмечают любое обесцвечивание или наличие поражений на поверхности желудка или кишечника. Следует отметить и присутствие корма в желудке или кишечнике. Кишечник разрезают, а влажные препараты его содержимого отправляют на анализ на наличие паразитов.

Литература

- Gratzek JB: Aquariology, the Science of Fish Health Management. Morris Plains, NJ: Tetra Press, 1992, p 330. *This is a general reference of fish health, especially as related to pet fish.*
- Noga EJ: Fish Disease: Diagnosis and Treatment. St. Louis: Mosby 1996, p. 367. *This text uses a case base approach to diagnosing fish diseases. Many photographs detailing procedures and disease agents are included.*
- Reimschuessel R: Postmortem examination. In: Stoskopf MK, ed: Fish Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1993, p 882. *This chapter discusses necropsy examination of fish in a comprehensive reference of fish medicine.*
- Roberts RJ: Fish Pathology, 2nd ed. London: Bailliere Tindall, 1989, p. 467. *This is a comprehensive reference on all aspects of fish pathology.*
- Tucker CS: Water analysis. In: Stoskopf MK, ed: Fish Medicine. Philadelphia: WB Saunders 1993, p 882. *This chapter discusses methods of water analysis for aquarium fish.*

Приложение

РОБЕРТ М. ДЖЕКОБС

МАРК Г. ПАПИЧ

РЕДАКТОРЫ-КОНСУЛЬТАНТЫ

Относительные значения основных лабораторных показателей у собак и кошек	1297
Гематология. Основные показатели, полученные при использовании Coulter S Plus IV	1298
Гематология. Показания, полученные при помощи гематологического анализатора Technicon H-1	1298
Система Международных Единиц (СИ) в гематологии	1299
Гематология. Ручные или полуавтоматические методы	1299
Средние значения гематологических показателей у собак разного возраста – ручные и полуавтоматические методы	1299
Средние значения гематологических показателей у собак разного возраста и пола – ручные и полуавтоматические методы	1300
Гематологические показатели у собак различного возраста (средние значения +/- стандартное отклонение)	1300
Влияние беременности и лактации на гематологические показатели у собак (средние значения)	1300
Относительное распределение типов клеток в костном мозге у собак	1301
Средние значения гематологических показателей у кошек разного возраста и пола – ручные и полуавтоматические методы	1301
Гематологические показатели у кошек различного возраста (средние значения)	1302
Влияние беременности и лактации на гематологические показатели у кошек (средние значения)	1302
Относительное распределение типов клеток в костном мозге у кошек	1302
Клиническая биохимия. Hitachi 911	1303
Клиническая биохимия. Некоторые методы, проводимые вручную.	1303
Система международных единиц (СИ) в клинической биохимии	1304
Клиническая биохимия. Характеристики тестов для определения веществ на Hitachi 911	1305
Отклонения от нормы показателей, определенных при помощи Hitachi 911, вызванные липидами, билирубином и гемоглобином	1305
Фракции белков сыворотки	1310
Сывороточная концентрация железа и показатели железосвязывающей способности у здоровых собак и собак с дефицитом железа	1310
Сывороточная концентрация иммуноглобулинов (мг/мл, средние значения +/- стандартные отклонения) у здоровых собак породы бигль в различном возрасте	1310
Кислотно-основной баланс и содержание газов в крови (средние значения +/- стандартные отклонения)	1310
Скрининг свертывания крови	1311
Специальные тесты свертывания крови	1311
Количественные тесты функции желудочно-кишечного тракта	1312
Тесты эндокринной системы	1313
Система международных единиц (СИ), используемая в гормональных анализах	1313
Тесты функции почек и мочевыделительной системы	1314
Типы клеток в бронхоальвеолярных смывах	1315
Спинномозговая жидкость (СМЖ)	1315
Биохимический анализ веществ, входящих в спинномозговую жидкость у здоровых кошек (согласно гистологии)	1315
Характеристики полостных жидкостей у здоровых собак и кошек	1316
Результаты цитологических анализов синовиальной жидкости в норме и при патологии у собак	1316
Сперма собак (средние значения ± стандартная ошибка)	1316
Жидкость предстательной железы у собак (третья фракция)	1317
Электрокардиография	1317
Показатели питательных веществ, рекомендуемые AAFCO	1318
Краткое руководство по контролю бешенства у животных	1321
Вакцинация диких млекопитающих против часто встречающихся заболеваний	1326
Лечение паразитарных заболеваний	1329
Расчет веса тела (кг) на площадь поверхности тела (м ²) для собак	1331
Преобразование химических единиц в международную систему единиц СИ	1331
Соответствие мер веса, объема и давления	1332
Коэффициенты преобразования мер веса	1332
Коэффициенты преобразования	1332
Примерное соотношение градусов Фаренгейта (°F) и градусов Цельсия (°C)	1332
Фармацевтические меры веса	1332
Таблица доз часто применяемых препаратов	1333

Относительные значения основных лабораторных показателей у собак и кошек

РОБЕРТ М. ДЖЕКОБС

Джон Г. Ламсден

Джудит А. Тейлор

Мы приводим следующие далее таблицы в качестве ориентира для интерпретации лабораторных данных собак и кошек. Существуют значительные вариации в результатах тестов и относительных значениях, полученных в различных лабораториях. Это объясняется несколькими причинами: использованием различных реагентов, инструментов и обследованием различных животных. Мы постарались уточнить методологию, чтобы различные лаборатории и их клиенты смогли сравнивать результаты тестов. Несмотря на межлабораторные вариации в значениях, последние можно правильно интерпретировать, если к тестам будут приложены примерные значения относительных показателей*. Лаборанты должны располагать относительными показателями различных видов животных, полученными в данной лаборатории, с которыми они будут сравнивать результаты тестов.

Лаборатории должны стремиться к уменьшению межлабораторных различий в результатах тестов, для этого особое внимание нужно обратить на контроль качества процедур. Соблюдение лаборантами программ по контролю качества придаст им уверенности в своих результатах. Добросовестным лаборантам следует требовать детального описания процедур, проводимых в лаборатории, и адекватно воспринимать расхождения в значениях, полученных как при одном и том же, так и при различных методах определения одного и того же показателя. Эта информация необходима лаборантам для дифференциации лабораторных расхождений от вариации в значениях у различных животных.

В таблицах даны пределы значений, полученных у 95% данной популяции, минимальные и максимальные пределы значений (min-max), средние значения +/- одно или два стандартных отклонений (1 или 2 SD) и средние значения +/- 1 стандартная ошибка (SE). Все измерения ошибок и вариаций средних значений были уточнены, где это оказалось возможным. Для практического приложения данных относительные значения никогда не получают простым усреднением без указаний ошибок, вариаций или верхнего и нижнего предела для показателей 95% данной популяции животных. Мы использовали простое усреднение значений только для демонстрации возрастных изменений в показателях.

Большинство наших источников и научных журналов использует Систему международных единиц СИ. В своих таблицах мы приводили значения как в традиционных единицах, так и в единицах СИ, чтобы уменьшить возможные ошибки пользователей. В большинстве инструкций к различным лабораторным методикам дан перевод традиционных единиц в единицы СИ**.

Все литературные источники приведены в сносках под таблицами. Для краткости мы не всегда ссылались на основные источники, но упоминали их в замечаниях под таблицами. В некоторых случаях мы приводили краткие комментарии, в которых указывали на важные моменты интерпретации данных.

Все животные разные, а качество образцов сильно влияет на результаты тестов и их последующую интерпретацию. Мы

попытались обратить внимание на различие пациентов, поэтому включили таблицы, где указано влияние возраста, пола, беременности и веса тела на вариации в значениях. Если нет особых указаний, все цифры относятся к взрослым животным обоих полов и различных пород. В некоторых случаях мы приводили литературные источники.

Чтобы привлечь внимание к качеству образцов, мы привели ряд графиков, показывающих влияние билирубинемии, гемолиза и липидемии на значения некоторых сыровороточных показателей***. Большинство производителей лабораторной аппаратуры приводят изменение значений человеческой сыворотки под влиянием каких-либо факторов, но для сыворотки животных такой информации очень мало. Помимо прочего, эти графики будут служить напоминанием лаборантам о возможности изменений значений, которые могут наблюдаться у одного и того же вида животных. Влияние лекарств на изменение лабораторных показателей животных до конца не изучено, но его нужно учитывать всегда****.

Лабораторные данные используют для подтверждения диагноза. Очень осторожно следует интерпретировать лабораторные данные, не совпадающие с клиническим диагнозом. В таких ситуациях лаборант должен сделать повторный анализ того же самого образца. Если получается сходный результат, лаборанту следует рассмотреть альтернативу предварительному клиническому диагнозу либо исключить влияние методики сбора образцов, их обработки или лекарств путем взятия другого образца. Нельзя сравнивать результаты анализа образцов, взятых в разное время и тестируемых различными лабораториями. Результаты последовательных лабораторных анализов необходимы для прогноза и определения реакции на лечение.

* Lumsden JH, Mullen K: On establishing reference values. Can J Comp Med 42:293, 1978; Solberg HE: Establishment and use of reference values. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds: Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. London WB Saunders, 1994; Solberg HE: RefVal: A program implementing the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry on the statistical treatment of reference values. Comp Methods Programs Biomed 48:247-256, 1995; Lumsden JH: «Normal» and «reference» values: Questions and comments. J Vet Clin Pathol 27:102, 1998.

** Полную информацию о Международной Системе единиц (СИ) можно найти в Young DS: Implementation of SI units for clinical laboratory data. Ann Intern Med 106: 114-129, 1987, which was reprinted in J Nutr 120:20, 1990; Beller MF: SI units and the AJCP. Am J Clin Pathol 87:140, 1987.

*** Jacobs RM, Lumsden JH, Taylor JA, Grift E: Effects of interferents on the kinetic Jaffe reactions and an enzymatic colorimetric test for serum creatinin concentration determination in cats, cows, dogs and horses. Can J Vet Res 55:150, 1991; Jacobs RM, Lumsden JH, Grift E: Effects of bilirubinemia, hemolysis and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine and feline sera. Can Vet J 333:605, 1992.

**** Большой обзор влияния лекарств на человеческую сыворотку можно найти в Young DS, Pestaner LC, Gibberman V: Effects of drugs on clinical laboratory tests. Clin Chem 21:1D, 1975.

Гематология. Основные показатели, полученные при использовании Coulter S Plus IV*

	Единицы		Значение для собак		Значение для кошек	
	Традиционные	СИ**	Традиционные	СИ	Традиционные	СИ
Гемоглобин (Hgb)	г/дл	г/дл	13,2–19,2	132–193	8,0–15,	80–150
Гематокрит (Hct)	%	л/л	38–57	0,38–0,57	24–45	0,24–0,45
Эритроциты	$\times 10^6$ /мкл	$\times 10^{12}$ /мкл	5,6–8,5	5,6–8,5	5,0–10,0	5,0–10,0
Средний объем эритроцита (MCV)	микро м^3 или мм 3	фл	62–71	62–71	39–50	39–50
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	мкг или пг	пг	22–25	22–25	13–17	13–17
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC)	%	г/л	33,7–36,5	337–365	32,0–36,0	320–360
Распределение эритроцитов (RDW)	%	%	12–15	12–15	12–15	12–15
Ретикулоциты	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	20–80	20–80	20–60	20–60
Тромбоциты	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	145–440	145–440	190–400	190–400
Средний объем тромбоцита (MPV)	микро м^3 или мм 3	фл	7,0–10,3	7,0–10,3	–	–
Распределение тромбоцитов (PDW)	%	%	15,5–17,5	15,5–17,5	–	–
Общее количество ядерных клеток	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	6,1–17,4	6,1–17,4	5,5–15,4	5,5–15,4
Сегментоядерные нейтрофилы	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	3,9–12,0	3,9–12,0	2,5–12,5	2,5–12,5
Палочкоядерные нейтрофилы	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	0,0–1,0	0,0–1,0	0,0–0,3	0,0–0,3
Лимфоциты	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	0,8–3,6	0,8–3,6	1,5–7,0	1,5–7,0
Моноциты	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	0,1–1,8	0,1–1,8	0,0–0,85	0,0–0,85
Эозинофилы	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	0,0–1,9	0,0–1,9	0,0–0,75	0,0–0,75
Базофилы	$\times 10^3$ /мкл	$\times 10^9$ /л	0,0–0,2	0,0–0,2	0,0–0,2	0,0–0,2

*В автоматическом счетчике клеток использованы Isotop III Lyse S III DIFF. Средний вольтаж объектива микроскопа для ядерных клеток составлял 94,2, а для эритроцитов/тромбоцитов – 165,5. Взято из *Clinical Pathology Laboratory, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph*. Лейкоцитарная формула для кошек модифицирована на основе Jain NC: *Schalm's Veterinary Hematology, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986*.

**Система международных единиц СИ.

Гематология. Показания, полученные при помощи гематологического анализатора Technicon H-1*

	Единицы	Значение для собак	Значение для кошек
Гемоглобин (Hgb)	г/дл	14,1–20,0	9,0–15,6
Общий гематокрит	%	43,3–59,3	29,3–49,8
Количество эритроцитов	$\times 10^6$ /мкл	6,15–8,70	6,12–11,86
Средний объем эритроцита	фл	63,0–77,1	41,9–54,8
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	пг	21,1–24,8	12,5–17,6
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/дл	29,9–35,6	29,1–32,0
Распределение эритроцитов	%	11,9–14,9	14,0–18,1
Распределение гемоглобина	г/дл	1,49–2,17	1,89–2,73
Тромбоциты	$\times 10^3$ /мкл	164–510	26**–470
Средний объем тромбоцита	фл	3,9–6,1	4,1–8,3
Общее количество лейкоцитов	$\times 10^3$ /мкл	6,02–16,02	4,87–20,10
Нейтрофилы	$\times 10^3$ /мкл	3,23–10,85	–
Лимфоциты	$\times 10^3$ /мкл	0,53–3,44	–
Моноциты	$\times 10^3$ /мкл	0,00–0,43	–
Эозинофилы	$\times 10^3$ /мкл	0,00–1,82	–
Базофилы	$\times 10^3$ /мкл	0,01–0,54	–
Большие неокрашенные клетки	$\times 10^3$ /мкл	0,26–2,09	–
Показатель дольчатости**	–	1,88–3,15	1,3–2,68
Средний индекс пероксидазы***	–	от –19 до –7	от –47 до –16

*Взято из Tvedten H: *Reference values for the veterinary clinical center laboratory, Vichigan State University, May 1991*. Эти данные выведены из показателей, полученных примерно у 120 собак и 40 кошек. Относительные показатели собак характеризуют 95% обследованных животных, а относительные показатели кошек даны по минимуму и по максимуму.

**Нижний предел тромбоцитов в крови кошек ложно занижен из-за агглютинации.

***Интерпретация этих показателей не определена для крови собак и кошек.

Система международных единиц (СИ) в гематологии

Показатель	Примерные значения		Переводные коэффициенты	
	Единицы СИ	Традиционные единицы	Традиционные единицы в единицы СИ	Единицы СИ в традиционные единицы
Гемоглобин (Hgb)	15,0 г/дл	150 г/л	10	0,1
Гематокрит	45%	0,45 л/л	0,01	100
Эритроциты	$6,0 \times 10^6/\text{мм}^3$	$6,0 \times 10^{12}/\text{л}$	106	10–6
Средний объем эритроцита	75 микрон ³	75 фл	Без изменений	Без изменений
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	25 мкг	25 пг	Без изменений	Без изменений
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	33 г/дл	330 г/л	10	0,1
Лейкоциты	$15,0 \times 10^6/\text{мм}^3$	$15,0 \times 10^{12}/\text{л}$	106	10–6
Тромбоциты	$250 \times 10^6/\text{мм}^3$	$250 \times 10^{12}/\text{л}$	106	10–6

Гематология. Ручные или полуавтоматические методы*

	Взрослая собака		Взрослая кошка	
	Пределы изменений	Среднее значение	Пределы изменений	Среднее значение
Исследование эритроцитов				
Эритроциты (миллион/дл)	5,5–8,5	6,8	5,5–10,0	7,5
Гемоглобин (г/дл)	12,0–18,0	14,9	8,0–14,0	12,0
Гематокрит (%)	37,0–55,0	45,5	24,0–45,0	37,0
Средний объем эритроцита (фл)	66,0–77,0	69,8	40,0–55,0	45,0
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	19,9–24,5	22,8	13,0–17,0	15,0
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл)				
метод Винтроба	31,0–34,0	33,0	31,0–35,0	33,0
Микрогематокрит	32,0–36,0	34,0	30,0–36,0	33,2
Ретикулоциты (%; не включая пятнистые ретикулоциты)	0,0–1,5	0,8	0,2–1,6	0,6
Резистентность к гипотоническому солевого раствора (% солевого раствора)				
Минимальная (начало гемолиза)	0,40–0,50	0,46	0,66–0,72	0,69
Максимальная (полный гемолиз)	0,32–0,42	0,33	0,46–0,54	0,50
Продолжительность жизни эритроцитов (дни)	100–120		66–78	
Исследование лейкоцитов				
Лейкоциты (клеток/мкл)	6 000–17 000	11 500	5 500–19 500	12 500
Нейтрофилы – палочки (%)	0–3	0,8	0–3	0,5
Нейтрофилы – зрелые (%)	60–77	70,0	35–75	59,0
Лимфоциты (%)	12–30	20,0	20–55	32,0
Моноциты (%)	3–10	5,2	1–4	3,0
Эозинофилы (%)	2–10	4,0	2–12	5,5
Базофилы (%)	Редко	0,0	Редко	0,0
Нейтрофилы – палочки (клеток/мкл)	0–300	70	0–300	100
Нейтрофилы – зрелые (клеток/мкл)	3 000–11 500	7 000	2 500–12 500	7 500
Лимфоциты (клеток/мкл)	1 000–4 800	2 800	1 500–7 000	4 000
Моноциты (клеток/мкл)	150–1 350	750	0–850	350
Эозинофилы (клеток/мкл)	100–1 250	550	0–1 500	650
Базофилы (клеток/мкл)	Редко	0	Редко	0

* Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

Средние значения гематологических показателей у собак разного возраста – ручные и полуавтоматические методы*

Возраст	Эритроциты (млн/мкл)	Ретикулоциты (%)**	Ядерные эритроциты на 100 клеток белой крови**	Гемоглобин (г/дл)	Гематокрит (%)	Лейкоциты/мкл	Нейтрофилы/мкл	Палочки/мкл	Лимфоциты/мкл	Эозинофилы/мкл
При рождении	5,75	7,1	1,8	16,70	50	16 500	1 300	400	2 500	600
2 недели	3,92	7,1	1,8	9,76	32	11 000	6 500	100	3 000	300
4 недели	4,20	7,1	1,8	9,60	33	13 000	8 600	0	4 000	40
6 недель	4,91	3,6	1,8	9,59	34	15 000	10 000	0	4 500	100
8 недель	5,13	3,9	0,3	11,0	37	18 000	11 000	234	6 000	270
12 недель	5,27	3,9	Редко	11,6	36	15 300	9 400	115	4 600	322

* Из Andersens AC, Gee W: Normal value in the beagle. Vet Med 53:135, 156, 1958.

** Из Ewing GO, Schalm OW, Smith RS: Hematologic values of normal Basenji dogs. J Vet Med Assoc 161:1661, 1972.

Средние значения гематологических показателей у собак разного возраста и пола – ручные и полуавтоматические методы*

	Пол	От рождения до 12 месяцев		1–7 лет		7 лет и старше	
		Пределы изменений	Среднее значение	Пределы изменений	Среднее значение	Пределы изменений	Среднее значение
Эритроциты (миллионы/мкл)	Кобели	2,99–8,57	5,09	5,26–6,57	5,92	3,33–7,76	5,28
	Суки	2,76–8,42	5,06	5,13–8,6	6,47	3,34–9,19	5,17
Гемоглобин (г/дл)	Кобели	6,9–16,5	10,7	12,7–16,3	15,5	14,7–21,2	17,9
	Суки	6,4–18,8	11,2	11,5–17,9	14,7	11,0–22,5	16,1
Гематокрит (%)	Кобели	22,0–45,0	33,9	35,2–52,8	44,0	44,2–62,8	52,3
	Суки	25,8–55,2	36,0	34,8–52,4	43,6	35,8–67,0	49,8
Лейкоциты (тысяч/мкл)	Кобели	9,9–27,7	17,1	8,3–19,5	11,9	7,9–35,3	15,5
	Суки	8,8–26,8	15,9	7,5–17,5	11,5	5,2–34,0	13,4
Зрелые нейтрофилы (%)	Кобели	63–73	68	65–73	69	55–80	
	Суки	64–74	69	58–76	67	40–60	64
Лимфоциты (%)	Кобели	18–30	24	9–26	18	15–40	29
	Суки	13–28	21	11–29	20	13–45	29
Моноциты (%)	Кобели	1–10	6	2–10	6	0–4	1
	Суки	1–10	7	0–10	5	0–4	1
Эозинофилы (%)	Кобели	2–11	3	1–8	4	1–11	4
	Суки	1–9	5	1–10	6	0–19	6

*Из Normal Blood Values for Dogs, Ralston Purina Co. Professional Marketing Services, Checkerboard Square, St. Louis, 1975.

Гематологические показатели у собак различного возраста (средние значения +/- стандартное отклонение)*

Возраст	Количество эритроцитов (млн/мкл)	Гемоглобин (г/дл)	Гематокрит (%)	Средний объем одного эритроцита (фл)	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (г/дл)	Количество лейкоцитов /мкл
0–3 дня	4,8+/-0,8	15,8+/-2,9	46,3+/-8,5	94,2+/-5,9	32,7+/-1,8	34,6+/-1,4	16 800+/-5 700
14–17 дней	3,5+/-0,3	9,9+/-1,1	28,7+/-2,9	81,5+/-3,3	28,0+/-2,0	34,3+/-1,6	13 600+/-4 400
28–31 день	3,9+/-0,4	9,6+/-0,9	28,4+/-2,5	71,7+/-3,5	24,3+/-1,6	33,5+/-1,4	13 900+/-3 300
40–45 дней	4,1+/-0,4	9,3+/-0,7	28,3+/-2,3	68,2+/-2,6	22,4+/-1,0	32,4+/-1,7	15 300+/-3 700
56–59 дней	4,7+/-0,4	10,3+/-0,9	31,4+/-2,4	65,8+/-2,3	21,8+/-1,2	32,6+/-1,8	15 700+/-4 400

* Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986. В каждый временной интервал было обследовано от 42 до 48 собак.

Влияние беременности и лактации на гематологические показатели у собак (средние значения)*

	Беременность				Роды	Лактация		
	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	0 нед.	2 нед.	4 нед.	6 нед.
Эритроциты (миллионов/мкл)	8,85	7,48	6,73	6,26	4,53	5,13	5,65	6,15
Гематокрит (%)	53	47	44	37	32	34	38	43
Гемоглобин (г/дл)	19,6	16,4	14,7	13,8	11,0	11,7	12,8	13,4
Лейкоциты (тысяч/мкл)	12,0	12,2	15,7	19,0	18,9	16,9	17,1	15,9

* Из Andersen AC, Gee W: Normal value in the beagle. Vet Med 53:135, 156, 1956.

**Относительное распределение типов клеток
в костном мозге у собак***

Типы клеток	Пределы изменений (%)	Средние значения (%)
Миелоидные (гранулоцитарные) ряды	0,7–1,1	0,9
Миелобласты	1,7–2,5	2,1
Промиелоциты	5,3–7,3	6,3
Нейтрофильные миелоциты	9,1–13,5	11,3
Палочкоядерные нейтрофилы	22,2–24,8	23,5
Сегментоядерные нейтрофилы	0,4–0,8	0,6
Эозинофильные миелоциты	0,4–0,8	0,6
Эозинофильные метамиелоциты	0,4–1,0	0,7
Палочкоядерные эозинофилы	0,8–1,6	1,2
Сегментоядерные эозинофилы	0,3–1,3	0,8
Базофильные ряды	0,0–0,06	0,02
Общее количество клеток миелоидного ряда	49,3–61,1	55,2
Эритроцитарные ряды		
Рубрибласты и прорубрициты	6,1–6,9	6,5
Рубрициты и метарубрициты	23,2–32,0	27,6
Общее количество клеток эритроцитарного ряда	29,4–36,8	34,1
Миелоидное/эритроидное соотношение	1,3–2,1	1,7
Другие клетки		
Лимфоциты	5,5–10,9	8,2
Плазматические клетки	0,4–1,0	0,7
Моноциты	0,2–5,2	1,2
Макрофаги	0,2–0,6	0,4
Митотические фигуры	1,1–1,7	1,4

*Из Latimer KS, Meyer DJ: *Leukocytes in health and diseases*. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989. Эти данные основаны на следующих источниках: Prasse KW, Mahaffey EA: *Hematology of normal cats and characteristic responses to disease*. In: Holzworth J, ed: *Diseases of the Cat: Medicine and Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1987; Duncan JR, Prasse KW: *Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology*, 2nd ed. Ames Iowa State University Press, 1986; Melveger BE et al.: *Sternal bone marrow biopsy of the dog*. *Lab Anim Care* 19:866, 1969; Bloom F, Meyer LM: *The morphology of the bone marrow cells in normal dogs*. *Cornell Vet* 34:13, 1944. Сравнительный обзор изменений в периферической крови и костном мозге в результате болезни смотрите в Hoff B, Lumsden JH, Valli VEO: *An appraisal of bone marrow biopsy in assessment of sick dogs*. *Can J Comp Med* 49:34, 1985.

Средние значения гематологических показателей у кошек разного возраста и пола – ручные и полуавтоматические методы*

	Пол	От рождения до 12 месяцев		1–7 лет		7 лет и старше	
		Пределы изменений	Среднее значение	Пределы изменений	Среднее значение	Пределы изменений	Среднее значение
Эритроциты (миллионы/мкл)	Коты	5,43–10,22	6,96	4,48–10,27	7,34	5,26–6,89	6,79
	Кошки	4,46–11,34	6,90	4,45–9,42	6,17	4,10–6,38	5,84
Гемоглобин (г/дл)	Коты	6,0–12,9	9,9	8,9–17,0	12,9	9,0–14,5	11,8
	Кошки	6,0–15,0	9,9	7,9–15,5	10,3	7,5–13,7	10,3
Гематокрит (%)	Коты	24,0–37,5	31	26,9–46,2	37,6	28,0–43,8	34,6
	Кошки	23,0–46,8	31,5	25,3–37,5	31,4	22,5–40,5	30,8
Лейкоциты (тысяч/мкл)	Коты	7,8–25,0	15,8	9,1–28,2	15,1	6,4–30,4	17,6
	Кошки	11,0–26,9	17,7	13,7–23,7	19,9	5,2–30,1	14,8
Зрелые нейтрофилы (%)	Коты	16–75	60	37–92	65	33–75	61
	Кошки	51–83	69	42–93	69	25–89	71
Лимфоциты (%)	Коты	10–81	30	7–48	23	16–54	30
	Кошки	8–37	23	12–58	30	9–63	22
Моноциты (%)	Коты	1–5	2	1–5	2	0–2	1
	Кошки	0–7	2	0–5	2	0–4	1
Эозинофилы (%)	Коты	2–21	8	1–22	7	1–15	8
	Кошки	0–15	6	0–13	5	0–15	6

*Из *Normal Blood Values for Dogs*, Ralston Purina Co. Professional Marketing Services, Checkerboard Square, St. Louis, 1975.

Гематологические показатели у кошек различного аозраста (средние значения)*

Возраст	Количество эритроцитов (млн/мкл)	Гемоглобин (г/дл)	Гематокрит (%)	Средний объем одного эритроцита (фл)	Среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	Средняя концентрация гемоглобина в одном эритроците (г/дл)	Количество лейкоцитов /мкл
0–6 часов	4,95	12,2	44,7	90,3	24,6	27,3	7,550
12–48 часов	5,11	11,3	41,7	81,6	22,1	27,1	10,180
7 дней	7,19	10,9	35,7	68,8	21,0	30,5	7,830
21 день	4,99	9,3	31,3	62,7	18,6	29,7	8,820
42 дня	6,75	9,0	35,4	52,4	13,3	25,4	8,420
80 дней	7,69	10,3	39,0	50,7	13,4	26,4	9,120
Взрослый кот	9,02	12,2	40,6	45,0	13,5	30,0	12,400
Взрослая кошка	8,39	12,0	41,3	49,2	14,3	29,1	10,500

* Jain NC: Schalm's Veterinary Hematology, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

Влияние беременности и лактации на гематологические показатели у кошек (средние значения)*

	Беременность					Роды	Лактация	
	1 день после вязки	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.		2 нед.	4 нед.
Количество эритроцитов (миллионов/мкл)	8,0	7,9	7,1	6,7	6,2	6,2	7,4	7,4
Гематокрит (%)	36,1	37,0	33,0	32,0	28,0	29,0	33,0	33,0
Гемоглобин (г/дл)	12,5	12,0	11,0	10,8	9,5	10,0	11,5	11,2
Ретикулоциты (%), исключая пятнистые ретикулоциты)	9	11	9	10	20,1	15	9	6

*Из Berman E: Hemogram of the cat during pregnancy and lactation. Am J Vet Res 35:457, 1974.

Относительное распределение типов клеток в костном мозге у кошек*

Типы клеток	Пределы изменений (%)	Средние значения (%)
Миелоидные (гранулоцитарные) ряды		
Миелобласты	0,0–1,8	0,4
Промиелоциты	0,6–3,8	1,2
Нейтрофильные миелоциты	0,4–5,4	2,2
Нейтрофильные метамиелоциты	0,6–9,6	4,2
Палочкоядерные нейтрофилы	5,0–19,4	11,0
Сегментоядерные нейтрофилы	17,8–38,6	27,8
Эозинофильные ряды	0,6–7,2	3,0
Базофильные ряды	0,0–0,4	0,2
Общее количество клеток миелоидного ряда	39,4–64,4	52,0
Эритроцитарный ряд		
Рубрибласты	0,0–1,6	0,6
Прорубрициты и рубрициты	–	12,4
Метарубрициты	15,6–32,2	23,6
Общее количество клеток эритроцитарного ряда	24,0–48,8	36,6
Миелоидное/эритроидное соотношение	0,9–2,5	1,5
Другие клетки		
Лимфоциты	3,2–22,6	11,4
Плазматические клетки	0,0–1,2	0,2
Митотические клетки	0,0–2,0	1,0

*Из Latimer KS, Meyer DJ: Leukocytes in health and diseases. In: Ettinger SJ, ed: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of the Dog and Cat, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989. Эти данные основаны на следующих источниках: Prasse KW, Mahaffey EA: Hematology of normal cats and characteristic responses to disease. In: Holzworth J, ed: Diseases of the Cat: Medicine and Surgery. Philadelphia: WB Saunders, 1987; Duncan JR, Prasse KW: Veterinary Laboratory Medicine: Clinical Pathology, 2nd ed. Ames Iowa State University Press, 1986; Melveger BE et al.: Sternal bone marrow biopsy of the dog. Lab Anim Care 19:866, 1969; Bloom F, Meyer LM: The morphology of the bone marrow cells in normal dogs, Cornell Vet 34:13, 1944.

Клиническая биохимия. Hitachi 911*

	Единицы		Собаки		Кошки	
	Традиционные единицы	Единицы СИ**	Традиционные единицы	Единицы СИ	Традиционные единицы	Единицы СИ
Аланинаминотрансфераза	МЕ/л	ЕД/л	15–90	15–90	20–85	20–85
Альбумин	г/дл	г/л	2,8–3,9	28–39	2,4–3,5	24–35
Альбумин/глобулин	–	–	0,5–1,2	0,5–1,2	0,5–1,4	0,5–1,4
Щелочная фосфатаза	МЕ/л	ЕД/л	18–94	18–94	13–116	13–116
Амилаза	МЕ/л	ЕД/л	190–1350	190–1350	570–1320	570–1320
Анионная разница	мэкв/л	ммоль/л	10–32	10–32	13–28	13–28
Аспаратаминотрансфераза	МЕ/л	ЕД/л	10–50	10–50	10–35	10–35
Билирубин, прямой	мг/дл	ммоль/л	0–0,16	0–3	0–0,06	0–1
Билирубин, непрямой	мг/дл	ммоль/л	0–0,23	0–4	0–0,18	0–3
Общий билирубин	мг/дл	ммоль/л	0–0,23	0–4	0–0,23	0–4
Кальций	мг/дл	ммоль/л	9,42–11,74	2,35–2,93	8,74–11,94	2,18–2,98
Общее содержание углекислого газа	мэкв/л	ммоль/л	11–27	11–27	10–21	10–21
Хлориды	мэкв/л	ммоль/л	108–131	108–131	115–125	115–125
Холестерин	мг/дл	ммоль/л	106,2–368,2	2,74–9,50	69,8–1197,7	1,8–5,1
Креатинкиназа	МЕ/л	ЕД/л	0–460	0–460	0–820	0–820
Креатинин	мг/дл	ммоль/л	0,68–1,45	60–128	0,68–1,84	60–163
Глобулины	г/дл	г/л	2,6–4,4	26–44	2,9–5,5	29–55
Глюкоза	г/дл	ммоль/л	63,1–109,9	3,5–6,1	46,8–151,3	2,6–8,4
γ-глутамилтрансфераза	МЕ/л	ЕД/л	0–6	0–6	0–7	0–7
Железо***	мг/дл	ммоль/л	72,6–189,8	13–34	78,2–111,7	14–20
Железосвязывающая способность	мг/дл	ммоль/л	363–475	65–85	298–318	53–57
Насыщение трансферрина	%	%	16–40	16–40	27–35	27–35
Липаза	МЕ/л	ЕД/л	0–680	0–680	50–700	50–700
Фосфор	мг/дл	ммоль/л	2,8–6,2	0,9–2,0	3,7–9,3	1,2–3,0
Калий	мэкв/л	ммоль/л	4,1–5,4	4,1–5,4	4,3–6,1	4,3–6,1
Общий белок сыворотки	г/дл	г/л	5,7–7,6	57–76	5,3–8,5	53–85
Натрий	мэкв/л	ммоль/л	143–168	143–168	147–161	147–161
Мочевина	г/дл	ммоль/л	8,7–30,5	3,1–10,9	13,4–32,5	4,8–11,6

*Экспериментальные данные подготовлены с помощью Dr. B. Hoff и Clinical Pathology Laboratory, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph (значения большинства показателей получены при обследовании 55 собак и 45 кошек). Общие данные о клинико-биохимических показателях сыворотки и оригинальные цитаты можно найти в Lowseth LA, Gillett NA, Muggenburg BA: The effect of aging on hematology and serum chemistry values in the Beagle Dog. Vet Clin Pathol 19:13, 1990. О стабильности ферментов при различной температуре можно прочитать в Kaneko JJ: Stability of serum enzymes under various storage conditions. In: Kaneko JJ, ed: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 4th ed. San Diego:Academic Press, 1989.

**Система международных единиц СИ.

***Значения биохимических показателей кошек взяты из Fulton R, Weiser MG, Freshman JL, Gasper PW, Feltman MJ: Electronic and morphologic characterization of erythrocytes of an adult cat with iron deficiency anemia. Vet Pathol 25:521, 1988.

Клиническая биохимия. Некоторые методы, проводимые вручную*

Вещество	Единицы измерения	Собаки	Кошки
Аммиак (бромовенал голубой, Kodak Ektachem, Rochester, NY)			
В период покоя	ммоль/л	20–80	—**
Через 30 минут после провокации	ммоль/л	на более 140	—
Анионная разница	ммоль/л	15–25	—
Желчные кислоты (колориметрия, Enzabill, Nycomed, Oslo, Norway)			
Голодание	ммоль/л	0–9	не более 2,2***
Через 2 часа после кормления	ммоль/л	0–30	на более 12,6
Задержка сульфобромфталейна	% через 30 минут	не более 5	не более 3****
Задержка индоцианина зеленого****	% через 30 минут	7,7–15,8	4,7–14,0
Осмоляльность (подавление точки замерзания)	ммоль/кг	295–315	301–314

*Данные Clinical Pathology Laboratory, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph, если не указаны другие источники. Где возможно, приведены используемые методики и реагенты, а также их производители.

**Данные четырех кошек с портосистемными шунтами приведены в Center SA, Baldwin BH, de Lahunta A et al: Evaluation of serum bile acid concentration for the diagnosis of portosystemic venous anomalies in the dog and cat. J Am Vet Med Assoc 185:1090, 1985.

*** Из Center SA, Baldwin BH, Erb H, et al: Bile acid concentrations in the diagnosis of hepatobiliary diseases in the cat. J Am Vet Med Assoc 189:891, 1986.

**** Из Center SA, Bunch, Baldwin BH, et al: Comparison of sulfobromophthalein and indocyanine green clearances in the cat. Am J Vet Res. 44:727, 1983; Center SA, Bunch, Baldwin BH, et al: Comparison of sulfobromophthalein and indocyanine green clearances in the dog. Am J Vet Res. 44:722, 1983.

Система международных единиц (СИ) в клинической биохимии

Вещество	Традиционные единицы (с примерами)	Переаодной коэффициент	Единицы СИ (с примерами)
Аланинаминотрансфераза	0–40 ЕД/л	1,00	0–40 ЕД/л
Альбумин	2,8–4,0 г/дл	10,0	28–40 г/л
Щелочная фосфатаза	30–150 ЕД/л	1,00	30–150 ЕД/л
Аммиак	10–80 мкг/дл	0,5871	5,9–47,0 мкмоль/л
Амилаза	200–800 ЕД/л	1,00	200–800 ЕД/л
Аспартатаминотрансфераза	0–40 ЕД/л	1,00	0–40 ЕД/л
Желчные кислоты (общие)	0,3–2,3 мкг/мл	2,45	0,75–5,64 мкмоль/л
Билирубин	0,1–0,2 г/дл	17,10	2–4 мкмоль/л
Кальций	8,8–10,3 мг/дл	0,2495	2,20–2,58 ммоль/л
Углекислый газ	22–28 мэкв/л	1,00	22–28 ммоль/л
Хлориды	95–100 мэкв/л	1,00	95–100 ммоль/л
Холестерин	100–265 мг/дл	0,0258	2,58–5,85 ммоль/л
Медь	70–140 мкг/дл	0,1574	11,0–22,0 мкмоль/л
Кортизол	2–10 мкг/дл	27,59	55–280 нмоль/л
Креатинкиназа	0–130 ЕД/л	1,00	0–130 ЕД/л
Креатинин	0,6–1,2 мг/л	88,40	50–110 мкмоль/л
Фибриноген	200–400 мг/дл	0,01	2,0–4,0 г/л
Фолиевая кислота	3,5–11,0 мкг/л	2,265	7,93–24,92 нмоль/л
Глюкоза	70–110 мг/дл	0,05551	3,9–6,1 ммоль/л
Железо	80–180 мкг/дл	0,1791	14–32 мкмоль/л
Лактат	5–20 мг/л	0,1110	0,5–2,0 ммоль/л
Свинец	150 мкг/дл	0,04826	7,2 мкмоль/л
Липаза Sigma Tietz (37°C)	не более 1ST ЕД/л	280	не более 280 ЕД/л
Липаза Cherry Grandall (30°C)	0–160 ЕД/л	1,00	0–160 ЕД/л
Липиды (общие)	400–850 мг/дл	0,01	4,0–8,5 мг/л
Магний	1,8–3,0 мг/л	0,4114	0,80–1,20 ммоль/л
Ртуть	не более 1,0 мг/л	49,85	не более 50 нмоль/л
Осмоляльность	280–300 мОсм/кг	1,00	280–300 ммоль/кг
Фосфор	2,5–5,0 мг/дл	0,3229	0,80–1,6 ммоль/л
Калий	3,5–5,0 мэкв/л	1,0	3,5–5,0 ммоль/л
Белок (общий)	5–8 г/дл	10,0	50–80 г/л
Натрий	135–147 мэкв/л	1,00	135–147 ммоль/л
Тестостерон	4,0–8,0 мг/мл	3,467	14,0–28,0 нмоль/л
Тироксин	1–4 мкг/дл	12,87	13–51 нмоль/л
Триглицериды	10–500 мг/дл	0,0113	0,11–5,65 ммоль/л
Мочевина	10–20 мг/дл	0,3570	3,6–7,1 нмоль/л
Мочевая кислота	3,6–7,7 мг/л	59,44	214–458 мкмоль/л
Уробилиноген	0–4,0 мг/дл	16,9	0,0–6,8 мкмоль/л
Витамин А	90 мкг/дл	0,03491	3,1 мкмоль/л
Витамин В ₁₂	300–700 нг/л	0,738	221–516 пкмоль/л
Витамин Е	5,0–20,0 мг/л	2,32	11,6–46,4 мкмоль/л
D-ксилоза	30–40 мг/дл	0,06666	2,0–2,17 ммоль/л
Цинк	75–120 мкг/дл	0,1530	11,5–18,5 мкмоль/л

Клиническая биохимия. Характеристики тестов для определения веществ на Hitachi 911*

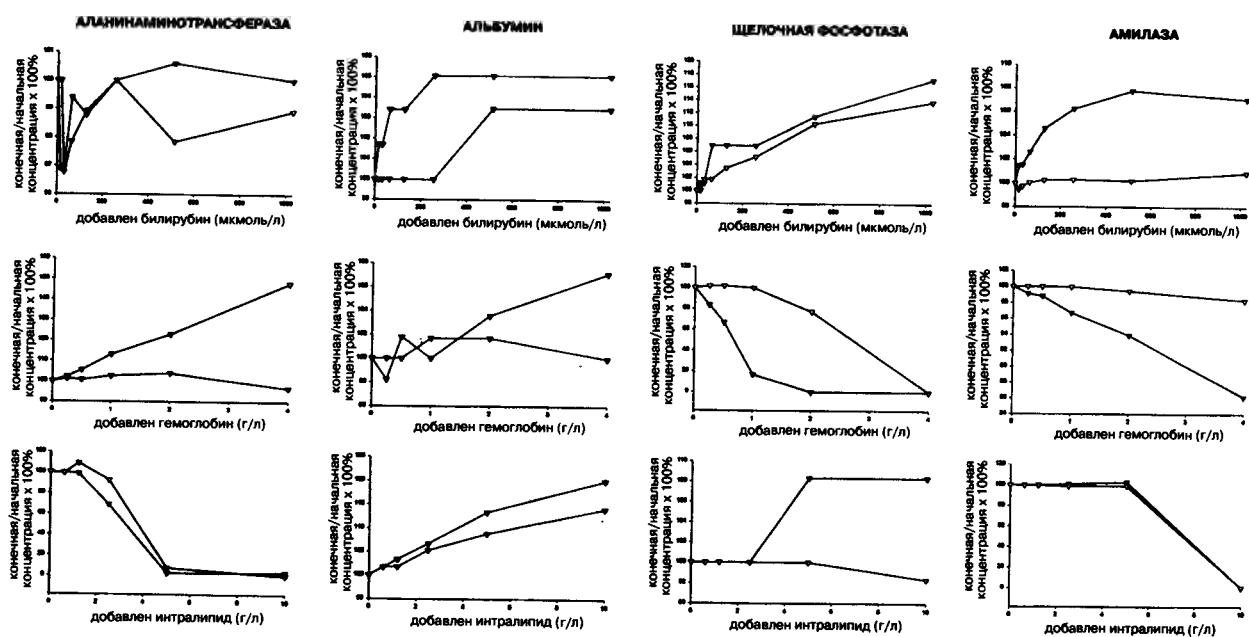
Вещество	Методика
Аланинаминотрансфераза	Модифицированная методика МФКБ (IFCC)** (субстраты L-аланин и α-оксоглутарат)
Альбумин	Модифицированная методика Doumas (бромкрезол зеленый)
Щелочная фосфатаза	Модифицированная методика Bowers и McComb (субстрат p-нитрофенила фосфат)
Амилаза	Модифицированная методика (субстрат p-нитрофенилмальтогексаозид)
Билирубин, общий	Модифицированная методика Walters и Gerarde (диазо)
Билирубин, прямой	Модифицированная методика Jendrassik и Grof (с диазотизированной сульфаниловой к-той)
Кальций	Модифицированная методика Connerty и Briggs (О-крезолфталейн комплексон)
Общее содержание углекислого газа	Ферментативная (фосфоэнол-пируваткарбоксилаза)
Хлор	Ион-селективный электрод
Холестерин	Ферментативная (холестерин эстераза/оксидаза)
Креатинкиназа	Модифицированная методика Oliver-Rosalki (субстрат креатинфосфат)
Креатинин**	Ферментативная (креатининдеиминаза)
Глюкоза	Модифицированная методика гексокиназа/глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа
γ-глутамилтрансфераза	Модифицированная методика Szasz (L-γ-глутамил-p-нитроанилид и глицилглицин субстрат)
Липаза	Субстрат триолеин
Фосфор	Модифицированная методика Daly и Ertingshausen (молибдат)
Калий	Ион-селективный электрод
Общий белок сыворотки	Модифицированная методика – биурет (сульфат меди)
Натрий	Ион-селективный электрод
Мочевина	Модифицированная методика Talke и Schubert (уреаза)

*Clinical Pathology Laboratory, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph. Если не указано обратное, то все реагенты из Boehringer Mannheim, Dorval, Quebec.

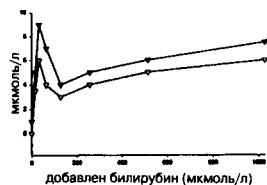
**Randox Laboratories Canada Ltd., Mississauga, Ontario.

Отклонения от нормы показателей, определенных при помощи Hitachi 911, вызванные липидами, билирубином и гемоглобином

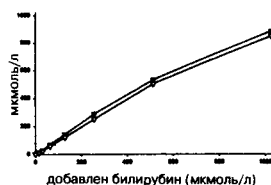
Далее приведена серия графиков, которые называют *интерферограммами*. Протокол подготовки этих данных приведен в Glick MR, Ryder KW, Jackson SA: *Graphical comparisons of interferences in clinical chemistry instrumentation. Clin Chem* 32:470, 1986. Эти интерферограммы показывают действие всегда присутствующих в крови веществ (липидов, билирубина и гемоглобина) на концентрации и активность анализируемых на Hitachi 911 веществ в сыворотке собаки (▼) и кошки (▽). По оси X показано увеличение концентраций липидов, билирубина или гемоглобина, а по оси Y – процентные изменения (конечная/начальная концентрация × 100%) конкретных анализируемых веществ. В случаях очень малой концентрации и активности анализируемого вещества по оси Y даны абсолютные значения. Эти данные были предоставлены Clinical Pathology Laboratory, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph и подготовлены при содействии B. Jefferson, E. Grift и Dr. B. Hoff. Более подробная информация действия креатинина есть в Jacobs RM, Lumsden JH, Taylor JA, Grift E: *Effects of interferences on the kinetic Jaffe reactions and an enzymatic colorimetric test for serumcreatinin concentration determination in cats, cows, dogs and horses. Can J Vet Res* 55:150, 1991; Jacobs RM, Lumsden JH, Grift E: *Effects of bilirubinemia, hemolysis and lipemia on clinical chemistry analytes in bovine, canine, equine and feline sera. Can Vet J* 333:605, 1992.



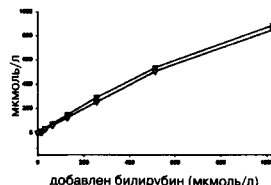
БИЛИРУБИН ПРЯМОЙ



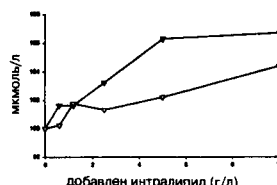
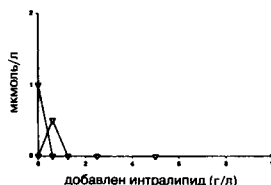
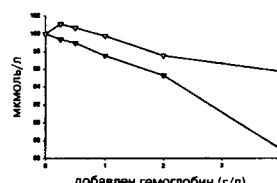
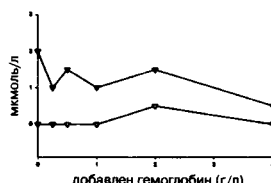
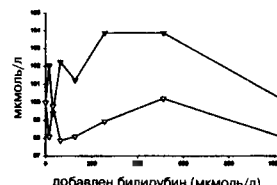
БИЛИРУБИН НЕПРЯМОЙ



ОБЩИЙ БИЛИРУБИН



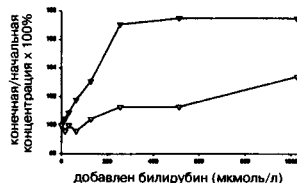
КАЛЬЦИЙ



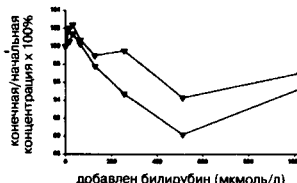
УГЛЕКИСЛЫЙ ГАЗ



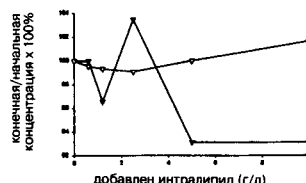
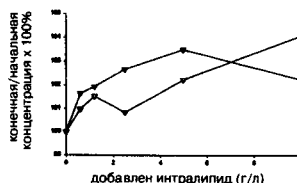
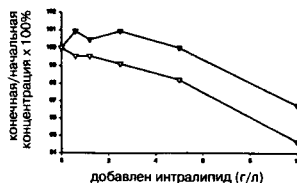
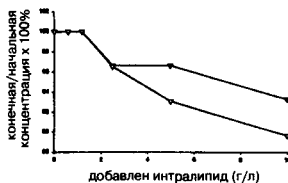
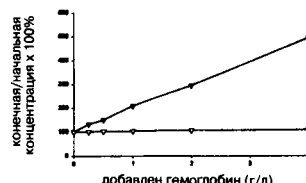
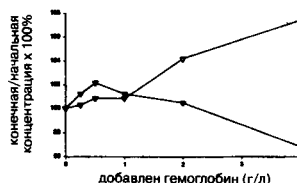
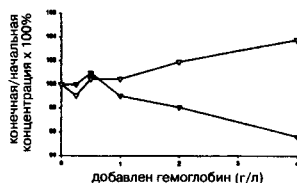
ХЛОРИДЫ

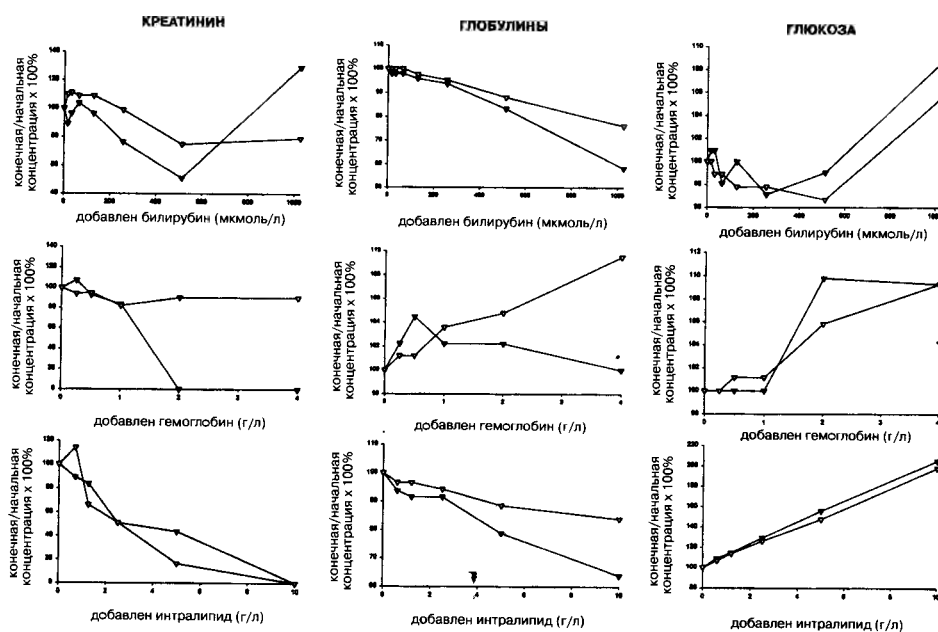


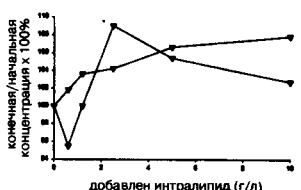
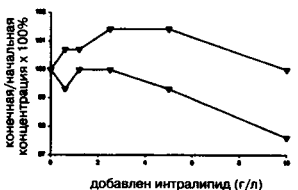
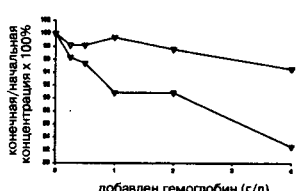
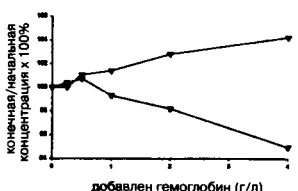
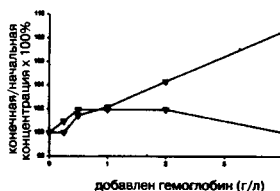
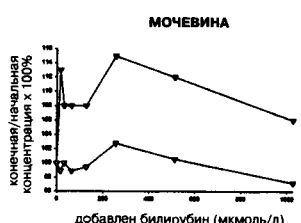
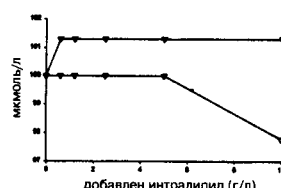
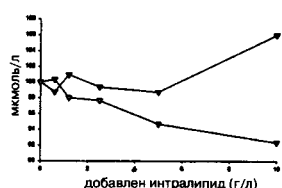
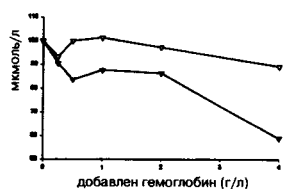
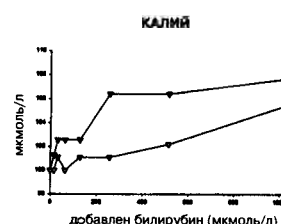
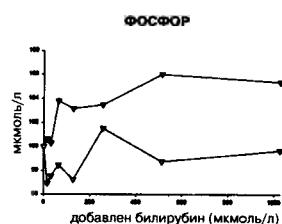
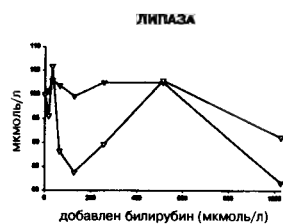
ХОЛЕСТЕРИН



КРЕАТИНИНКИНАЗА







Фракции белков сыворотки*

	Единицы	Собвки	Кошки
Белок плазмы	г/л	58–76	60–80
Белок сыворотки	г/л	50–75	60–82
Альбумин	г/л	22–35	25–39
Глобулины	г/л	22–45	26–50
Соотношение А/Г	—	0,50–1,20	0,53–1,36
IgA	г/л	0,40–1,6	0,10–0,58
IgM	г/л	1,0–2,0	0,06–0,39
IgG	г/л	10,0–20,0	11,7–22,6
Агаровый электрофорез:			
α ₁	г/л	5–8	2–5
α ₂	г/л	5–8	8–11
β ₁	г/л	5–11	3–5
β ₂	г/л	3–7	3–6
γ	г/л	5–18	12–32

* Данные Clinical Pathology Laboratory, Animal Health Laboratory, Laboratory Services Division, University of Guelph. Концентрации иммуноглобулинов взяты из Schultz RD, Adams LS: Immunologic methods for the detection of humoral and cellular immunity. Vet Clin North Am 8:721, 1978; Schultz RD, Scott FW, Duncan JR et al: Feline immunoglobulins/ Infect Immun 9:391, 1974; Barlough JE, Jacobson RH, Scott FW: The immunoglobulins of the cat. Cornell Vet 71:397, 1981.

Сывороточная концентрация железа и показатели железосвязывающей способности у здоровых собак и собак с дефицитом железа*

Вещество	Единицы измерения	Собаки с дефицитом железа		Здоровые собаки	
		Средние значения	Пределы изменения (min-max)	Средние значения	Пределы изменения (min-max)
Железо сыворотки	мкмоль/л	5	1–11	27	15–42
Общая железосвязывающая способность	мкмоль/л	69	42–118	70	51–102
Насыщение	%	8	2–19	39	19–59

*Взято из Harvey JW, French TW, Meyer DJ: Chronic iron deficiency in dogs. J Am Anim Hosp Assoc 18:946, 1982. Обзор подобной информации о собаках с различными гематологическими изменениями смотрите в Hoff B, Lumsden JH, Valli VEO: An appraisal of bone marrow biopsy in assesment of sick dogs. Can J Comp Med 49:34, 1985.

Сывороточная концентрация иммуноглобулинов (мг/мл, средние значения +/- стандартные отклонения) у здоровых собак породы бигль в различном возрасте

Тип иммуноглобулинов	6–12 месяцев	1–2 года (n=10)	2–3 года (n=10)	3–5 лет (n=10)	5–7 лет (n=10)	7 лет (n=6)
Igm	1,24+/-1,69	1,34+/-1,43	1,3+/-1,8	1,52+/-0,33	1,67+/-1,1	1,84+/-0,35
IgA	0,64+/-0,34	1,13+/-0,42	1,04+/-0,53	1,29+/-0,39	1,77+/-0,56	1,62+/-0,62
IgG ₁	3,74+/-1,44	3,97+/-0,87	2,09+/-0,68	3,16+/-0,69	3,34+/-1,3	2,24+/-1,71
IgG _{2a+2b}	5,0+/-1,58	5,94+/-1,16	6,13+/-0,88	6,97+/-0,92	9,05+/-1,82	7,47+/-1,68
IgG _{2c}	1,25+/-0,36	1,43+/-0,21	1,49+/-0,39	1,6+/-0,27	1,88+/-0,51	1,77+/-0,58

*Взято из Gorman NT, Halliwell REW: Immunoglobulin quantitation and clinical interpretation. In: Gorman NT, Halliwell REW, eds: Veterinary Clinical Immunology. Philadelphia: WB Sanders, 1989.

Кислотно-основной баланс и содержание газов в крови (средние значения +/- стандартные отклонения)*

Вещество	Единицы измерения	Собаки		Кошки	
		Артериальная кровь	Венозная кровь	Артериальная кровь	Венозная кровь
pH	—	7,407+/-0,0097	7,405+/-0,0097	7,386+/-0,038	7,300+/-0,087
Парциальное давление углекислого газа	мм рт. ст.	36,8+/-3,0	36,6+/-1,21	31,0+/-2,9	41,8+/-9,12
Парциальное давление кислорода	мм рт. ст.	92,1+/-5,6	52,1+/-2,11	106,8+/-5,7	38,6+/-11,44
HCO ₃	ммоль/л	22,2+/-1,7	22,3+/-0,43	18,0+/-1,8	19,4+/-4,0

*Взято из Senior DF: Fluid therapy, electrolite and acid-base control. In: Ettinger SJ, ed: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of The Dog and Cat, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989. Эта информация основана на следующих источниках: Haskins SC: Blood gases and acid-base balance: Clinical interpretation and therapeutic implications. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy VIII. Philadelphia: WB Saunders, 1980; Rodkey WG, et al: Arterialized capillary blood used to determine the acid-base and blood gas status of dogs. Am J Vet Res 39:459, 1978; Middleton DJ, et al: Arterial and venous blood gas tensions in clinically healthy cats/ Am J Vet Res 42:1609, 1981.

Скрининг свертывания крови*

		Единицы измерения	Собаки	Кошки
Время кровотечения из слизистой оболочки щеки (ВКСО)** (<i>Simplate, Organon Teknika</i>)	Губы	Минуты	1,7–4,2	1,0–3,2
		Минуты	2,62+/-0,49 (ср. значение +/- станд. отклонение)	—
Время поверхностного кровотечения (ВПК)***	Когтевое ложе	Минуты	6,0+/-3,7 (ср. значение +/- станд. отклонение)	—
		Минуты	4,3 +/-0,3 (ср. значение +/- станд. ошибка)	—
Активированное время свертывания крови (АВСК)****	37 °C	Секунды	64–95	не более 65
	Комнатная темп-ра	Секунды	60–125	—
Тесты, использующие механическую конечную точку*****				
Протромбиновое время (ПВ, <i>Thromboplastin C, Dade</i>)		Секунды	9–14	—
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ, <i>Actin Activated Cephaloplastin, Dade</i>)		Секунды	Не более 20	—
Тесты, использующие электрооптическую конечную точку*****				
Протромбиновое время (ПВ, <i>Permaplastin, Dade</i>)		Секунды	13,2–22,0	15,5–25,9
Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ, <i>Actin Activated Cephaloplastin, Dade</i>)		Секунды	21,0–35,0	22,8–38,0
Тромбиновое время свертывания крови (ТВСК, <i>Thrombostat, Parke-Davis</i>)		Секунды	8,3–13,8	8,9–14,9
Время кровотечения после применения яда гадюки Рассела		Секунды	10–15	—

*Подготовлено при участии Dr. I.B.Johnstone, Hemostasis Laboratory, Department of Biomedical Science, University of Guelph. Приведены используемые аббревиатуры, методики, названия и источники реагентов. Эти значения следует учитывать только в качестве общих указаний. Относительные значения протромбинового времени, активированного парциального тромбопластинового времени, тромбоинового времени свертывания крови и другие показатели свертывания крови в разных лабораториях различаются в зависимости от типа и концентрации применяемых реагентов и от типа конечной точки (визуальная, механическая, электрооптическая). При интерпретации результатов теста конкретного пациента имеющиеся значения всегда нужно сравнивать с относительными значениями, полученными в данной лаборатории. В некоторых лабораториях сравнивают показатели плазмы пациента со значениями, специфичными данному виду животных, и определяют соотношение «показатели пациента / контрольные показатели». По этому соотношению определяют значение для пациента проведенных тестов. Соотношение показатели пациента / контрольные показатели меньше 0,75 или больше 1,25 для протромбинового времени, тромбоинового времени свертывания крови ставят под сомнение результаты этих тестов или свидетельствуют об аномалии показателей данного пациента, что побуждает к дополнительному обследованию (*I.B.Johnstone: Classical hemophilia (hemophilia "A") in German shepherd dogs: Different expressions of the disease. Aust Vet Pract 17:71, 1987.*

**Из Parker M, Collier LL, Kier AB, Johnson GS: Oral mucosa bleeding times of normal cats and cats with Chediak-Higashi syndrome or Hageman trait (factor XII deficiency). *Vet Clin Pathol 17:9, 1988; Jergens AE, Turrentine MA, Kraus KH, et al: Buccal mucosa bleeding times of healthy dogs and of dogs in various pathologic states, including thrombocytopenia, uremia and von Willebrand's disease. Am J Vet Res 48:1337, 1987.*

***Из Giles AR, Tinlin S, Greenwood R: A canine model of hemophilic (factor VIII:C deficiency) bleeding. *Blood 60:727, 1982; Pijnappals MIM, Briet E, van der Zwet GTH, et al: Evaluation of the cuticle bleeding time in canine hemophilia A. Thromb Hemost 55:70, 1986.*

****Из Byars TD, Ling GV, Ferris NA, et al: Activated coagulation times (ACT) of whole blood in normal dogs and dogs with coagulopathies. *J Small Anim Pract 19:417, 1978.*

*****При использовании фиброметра относительные значения получены в Clinical Pathology Laboratory, Department of Pathology, University of Guelph. При определении активированного парциального тромбопластинового времени в качестве активаторов были использованы эллагиновая кислота и каолин.

*****BioData PCB, данные получены Dr. I.B.Johnstone, Hemostasis Laboratory, Department of Biomedical Science, University of Guelph. При определении активированного парциального тромбопластинового времени в качестве активатора была использована эллагиновая кислота.

Специальные тесты свертывания крови*

	Единицы измерения	Собаки	Кошки
Фибриноген (фибромметр, тромбоиновое время, <i>Thrombostat, Parke-Davis</i>)	г/л	1,6–4,5	—
Фибриноген (горячая преципитация)	г/л	1,3–4,4	0,8–2,9
Тромбоциты (вручную, фазовые контрасты)	х 10 ⁹ /л	200–600	190–750
Продукты разложения фибриногена (ПРФ, латекс-агглютинация, <i>Burroughs Wellcome</i>)	мкг/мл	не более 20	—
Коагулянт фактора VIII (одностадийное дифференциальное парциальное тромбопластиновое время)	% от нормального	55–135	—
Фактор на антиген фон Виллебранда (<i>Laurell Electroimmunoassay</i>)**	% от нормального	50–178	—
Фактор на антиген фон Виллебранда (твердофазный иммуноферментный анализ, <i>Diagnostic Stago</i>)***	% от нормального	60–152	—
Антитромбин III (хромогенный субстрат, <i>Diagnostic Stago</i>)	% от нормального	80–136	—

*Подготовлено при участии Dr. I.B.Johnstone, Hemostasis Laboratory, Department of Biomedical Science, University of Guelph. Приведены используемые аббревиатуры, методики, названия и источники реагентов. Специфические гемостатические факторы в основном были оценены путем сравнения результатов тестирования плазмы с относительными значениями показателей, специфичных данному виду животных. Считалось, что эталонная плазма имеет 100%-ную активность, а активность плазмы пациента выражали в процентах относительно эталонной плазмы.

**Из Johnston IB, Crane S: Determination of canine factor VIII-related antigen using commercial antihuman factor VIII serum. *Vet Clin Pathol 9:31, 1980.*

*** Из Johnston IB, Crane S: Quantitation of canine plasma von Willebrand factor antigen using commercial enzyme-linked immunosorbent assay. *Can J Vet Res 55:11, 1991.*

**** Из Johnston IB, Pateraan D, Crane S: Antithrombin III (AT III) activity in plasmas from normal and diseased horses, and in normal canine, bovine, and human plasmas. *Vet Clin Pathol 16:14, 1987.*

Количественные тесты функции желудочно-кишечного тракта***Анализ кала**

Количество кала (г кала/кг веса тела в день, среднее значение +/- стандартная ошибка)

Собаки

Норма (n=14)	8,5+/-1,1
Мальабсорбция (n=6)	42,3+/-8,0
Колит (n=10)	11,9+/-1,1
Диарея тонкого отдела кишечника без стеатореи (n=17)	13,9+/-2
Экзокринная панкреатическая недостаточность (n=20)	34,4+/-4,5

Количество жира в кале (г калового жира/кг веса тела в день, среднее значение +/- стандартная ошибка)

Собаки

Норма (n=14)	0,24+/-0,01
Малабсорбция (n=6)	1,14+/-0,11
Экзокринная панкреатическая недостаточность (n=20)	2,08+/-0,36

Замечание: значение больше 0,3 показывает стеаторею.

Жировой баланс у собак с колитом и другими немальабсорбтивными заболеваниями такой же, как у здоровых собак

Кошки

Нормальное	0,35+/-0,23 (ср. значение +/- стандартная ошибка)
Стеаторея	более 3,5 г калового жира в день

Протеолитическая активность кала (среднее значение трех образцов)**

Собаки

Радиальная диффузия ферментов (мм)	
Норма	7–15
Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН)	не больше 5
Поглощение азоказеина (ACU/г кала)	
Норма	19–122
Экзокринная панкреатическая недостаточность	не больше 10

Кошки

Нормальная ЭПН	6–17 не больше 5
Нормальное ЭПН	29–207 не больше 10

Сывороточная концентрация веществ, назначенных перорально или поступивших с кормом

Ксилоза (0,5 г/кг веса тела)

Собаки

Максимум через 60 минут равен 65 мг/дл+/-6 (среднее значение +/- стандартная ошибка, n=13), затем в течение 90 минут он падает до 48+/-5. Только у 10% собак через 60 минут концентрация была равна 45–50 мг/дл. Все собаки с концентрацией больше 50 через 60 минут или больше 45 через 90 минут считаются здоровыми

Замечание: этот тест слабо чувствителен при определении малабсорбции у собак и кошек

N-бензоил-L-тирозил-пара-аминобензойная кислота (BT-PABA)

Собаки (50 мг/кг веса тела)

Более 400 мкг/дл через 60–90 минут

Кошки

Максимальные значения между 12 и 42 мг/дл

Кошки

Пиковая концентрация равна 386+/- 134 мкг/дл (среднее значение +/- стандартная ошибка, n=17, 16,7 мг/кг веса тела). При назначении 50 мг/кг веса тела пик наблюдается через 90 минут и пределы изменений (минимум–максимум) варьируют от 400 до 1100 мкг/дл

Витамин Е (мг/л)

Собаки

более 5

Кошки

более 5

Витамин В₁₂ (нг/л)**Собаки**

225–661

Кошки

200–1680

Фолиевая кислота (мкг/л)

Собаки

6,7–17,4

Кошки

13,4–38,0

Трипсиноподобная иммунореактивность (мкг/л)

Собаки

Норма	5,0–35
Экзокринная панкреатическая недостаточность	не больше 2,5

Кошки

17–49

*Подготовлено при участии Dr. D.A.Williams. Обзор и исходная информация взяты из Jacobs RM, Norris AM, Lumsden JH, et al: Laboratory Diagnosis of Malabsorption. Vet Clin North Am (Small Animal Pract) 19:951, 1989.

**Из Williams DA, Reed SD, Perry L: Fecal proteolytic activity in clinically normal cats and in a cat with exocrine pancreatic insufficiency. J Am Vet Med Assoc 197:210, 1990; Williams DA, Reed SD: Comparison of methods for assay of fecal proteolytic activity. J Vet Clin Pathol 19:20, 1990.

Тесты эндокринной системы*

Гормон	Единицы измерения	Собаки	Кошки
Адренокортикотропный гормон (АКТГ), минимальная концентрация (плазма)	пмоль/л	2–15	1–20
Альдостерон (плазма)			
Исходная концентрация	пмоль/л	14–957	194–388
После введения АКТГ	пмоль/л	197–2103	277–721
Кортизол (сыворотка или плазма, моча)			
Исходная концентрация	нмоль/л	25–125	15–150
После введения АКТГ	нмоль/л	200–550	130–450
После введения низких доз дексаметазона (0,01 или 0,015 мг/кг)	нмоль/л	не больше 40	не больше 40
После введения высоких доз дексаметазона** (0,1 или 1,0 мг/кг)	нмоль/л	не больше 40	не больше 40
Соотношение кортизол/креатинин в моче	х 10 ⁻⁶	8–24***, 10****	—
Инсулин, исходная концентрация (сыворотка)	пмоль/л	35–200	35–200
Парагормон** (сыворотка)	пмоль/л	2–13	0–4
Прогестерон (сыворотка или плазма, самки)	ммоль/л	не больше 3 в анэструс, проэструс 50–220 в диэструс, беременность	не больше 3 в анэструс, проэструс 50–220 в диэструс, беременность
Тестостерон (сыворотка или плазма, самцы)	нмоль/л	1–20	1–20
Тироксин (Т ₄ , сыворотка)			
Исходная концентрация	нмоль/л	12–50	10–50
После введения тироксинстимулирующего гормона	нмоль/л	больше 45	больше 45
Трийодтиронин (Т ₃), супрессия*****	нмоль/л	—	не больше 20
Трийодтиронин (Т ₃), исходная концентрация (сыворотка)	нмоль/л	0,7–2,3	0,5–2,0

*Подготовлено при помощи Dr. M.E. Peterson, The Animal Medical Center, New York, NY. Если не указаны другие источники, все значения в этой таблице взяты из Kemppainen RJ, Zerbe CA: Common endocrine diagnostic tests: Normal values and interpretations. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X, Philadelphia, WB Saunders, 1989. Разные лаборатории используют свои методики определения гормонов. Лаборатории, выполняющие анализы, должны предоставить относительные значения показателей. Перед отправлением образцов на гормональные анализы следует проконсультироваться относительно спецификаций образцов, использования антикоагулянтов и сохранения образцов. Основные правила сбора и подготовки образцов рассмотрены в Reimers TJ: Guidelines for collection, storage and transport of samples for hormone assay. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X, Philadelphia, WB Saunders, 1989. Влияние возраста, пола и размера собаки на сывороточную концентрацию гормонов щитовидной железы и коры надпочечников рассмотрено в Reimers TJ, Lawler DFG, Sutaria PM, et al: Effects of age, sex and body size on serum concentration of thyroid and adrenocortical hormones in dogs. Am J Vet Res 51:454, 1990.

**Предоставлено Dr. R.F. Nachreiner, Animal Health Diagnostic Laboratory, Endocrine Diagnostic Section, Michigan State University.

***Этот тест используют после подтверждения гиперфункции коры надпочечников. Он нужен для дифференциации опухолей надпочечников (где нет супрессии) от гипофизно-зависимых опухолей (где есть супрессия в различной степени).

****Из Stolp R, Rijnberk A, Meijer JC, et al: Urinary corticoids in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. Res Vet Sci 34:141, 1983; Rijnberk A, van Wees A, Mol JA: Assessment of two tests for the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. Vet Res 122:178, 1988.

*****Из Peterson ME, Ferguson DC: Thyroid diseases. In: Ettinger SJ, ed: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of The Dog and Cat, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989.

Возможно множество индуцированных лекарствами физиологических изменений, которые могут влиять на результаты гормональных тестов.

Система Международных Единиц (СИ), используемая в гормональных анализах*

Гормон	Единицы измерения		Переводной коэффициент	
	Традиционные единицы измерений	Единицы СИ	Традиционные единицы измерений в единицы СИ	Единицы СИ в Традиционные единицы измерений
Альдостерон	нг/дл	пмоль/л	27,7	0,036
Кортикотропин	пг/мл	пмоль/л	0,22	4,57
Кортизол	мкг/дл	ммоль/л	27,59	0,36
β-эндорфин	пг/мл	пмоль/л	0,289	3,43
Эпинефрин	пг/мл	пмоль/л	5,48	0,183
Эстроген (эстрадиол)	пг/мл	пмоль/л	3,67	0,273
Гастрин	пг/мл	нг/л	1,00	1,00
Глюкагон	пг/мл	нг/л	1,00	1,00
Гормон роста	нг/мл	мкг/л	1,00	1,00
Инсулин	мкЕД/мл	пмоль/л	7,18	0,139
α-меланоцит-стимулирующий гормон	пг/мл	пмоль/л	0,601	1,66
Норэпинефрин	пг/мл	нмоль/л	0,008	169
Панкреатический полипептид	мг/дл	ммоль/л	0,239	4,18
Прогестерон	нг/мл	ммоль/л	3,18	0,315
Пролактин	нг/мл	мкг/л	1,00	1,00
Ренин	нг/мл/час	нг/л/сек	0,278	3,60
Соматостатин пг/мл	пмоль/л	0,611	1,84	
Тестостерон	нг/мл	нмоль/л	3,47	0,2088
Тироксин (Т ₄)	мкг/дл	нмоль/л	12,87	0,078
Трийодтиронин (Т ₃)	нг/дл	нмоль/л	0,0154	64,9
Вазоактивный кишечный полипептид	пг/мл	пмоль/л	0,301	3,33

* Подготовлено при помощи Dr. M.E. Peterson, The Animal Medical Center.

Тесты функции почек и мочевыделительной системы¹

	Единицы измерения	Собаки	Кошки
Произвольные значения удельного веса мочи	—	1,001–1,070	1,001–1,080
Удельный вес мочи при 5%-ной дегидратации	—	1,050–1,076	1,047–1,087
Произвольные значения осмоляльности	ммоль/кг	50–2 500	50–3 000+
Осмоляльность при 5%-ной дегидратации	ммоль/кг	1,727–2,791	1,581–2,984
Соотношение осмоляльности мочи/плазмы при 5%-ной дегидратации	—	5,7–8,9	—
Количество мочи	мл/кг веса тела в день	24–41	22–30
Белок – сульфосалициловая кислота ²	0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,75 и 1,0 г/л stds	Менее 0,1	
Белок – тест-полоска ³	Отрицательные, остаточные, 0,3, 1,0, 3,0 и 20+ г/л stds	Отрицательные при удельном весе мочи менее 1,035. Остаточные при удельном весе мочи более 1,035	
Кровь – тест-полоска	Отрицательные, +, ++ и +++ stds	Отрицательные	
Глюкоза – тест-полоска	Отрицательные, 6, 14, 28, 56 и 111+ ммоль/л stds	Отрицательные	
Кетоны – тест-полоска	Отрицательные, 0,5, 1,5, 4, 8 и 16 ммоль/л stds	Отрицательные	
Билирубин – тест-полоска	Отрицательные, +, ++ и +++ stds	+ при удельном весе мочи > 1,035	Отрицательные
Количество белка ⁴	мл/кг веса тела в день мг в день	меньше 22 менее 200 или менее 600	меньше 30 менее 115
Соотношение белок/креатинин ⁵			
Норма	—	меньше 0,2	меньше 0,6
Сомнительное	—	0,2–1,0	0,6–1,0
Патологическое	—	больше 1,0	больше 1,0
Эффективный поток плазмы через почки при клиренсе парааминогиппурата или (¹³¹ I)йодоhipпурата ⁶	мл/мин/м ² поверхности тела мл/мин/кг веса тела	266+/-66 13,5+/-3,3	— 14,1+/-5,75 или 10,6+/-1,7
Скорость клубочковой фильтрации при клиренсе (¹⁴ C) инулина, (¹²⁵ I) йоталамата или других веществ-маркеров ⁷	мл/мин/м ² поверхности тела мл/мин/кг веса тела	84,4+/-19 4,2+/-1,8 или 3,6+/-0,1	— 51+/-1,5
Скорость клубочковой фильтрации при клиренсе сульфанилата натрия ⁸ – t _{0,5}	минуты	58+/-13 или 66,1+/-10,8	44,7+/-5,7
Скорость клубочковой фильтрации при экзогенном клиренсе креатинина ⁹	мл/мин/кг веса тела	4,0+/-0,5	2,9+/-0,3
Скорость клубочковой фильтрации при эндогенном клиренсе креатинина ¹⁰	мл/мин/м ² поверхности тела мл/мин/кг веса тела через 20 минут через 24 часа	60+/-22 3,0+/-1,0 3,7+/-0,8	— 2,7+/-1,1 2,3+/-0,5
Фракционный клиренс ¹¹			
Натрий	%	0–0,7	0,24–0,96
Хлориды	%	0–0,8	0,41–1,33
Калий	%	0–20	6,7–23,9
Кальций	%	0–0,4	—
Фосфор	%	3–39	17–73

¹ Подготовлено при участии Dr. J. Barsanti, University of Georgia. Данные выражены в средних значениях +/- среднее отклонение в пределах одной десятой. В некоторых случаях приведены альтернативные относительные значения. Обширную библиографию и обзор этих тестов можно найти в Chew DJ, Dibartola SP: *Diagnosis and pathophysiology of renal disease*. In: Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of The Dog and Cat*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989.

² Альбумин определяют при помощи Urine Test Set, Harleco, Gibbstone, NJ.

³ Multistix, Miles Canada Inc. Etobicoke, Ontario. Также применяются для анализов крови, определения глюкозы, кетонов и билирубина. При возможных отклонениях результатов следует сверяться с вложенной инструкцией, озаглавленной "Ames Reagent Strips for Urinalysis".

⁴ Из Dibartola SP, Chew DJ, Jacobs G: Quantitative urinalysis including 24-hour protein excretion in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 16:537, 1980. Russo EA, Lees GE, Hightower D: Evaluation of renal function tests in cats, using quantitative urinalysis. *Am J Vet Res* 47:1308, 1986; Barsanti JA, Finco DR: Protein concentration in urine of normal dogs. *Am J Vet Res* 40:1583, 1979. Эти методики применяются для анализа образцов мочи при отсутствии кровотечения и воспаления. При использовании различных количественных методов будут наблюдаться отличия в результатах тестов.

⁵ Из White JV, Oliver B, Reimann K, et al: Use of protein-to-creatinin ratio in a single urine specimen for quantitative estimation of canine proteinuria. *J Am Vet Med Assoc* 185:882, 1984; Grauer GF, Thomas CB and Eicker SW: Estimation of quantitative proteinuria in the dog, using the protein-to-creatinin ratio from a random, voided sample. *Am J Vet Res* 46:2116, 1985; Center SA, Wilkinson E, Smith CA, et al: 24-hour urine protein-to-creatinin ratio in dogs with protein-losing nephropathies. *J Am Vet Med Assoc* 187:820, 1985; McCaw DL, Knapp DW, Hewett JE: Effect of collection time and exercise restriction on the prediction of urine protein excretion, using urine protein-to-creatinin ratio in dogs. *Am J Vet Res* 48:1106, 1987. Эти методики используются для анализа образцов мочи при отсутствии кровотечения и воспаления.

⁶ Из Mercer HC, Garg RC, Powers JD, et al: Bioavailability and pharmacokinetics of several dosage forms of ampicillin in the cat. *Am J Vet Res* 38:1353, 1977; Ross LA, Finco DR: Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats. *Am J Vet Res* 42:1704, 1981.

⁷ Из Ross LA, Finco DR, 1981; Carlson GP, Caneco JJ: Simultaneous estimation of renal function in dogs using sodium sulfanilate and sodium iodohippurate-131I. *J Am Vet Med Assoc* 158:1229, 1971; Maddison JF, Pascoe RJ, Jansen BS: Clinical evaluation of sodium sulfanilate clearance for the diagnosis renal disease in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 185:981, 1984; Mercer HC et al, 1977.

⁸ Из Ross LA, Finco DR, 1981; Osborn CA, Low DG, Finco DR: Canine and Feline Urology, Philadelphia, WB Saunders, 1972; Finco DR, Coulter DB, Barsanti JA: Simple, accurate method for clinical estimation of glomerular filtration rate in dogs. *Am J Vet Res* 42:1874, 1981; Fettman MJ, Allen TA, Wilke WL, et al: Single-injection method for evaluation renal function with ¹⁴C-inulin and ³H-tetraethylammonium bromide in dogs and cats. *Am J Vet Res* 46:482, 1985; Powers TE, Powers JD, Garg RC: Study of the double-isotope single-injection method for evaluation renal function in purebred beagle dogs. *Am J Vet Res* 38:1933, 1977.

⁹ Из Ross LA, Finco DR, 1981; Finco DR, et al, 1981. Creatinin given subcutaneously in dog and intravenously in cat.

¹⁰ Из Russo EA, et al, 1986; Osborn CA et al, 1972; Bovee KS, Joyce T: Clinical evaluation of glomerular function: 24-hour creatinin hippurate and phenolsulphthalein in the cat. *Can J Comp Med* 24:138, 1970.

¹¹ Из Dibartola SP, et al, 1980; Russo EA, et al, 1986. Значения сильно меняются в зависимости от диеты.

Типы клеток в бронховлеволярных смывах*

	Собаки (n=6)	Кошки (n=11)
Общее количество ядерных клеток/мкл	не больше 500	не больше 400
Типы клеток (средние значения в %)		
Макрофаги	70+/-11 (49-93)	70,6+/-9,8
Лимфоциты	7+/-5 (1-19)	4,6+/-3,2
Нейтрофилы	5+/-5 (1-27)	6,7+/-4,0
Эозинофилы	6+/-5 (1-19)	16,1+/-6,8
Тучные клетки	1+/-1 (0-5)	НО**
Эпителиальные клетки	1+/-1 (0-12)	НО

*Показатели собак выражены в средних значениях (%) +/- стандартное отклонение [пределы изменений]. Показатели кошек выражены в средних значениях (%) +/- стандартная ошибка. Данные взяты из Hawkins EC, DeNicola DB, Kuehn NF: Bronchoalveolar lavage in the evaluation of pulmonary disease in the dog and cat. J Vet Intern Med 4:267, 1990.

**Не отмечены.

Спинномозговая жидкость (СМЖ)*

	Собаки		Кошки	
Белок (г/л)**	0,10-0,30		0,04-0,32	
Общее количество ядерных клеток ($\times 10^9$ /л)***	0-0,002		0-0,002	
	Осадок (n=40)	Цитоспин (n=50)	Осадок (n=20)	Цитоспин (n=22)
Типы клеток (средние значения в % (пределы изменений))				
Большие пенистые одноядерные клетки	3 (0-32)	6 (0-46)	—	—
Моноцитодные клетки	—	17 (0-50)	87 (69-100)	77 (25-100)
Мелкие одноядерные клетки	26 (3-52)	37 (0-73)	—	—
Большие одноядерные клетки	38 (9-74)	33 (0-68)	—	—
Мелкие лимфоциты	5 (0-76)	4 (0-61)	9 (0-27)****	14 (0-50)
Нейтрофилы	1 (0-10)	3 (0-7)	1 (0-9)	2 (0-25)
Эозинофилы	0	0,3 (0-13)	0	0
Макрофаги	0	0	0 (0-3)	3 (0-33)

*Данные для собак адаптированы из Jamison EM, Lumsden JH: Cerebrospinal fluid analysis in the dog: Methodology and interpretation. Semin Vet Med Surg (Small Anim) 3:122, 1988 и других неопубликованных источников, описывающих характеристики спинномозговой жидкости у гистологически здоровых собак. Данные для кошек адаптированы из Rand JS, Parent J, Jacobs RM, et al: Reference intervals for feline cerebrospinal fluid: Cell counts and cytologic features. J Am Vet Res 51:1044, 1990, где описаны характеристики спинномозговой жидкости гистологически здоровых кошек. Во всех образцах спинномозговой жидкости кошек количество эритроцитов варьировалось между 0 и $0,030 \times 10^9$ /л. Все данные приведены для мозжечковой спинномозговой жидкости. Существуют значительные отличия в показателях мозжечковой и поясничной спинномозговой жидкости (Bailey CS, Higgins RJ: Comparison of total white blood cell count and total protein content of lumbar and cisternal cerebrospinal fluid of healthy dogs. Am J Vet Res 46:1162, 1985; Thompson CE, Kornegay JN, Stevens JB: Analysis cerebrospinal fluid from cerebellomedullary and lumbar cisterns of dogs with focal neurologic disease: 145 cases (1985-1987). J Am Vet Med Assoc 196:1841-44, 1990.

**В данном случае концентрация белка определялась методом Panceau S, относительные интервалы выражены в пределах изменений показателей. Для сравнения метода Panceau S и метода тест-полосок см. Jacobs RM, Cochran SM, Lumsden JH, et al: Relationship of cerebrospinal fluid protein concentration determined by dye-binding and urinary dipstick methodology. Can Vet J 31:587, 1990.

***Пределы изменений для количества клеток, определенного гематометром.

****Включает все размеры лимфоцитов.

Биохимический анализ веществ, входящих в спинномозговую жидкость у здоровых кошек* (согласно гистологии)

Вещество	Единицы измерения	Среднее значение	Пределы изменений (мин.-макс.)
Глюкоза	ммоль/л	4,1	0,5-8,1
Креатинкиназа	ЕД/л	47	2-236
Лактатдегидрогеназа	ЕД/л	12	4-30
Аспаратаминотрансфераза	ЕД/л	17	0-39
IgG	г/л	0,015	0,005-0,56
Отношение IgG в спинномозговой жидкости к IgG в сыворотке	—	0,8	0,3-2,1

*Адаптировано из Rand JS, Parent J, Jacobs RM, et al: Reference intervals for feline cerebrospinal fluid: Biochemical and serologic variables, IgG concentration, and electrophoretic fractionation. Am J Vet Res 51:1049, 1990. Во всех образцах спинномозговой жидкости кошек количество эритроцитов варьировалось между 0 и $0,030 \times 10^9$ /л.

Характеристики полостных жидкостей у здоровых собак и кошек*

Объем	0–15 мл в перитонеальной полости. Примерно 3 мл в плевральной полости. Примерно 0,3 мл в перикардиальной сумке
Цвет	Бесцветная или слегка желтоватая
Запах	Отсутствует
Прозрачность	Прозрачная, без фрагментов тканей
Белок**	Не больше 2,5 г/дл (не больше 25 г/л) Не коагулированный
Удельный вес	Не больше 1,014
Электролитный состав и pH	Как у плазмы
Общее количество ядерных клеток	Не больше 3 000/мкл (не больше 3×10^9 /л)
Типы клеток	Мезотелиальные клетки Иногда неповрежденные нейтрофилы Иногда лимфоциты и моноциты Иногда эритроциты

*Из O'Brien PJ, Lumsden JH: The cytologic examination of body cavity fluids. *Semin Vet Med Surg (Smal Anim)* 3:140. В данном обзоре приведены оригинальные данные.

**При использовании рефрактометра Гольдберга (Fisher Scientific, Toronto, Ontario) концентрация белка 2,5 г/дл соответствует удельному весу 1,014 по шкале плазма/сыворотка. Шкалу плазма/сыворотка следует использовать для определения концентрации белка в полостных жидкостях тела. Если используется шкала для мочи, то концентрации белка 2,5 г/дл будет соответствовать ее удельный вес 1,020.

Результаты цитологических анализов синовиальной жидкости в норме и при патологии у собак

	Прозрачность	Цвет	Свертывание муцинов	Фибрин	Количество клеток ($\times 10^9$ /л)	Одноядерные клетки (%)	Нейтро- филы (%)
Норма синовиальная жидкость	Прозрачная	Бесцветная или светло- желтая	Хорошее	—	0,0–3,0	90–100	0–10
Негнойное воспаление Дегенеративное	Прозрачная	Бесцветная или светло- желтая	Хорошее или нарушенное	—	0,0–3,5	90–100	0–10
Травматическое	От прозрачной до мутной	От нормального до кровянистого	Хорошее	+/-	2,5–3,0	90–100	0–10
Хронический гемартроз	Мутная	Кровянистый	От плохого до очень плохого	—**	Повышенное в различной степени	Доминируют	Иногда встречаются
Гнойное воспаление Ревматоидоподобное	Мутная	От желтого до кровянистого	От плохого до очень плохого	+	3,0–38	20–80	20–80
Подобное системной красной волчанке	Мутная	От желтого до кровянистого	От хорошего до очень плохого	+	4,4–370	5–85	15–95
Бактериальное	Мутная	От серого до кровянистого	Очень плохое	+	110–267	1–10	90–99

*Из Ellison RS: The cytologic examination of synovial fluid. *Semin Vet Med Surg (Smal Anim)* 3:133, 1988. В данном обзоре приведены оригинальные данные. Концентрация белка в суставной жидкости не превышает 30 г/л.

**При остром гемартрозе могут присутствовать сгустки фибрина.

Сперма собак (средние значения +/- стандартная ошибка)*

Характеристики спермы в отсутствие вязок	Единицы измерения	Вес тела (фунты**)		
		10–34	35–59	60–84
Объем***	мл	2,4+/-0,3	3,9+/-0,5	5,4+/-1,3
Концентрация сперматозоидов	$\times 10^6$ /л	209+/-42	359+/-72	228+/-58
Общее количество сперматозоидов	$\times 10^6$ /л	400+/-110	1120+/-130	1430+/-460

*Данные взяты из Amann RP: Reproductive physiology and endocrinology of the dog. In: Morrow DA, ed: Current Therapy and Theriogenology 2. Philadelphia WB Saunders, 1986. В одном исследовании после искусственного осеменения более чем 200 x 106 морфологически нормальными сперматозоидами забеременело 81% сук (22 из 27). По мере уменьшения количества морфологически нормальных сперматозоидов снижается частота оплодотворения сук и уменьшается размер помета (Michelsen WD, Society for Theriogenology, Orlando, FL, September, 1988).

**1 фунт = 453,6 г

***Предсперму и богатые спермой фракции берут вместе, но эякуляция заканчивается с началом эякуляции простатической жидкости.

Жидкость предстательной железы у собак (третья фракция)*

Объем	Различный (в зависимости от продолжительности эякуляции)
pH	6,1–7,2
Вид	Прозрачная жидкость
Осадок	Без клеток

*Из Bartlett DJ: *Studies on dog semen II. Biochemical characteristics. J Reprod Fertil* 3:190, 1962.

Электрокардиография

Известно, что электрокардиографические измерения у здорового животного и при патологии в некоторых случаях совпадают, поэтому электрокардиографические критерии нормы служат правилом для ветеринарного врача. Отклонения от нормы у некоторых животных предполагают какое-либо нарушение, но не являются диагностическими для болезней сердца. Поскольку все больше информации накапливается относительно электрокардиографии собак различного пола, возраста и пород, то может потребоваться пересмотр и уточнение «нормы». Не следует недооценивать серийные электрокардиограммы, потому что они лучше демонстрируют электрокардиографические нарушения.

Критерии электрокардиограммы у собаки в норме**

Частота сердечных сокращений – 60–100 ударов в минуту у взрослых собак, более 180 ударов в минуту у собак карликовых пород, 220 ударов в минуту у щенков
 Сердечный ритм – нормальный синусовый ритм, синусовая аритмия и блуждающий синоатриальный пейсмейкер
 P-зубцы – амплитуда более 0,4 мВ, продолжительность более 0,04 секунды (могут быть длиннее у собак гигантских пород), всегда положительные в отведениях II и aVF, положительные или изоэлектрические в отведении I
 P-R интервалы – продолжительность 0,06–0,14 секунды
 QRS-комплексы – средняя электрическая ось, фронтальная плоскость, 40–100 градусов
 Амплитуда – максимальная амплитуда R-волн равна 2,5–3,0 мВ в отведениях II, III и aVF. Комплексы положительны в отведениях II, III и aVF, отрицательны в отведениях V10
 Продолжительность – до 0,05 секунды (0,06 секунды у собак весом больше 16 кг)
 Q-T-сегмент – продолжительность 0,15–0,22 секунды
 ST-сегмент и T-зубцы – ST-сегмент отсутствует явная сводчатость (реполяризационные изменения)
 Угнетение ST-сегмента не больше 0,2 мВ
 Подъем ST-сегмента не больше 0,15 мВ
 T-зубцы отрицательные в отведениях V10
 Амплитуда T-зубцов не больше 25% от амплитуды R-зубцов

Критерии электрокардиограммы у кошки в норме***

Частота сердечных сокращений – 240 ударов в минуту
 Сердечный ритм – нормальный синусовый ритм или (реже) синусовая аритмия
 P-зубцы – положительные в отведениях II и aVF, положительные или изоэлектрические в отведении I, продолжительность не превышает 0,03 секунды
 P-R интервалы – продолжительность 0,04–0,08 секунды (обратнопропорциональная зависимость от частоты сердечных сокращений)
 QRS-комплекс – более изменчивый, чем у собак, средняя электрическая ось во фронтальной плоскости, как правило, незначительна. Часто QRS-комплекс будет почти изоэлектрическим во всех фронтальных плоскостях отведений от конечностей (так называемом горизонтальном сердце)
 QRS-амплитуда – амплитуда R-зубцов обычно небольшая, большая амплитуда R-волн (более 0,8 мВ) во фронтальной плоскости отведений предполагает гипертрофию желудочков
 QRS-продолжительность – менее 0,04 секунды
 Q-T-сегмент – продолжительность 0,16–0,18 секунды
 ST-сегмент и T-зубцы должны быть маленькими, должны отсутствовать реполяризационные изменения и явное угнетение и подъем

** Ettinger SJ, Suter PF: *Canine Cardiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1970.

*** Ettinger SJ, ed: *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Diseases of The Dog and Cat*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989.

Показатели питательных веществ, рекомендуемые AAFCO

Дэвид Э. Дзейнис

Американская ассоциация контроля кормов [Association of American Feed Control Officials (AAFCO)] является советательным органом, который состоит из представителей отдельных штатов и территорий, Администрации по питанию и лекарствам США и Канады. Основной функцией Американской ассоциации контроля кормов является опубликование законопроектов о регулировании кормления животных и определении ингредиентов пищи, все эти законопроекты правительства штатов могут принять как часть собственных законов о регулировании кормления. Готовые корма для животных, на этикетках которых написано, что они «полные и сбалансированные», на самом деле могут не иметь правильного состава питательных веществ и небезопасны для употребления. В связи с этим был разработан законопроект о регулировании состава пищи для животных, согласно которому нужно подтвердить, что данный корм на самом деле является полноценной и сбалансированной пищей для собак и кошек.

Одним из методов подтверждения питательной ценности данного корма является соответствие его основных питательных веществ предписанному соотношению. Исторически сложилось, что в своих решениях Американская ассоциация контроля кормов полагается на результаты исследований Национального исследовательского совета [National Research Council (NRC)], авторитетного органа, определяющего состав питательных веществ в полноценных и сбалансированных готовых кормах для собак и кошек. Однако учитывая практические требования производителей кормов при составлении диет, рекомендации Национального исследовательского совета в начале 1990-х годов были заменены «Соотношением питательных веществ в готовых кормах для собак и кошек», разработанным Американской ассоциацией контроля кормов (таблицы 1 и 2).

Эти соотношения разработаны экспертными подкомитетами Ассоциации (Подкомитет по кормлению собак при Американской ассоциации контроля кормов (AAFCO Canine Nutrition Expert (CNE) и Подкомитет по кормлению кошек при Американской ассоциации контроля кормов [AAFCO Feline Nutrition Expert (FNE)], которые были учреждены в 1990 (для собак) и 1991 году (для кошек). В подкомитеты вошли эксперты от научных учреждений и производителей с целью разработать практические Показатели питательных веществ и создать готовые корма из распространенных ингредиентов. Помимо автора данной статьи в Подкомитет по кормлению собак вошли доктор Джим Корбин из Иллинойского университета, доктор Гейл Кзарнески-Маулден из *Westresco, Inc.*, доктор Диана Хиракава из *The Iams Company*, доктор Марк Моррис из *Mark Morris Association*, доктор Френсис Калфеллз и доктор Бен Шеффи из Корнельского университета. В Подкомитет по кормлению кошек вошли также два члена Подкомитета по кормлению кошек: доктор Квинтон Роджеос из Университета Калифорния Дэвис и доктор Анджела Томпсон из *Kal Kan Foods*. Уэнделл Керр из *Westresco, Inc.* осуществлял статисти-

ческую поддержку обоим подкомитетам. В 1995 году оба подкомитета были собраны вновь, чтобы пересмотреть и уточнить Показатели питательных веществ для собак и кошек.

Соотношения питательных веществ в готовых кормах для собак и кошек, рекомендованных Американской ассоциацией контроля кормов, основаны на результатах опубликованных и неопубликованных исследований, собственном опыте членов Ассоциации и знаниях о правильном кормлении животных. Большинство научных данных о пищевых потребностях основаны на исследованиях по применению диет из очищенных продуктов и предположении о 100%-ной биологической ценности данных диет. Однако готовые корма изготавливают из неочищенных и сложных ингредиентов, поэтому при установлении соотношений питательных веществ также нужно было учитывать действие и взаимодействие этих ингредиентов, а также влияние способов приготовления кормов на их биологическую ценность. Поэтому в данных таблицах также приведены комментарии относительно биологической ценности, взаимодействия ингредиентов и действия процесса приготовления на некоторые питательные вещества.

В дополнение к минимальному уровню питательных веществ рекомендации Американской ассоциации контроля кормов также содержат максимальные пределы приема отдельных питательных веществ. Это сделано скорее в целях предотвращения передозировки данных питательных веществ, чем из риска их дефицита. Таким образом, в готовых кормах для собак установлен максимальный предел содержания кальция, фосфора, магния, жирорастворимых витаминов и большинства микроэлементов. Перечень максимального содержания питательных веществ в готовых кормах для кошек, к сожалению, не так обширен, как для собак, но это не значит, что кошки лучше переносят избытки отдельных питательных веществ, чем собаки. Скорее это вызвано нехваткой информации о токсическом действии отдельных веществ на кошек. Произвольно установленный максимум питательных веществ принесет больше вреда, чем его отсутствие. Уровни тех питательных веществ, в которых члены подкомитетов были не уверены, приведены на низком безопасном уровне.

Предшествующие этикетки со словами, что корм «удовлетворяет рекомендациям Национального исследовательского совета», были заменены соотношением питательных веществ данного продукта, которое было «сформулировано по рекомендованным Американской ассоциацией контроля кормов соотношениям питательных веществ для готовых кормов для собак и кошек», и далее приводится этап жизни животного. Для собак и кошек были разработаны два отдельных соотношения: для кормления растущих животных и животных в период разведения (беременность и лактация) и для кормления взрослых животных. Поэтому в кормах для взрослых собак и кошек снижено количество отдельных питательных веществ по сравнению с растущими

животными и животными в период разведения. Они направлены на поддерживающее кормление животных на данном этапе жизни. Поскольку к продуктам, предназначенным для растущих, беременных и лактирующих животных, предъявляются более строгие требования по составу питательных веществ, они должны не только удовлетворять пищевым потребностям взрослых животных, но быть адекватными на всех этапах жизни животного.

Уровень питательных веществ в предлагаемых таблицах приведен в пересчете на сухое вещество (СВ). Для точного сравнения уровней питательных веществ в готовых кормах, приведенных на этикетке, со съеденным количеством следует учитывать влажность корма. Для определения потребленного количества питательных веществ, содержащихся в распространенных сухих кормах с 10%-ной влажностью, съеденные объемы нужно умножить на 1,1. Для консервированных кормов с 75%-ной влажностью объемы нужно умножать на 4. В соотношениях также указана энергетическая

ценность (3,5 ккал метаболической энергии/г сухого вещества корма для собак и 4,0 ккал метаболической энергии/г сухого вещества корма для кошек). Поскольку собаки и кошки будут есть меньше высококалорийной пищи, то в ней следует пропорционально повысить количество питательных веществ, чтобы удовлетворить их потребности. Таким образом, при оценке высококалорийных продуктов в отношении питательных веществ следует учитывать их большую энергетическую ценность.

Показатели питательных веществ в готовых кормах для собак и кошек, рекомендованные Американской ассоциацией контроля кормов, и сопутствующая информация для использования этих таблиц публикуются ежегодно в изданиях Американской ассоциации контроля кормов. Информацию об Ассоциации и ее изданиях можно найти на интернет-сайте www.aaafco.org или получить по адресу: Ms. Sharon Senesac, AAFCO Assistant Treasurer, P.O. Box 478, Oxford, IN 47971.

Таблица 1. Рекомендации Американской ассоциации контроля кормов по соотношению питательных веществ в готовых кормах для собак*

Питательные вещества	Единицы в пересчете на сухое вещество	Минимальный уровень в период роста и репродукции	Минимальный уровень для взрослых собак	Максимальный уровень
Белок	%	22,0	18,0	
Аргинин	%	0,62	0,51	
Гистидин	%	%	0,22	0,18
Изолейкин	%	0,45	0,37	
Лейцин	%	0,72	0,59	
Лизин	%	0,77	0,63	
Метионин-цистин	%	0,53	0,43	
Фенилаланин-тирозин	%	0,89	0,73	
Треонин	%	0,58	0,48	
Триптофан	%	0,20	0,16	
Валин	%	0,48	0,39	
Жиры**	%	8,0	5,0	
Линолевая кислота	%	1,0	1,0	
Минеральные вещества				
Кальций	%	1,0	0,6	2,5
Фосфор	%	0,8	0,5	1,6
Соотношение «кальций:фосфор»		1:1	1:1	2:1
Калий	%	0,6	0,6	
Натрий	%	0,3	0,06	
Хлориды	%	0,45	0,009	
Магний	%	0,04	0,04	0,3
Железо***	мг/кг	80	80	3 000
Медь****	мг/кг	7,3	7,3	250
Марганец	мг/кг	5,0	5,0	
Цинк	мг/кг	120	120	1 000
Йод	мг/кг	1,5	1,5	50
Селен	мг/кг	0,11	0,11	2
Витамины и другие вещества				
Витамин А	МЕ/кг	5 000	5 000	250 000
Витамин D	МЕ/кг	500	500	5 000
Витамин E	МЕ/кг	50	50	1 000
Тиамин*****	мг/кг	1,0	1,0	
Рибофлавин	мг/кг	2,2	2,2	
Пантотеновая кислота	мг/кг	10	10	
Ниацин	мг/кг	11,4	11,4	
Пиридоксин	мг/кг	1,0	1,0	
Фолиевая кислота	мг/кг	0,18	0,18	
Витамин B ₁₂	мг/кг	0,022	0,022	
Холин	мг/кг	1 200	1 200	

*Предполагаемая энергетическая ценность 3,5 ккал метаболической энергии / г сухого вещества основана на модификации значений энергетической ценности белков, жиров и углеводов (безазотистого экстракта) – соответственно 3,5, 8,5 и 3,5 ккал/г. Следует корректировать энергетическую ценность корма при получении значений больше 4 ккал/г, а при значениях меньше 3,5 ккал/г рацион корректировать не нужно.

**Хотя истинные потребности в жирах точно не установлены, но они нужны как источник незаменимых жирных кислот, как носители жирорастворимых витаминов, а также для улучшения вкусовых качеств и поддержания необходимой энергетической ценности корма.

***Из-за плохой биологической усвояемости не следует определять минимальный уровень железа по его карбонатам и оксидам.

****Поскольку в процессе приготовления корма 90% тиамин может разрушиться, допускается составление рецепта по минимальному уровню тиамин, оставшегося после приготовления корма.

Таблица 2. Рекомендации Американской ассоциации контроля кормов по соотношению питательных веществ в готовых кормах для кошек¹

Питательные вещества	Единицы в пересчете на сухое вещество	Минимальный уровень в период роста и репродукции	Минимальный уровень для взрослых кошек	Максимальный уровень
Белок	%	30,0	26,0	
Аргинин	%	1,25	1,04	
Гистидин	%	0,31	0,31	
Изолейкин	%	0,52	0,52	
Лейкин	%	1,25	1,25	
Лизин	%	1,10	0,83	
Метионин-цистин	%	1,10	1,10	
Метионин	%	0,62	0,62	1,15
Фенилаланин-тирозин	%	0,88	0,88	
Фенилаланин	%	0,42	0,42	
Треонин	%	0,73	0,73	
Триптофан	%	0,25	0,16	
Валин	%	0,62	0,62	
Жиры ²	%	9,0	9,0	
Линолевая кислота	%	0,5	0,5	
Арахидоновая кислота	%	0,02	0,02	
Минеральные вещества				
Кальций	%	1,0	0,6	
Фосфор	%	0,8	0,5	
Калий	%	0,6	0,6	
Натрий	%	0,2	0,2	
Хлориды	%	0,3	0,3	
Магний ³	%	0,08	0,04	
Железо ⁴	мг/кг	80	80	
Медь (в сухом корме) ⁵	мг/кг	15	5	
Медь (в консервированном корме) ⁴	мг/кг	5	5	
Марганец	мг/кг	7,5	7,5	
Цинк	мг/кг	75	75	2000
Йод	мг/кг	0,35	0,35	
Селен	мг/кг	0,1	0,1	
Витамины и другие вещества				
Витамин А	МЕ/кг	9 000	5 000	750 000
Витамин D	МЕ/кг	750	500	10 000
Витамин E ⁶	МЕ/кг	30	30	
Витамин K ⁷	мг/кг	0,1	0,1	
Тиамин ⁸	мг/кг	5,0	5,0	
Рибофлавин	мг/кг	4,0	4,0	
Пантотеновая кислота	мг/кг	5,0	5,0	
Ниацин	мг/кг	60	60	
Пиридоксин	мг/кг	4,0	4,0	
Фолиевая кислота	мг/кг	0,8	0,8	
Биотин ⁹	мг/кг	0,07	0,07	
Витамин B ₁₂	мг/кг	0,2	0,2	
Холин ¹⁰	мг/кг	2 400	2 400	
Таурин (в сухом корме)	%	0,10	0,10	
Таурин (в консервированном корме)	%	0,20	0,20	

¹ Предполагаемая энергетическая ценность 3,5 ккал метаболической энергии/г сухого вещества основана на модификации значений энергетической ценности белка, жиров и углеводов (безазотистого экстракта) – соответственно 3,5, 8,5 и 3,5 ккал/г. Следует корректировать энергетическую ценность корма при получении значений больше 4,5 ккал/г, а при значениях меньше 4 ккал/г количество корма корректировать не нужно.

² Хотя истинные потребности в жирах точно не установлены, они необходимы как источник незаменимых жирных кислот, как носители жирорастворимых витаминов, а также для улучшения вкусовых качеств и поддержания необходимой энергетической ценности пищи.

³ Если pH мочи у кошки, количество корма для которой не ограничено, не снижается ниже 6,4, то риск развития струвитного уролитиаза повышается по мере увеличения количества магния в корме.

⁴ Из-за плохой биологической усвояемости не следует определять минимальный уровень железа по его карбонатам и оксидам.

⁵ Из-за плохой биологической усвояемости не следует определять минимальный уровень меди по ее оксидам.

⁶ Добавьте 10 МЕ витамина E сверх минимального уровня на грамм рыбьего жира и на килограмм корма.

⁷ Если корм содержит 25% рыбы (в пересчете на сухое вещество корма), то витамин K добавлять не нужно.

⁸ Поскольку в процессе приготовления корма 90% тиамина может разрушиться, допускается составление рациона по минимальному уровню тиамин, оставшемуся после приготовления корма.

⁹ Не следует добавлять биотин, если корм не содержит антибактериальных или антивитаминовых соединений.

¹⁰ Метионин можно использовать для замены холина как донора метила из расчета 3,75 части метионина на 1 часть холина по весу, если содержание метионина превышает 0,62%.

Краткое руководство по контролю бешенства у животных, 1999 год
Национальная ассоциация ветеринарных врачей при государственных органах здравоохранения
(National Association of State Public Health Veterinarians, Inc.)

Целью данного руководства является информирование ветеринарных врачей, сотрудников органов общественного здравоохранения и других специалистов, занимающихся контролем бешенства. Эти рекомендации служат основой для разработки программ по контролю бешенства на всей территории Соединенных Штатов и облегчения стандартизации процедур, в том числе и правовых, которые необходимы для эффективности программ по контролю бешенства. Ежегодно этот документ пересматривается и, если нужно, обновляется. Рекомендации по иммунизационным процедурам приведены в части I. Все вакцины против бешенства, лицензированные Департаментом сельского хозяйства США и продающиеся на территории США, приведены в части II. В части III подробно описаны принципы контроля бешенства.

Часть I. Рекомендации по парентеральной иммунизации против бешенства

- A. НАЗНАЧЕНИЕ ВАКЦИНЫ.** Использование всех вакцин против бешенства для животных должно осуществляться только лично ветеринарными врачами или под их строгим контролем.
- B. ВЫБОР ВАКЦИНЫ.** В обширных программах по контролю бешенства следует использовать только вакцины с 3-летней длительностью иммунитета. Это позволяет увеличить количество иммунизированных собак и кошек в любой популяции (см. часть II).
- B. СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ.** Все вакцины следует вводить в соответствии с инструкциями на этикетках и вкладышах. При внутримышечном назначении всю дозу вакцины вводят в область бедра.
- G. ВАКЦИНАЦИЯ ДИКИХ И ГИБРИДНЫХ ЖИВОТНЫХ.** Эффективность вакцинации против бешенства диких и гибридных (рожденных от диких и домашних животных) животных пока не установлена, для этих животных пока не лицензировано ни одной вакцины. Зоопарки и научные институты могут разрабатывать программы вакцинаций для защиты ценных животных, но они не могут заменить соответствующие программы здравоохранения для защиты людей.
- D. СЛУЧАЙНОЕ ВВЕДЕНИЕ ВАКЦИНЫ ЧЕЛОВЕКУ.** Во время введения вакцины может произойти случайное введение вакцины человеку. Эта неактивированная вакцина безвредна для человека.
- E. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ.** Специалисты во всех клиниках и ветеринарные врачи должны использовать стандартные ярлыки. Эта практика способствует контролю вакцинации в данной местности, штате, государстве и во всем мире. Лицензированные ярлыки для животных должны отличаться по форме и цвету от ярлыков животных, вакцинированных против бешенства. Ярлыки для животных, вакцинированных против бешенства, изготавливают из анодированного алюминия, их толщина не должна быть меньше 1,5 мм.

1. ЯРЛЫКИ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ БЕШЕНСТВА

ГОД	ЦВЕТ	ФОРМА
1999	Зеленый	Колокольчик
2000	Красный	Сердце
2001	Голубой	Розетка
2002	Оранжевый	Овал

2. СЕРТИФИКАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ БЕШЕНСТВА

Во всех клиниках и у всех ветеринарных врачей должна быть форма № 51 Национальной ассоциации ветеринарных врачей при государственных органах здравоохранения (National Association of State Public Health Veterinarians, Inc.), которая называется «Сертификат на вакцинацию против бешенства». Ее можно получить у производителей вакцин.

КОМИТЕТ НАЦИОНАЛЬНОЙ АССОЦИАЦИИ ВЕТЕРИНАРНЫХ ВРАЧЕЙ ПРИ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ОРГАНАХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сюзанна Р. Дженкинс, доктор ветеринарной медицины, магистр физиологии животных
 Майкл Осландер, доктор ветеринарной медицины, магистр научной физиологии животных

Роберт Г. Джонсон, доктор ветеринарной медицины

Мира Дж. Лесли, доктор ветеринарной медицины

Ф.Т. Саталович, доктор ветеринарной медицины, магистр научной физиологии животных

Фэй Э. Сорадж, доктор ветеринарной медицины, магистр физиологии животных.

***ВСЮ КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ СЛЕДУЕТ ОТПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:**

Susanne R. Jenkins, VMD, MPH
 Virginiz Department of Health
 Office of Epidemiology
 Post Office Box 2448, Room 113
 Richmond, VA 23218

ПОДДЕРЖКА

Американская ветеринарная Ассоциация [American Veterinary Medical Association (AVMA)]

Совет эпидемиологов штатов и территорий [Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE)]

КОНСУЛЬТАНТЫ КОМИТЕТА

Дебора Дж. Бриггс, доктор физиологии животных, Лаборатория изучения бешенства при Университете штата Канзас

Джеймс Э. Чайлд, доктор наук, Центры по контролю и профилактике болезней

Мэри Курьер, доктор медицины, магистр физиологии, Совет эпидемиологов штатов и территорий

Дэвид В. Дрисен, доктор ветеринарной медицины, магистр ветеринарной патологии, частный консультант

Нэнси Фрээнк, доктор ветеринарной медицины, магистр физиологии, Американская ветеринарная Ассоциация при Совете общественного здравоохранения и регуляционной ветеринарии

Джим Маккорд, доктор ветеринарной медицины, Институт здоровья животных

Роберт Б. Миллер, доктор ветеринарной медицины, магистр физиологии, Инспекционная служба здоровья животных и растений

Чарльз Э. Рупрехт, доктор ветеринарной медицины, доктор физиологии

Чарльз В. Тримарчи, магистр хирургии, Лаборатория изучения бешенства штата Нью-Йорк.

**Часть II. Вакцины против бешенства, лицензированные в США, и рекомендации
Национальной ассоциации ветеринарных врачей при государственных органах здравоохранения, 1999 год**

Название вакцины	Производитель	Продавец	Использование	Доза	Возраст первой вакцинации ¹	Рекомендации по бустерной вакцинации	Способ введения
А) МОНОВАЛЕНТНАЯ (ИНАКТИВИРОВАННАЯ) ВАКЦИНА							
TRIMUNE	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Собаки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м ²
ANNUMUNE	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м
DEFENSOR 1	Pfizer, Incorporated лицензия №189	Pfizer, Incorporated	Собаки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
DEFENSOR 2	Pfizer, Incorporated лицензия №189	Pfizer, Incorporated	Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к ³
			Собаки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	п/к
			Овцы	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
			Крупный рогатый скот	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
RABDOMUN	Pfizer, Incorporated лицензия №189	Shering-Plough	Собаки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	п/к
			Овцы	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
			Крупный рогатый скот	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
RABDOMUN 1	Pfizer, Incorporated лицензия №189	Shering-Plough	Собаки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
RABVAC 1	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Собаки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
RABVAC 3	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Собаки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Овцы	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
PRORAB-1	Intervet, Incorporated лицензия №286	Intervet, Incorporated	Собаки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Овцы	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
PRORAB-3F	Intervet, Incorporated лицензия №286	Intervet, Incorporated	Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
IMRAB 3	Merial, лицензия №298	Merial	Собаки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Овцы	2 мл	в 3 месяца и через год	Каждые 3 года	в/м или п/к
			Крупный рогатый скот	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Лошади	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Хорьки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	п/к
IMRAB BOVINE PLUS	Merial, лицензия №298	Merial	Крупный рогатый скот	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Лошади	2 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Овцы	2 мл	в 3 месяца и через год	Каждые 3 года	в/м или п/к
IMRAB 1	Merial, лицензия №298	Merial	Собаки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
			Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
Б) КОМПЛЕКСНАЯ (ИНАКТИВИРОВАННАЯ) ВАКЦИНА ПРОТИВ БЕШЕНСТВА							
ECLIPSE 3+ Fel V/R	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Shering-Plough	Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
ECLIPSE 4+ Fel V/R	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Shering-Plough	Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
Fel-O-Guard 3+ Fel V/R	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
Fel-O-Guard 4+ Fel V/R	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Кошки	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м или п/к
Fel-O-Vax PCT-R	Fort Dodge Animal Health, лицензия №112	Fort Dodge Animal Health	Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	в/м
FELINE 4+ IMRAB	Merial, лицензия №298	Merial	Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	п/к
FELINE 3+ IMRAB	Merial, лицензия №298	Merial	Кошки	1 мл	в 3 месяца и через 1 год	Каждые 3 года	п/к
EQUINE POTOMAVAC + IMRAB	Merial, лицензия №298	Merial	Лошади	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
MYSTIQUE II	Bayer Corporation, лицензия №52	Bayer Corporation	Лошади	1 мл	в 3 месяца	Ежегодно	в/м
В) ПЕРОРАЛЬНАЯ (гликопротеины бешенства, живая векторная вакцина) – ОГРАНИЧЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПРОГРАММАХ ПО КОНТРОЛЮ БЕШЕНСТВА В ШТАТАХ И НА ФЕДЕРАЛЬНОМ УРОВНЕ							
RABORAL V-RG	Merial, лицензия №298	Merial	Еноты	Не определена	Не определен	Определяется авторитетными специалистами штата	п/о

¹ В возрасте 3 месяца (или старше) и ревакцинация через 1 год² Внутримышечно³ Подкожно

Часть III. Контроль бешенства

А. ПРИНЦИПЫ КОНТРОЛЯ БЕШЕНСТВА

- ЗАРАЖЕНИЕ БЕШЕНСТВОМ.** Бешенство передается только когда вирус внедряется в кусанные раны, открытые порезы кожи или через слизистые оболочки.
- ПРОФИЛАКТИКА ЗАРАЖЕНИЯ ЛЮДЕЙ БЕШЕНСТВОМ.** У людей заболевание бешенством можно предотвратить не допуская к контакту с животными, больными бешенством, или путем местного лечения инфицированных людей с соответствующей пассивной или активной иммунизацией. Основные принципы проведения профилактических мероприятий до и после заражения людей бешенством и детали их назначения содержатся в рекомендациях Консультативного комитета по иммунизации [Immunisation Practices Advisory Committee (ACIP)] при Службе общественного здравоохранения [Public Health Service (PHS)]. Эти рекомендации вместе со статистической информацией об эпидемиологической обстановке в данной местности и штате можно получить в местных органах здравоохранения.
- ДОМАШНИЕ ЖИВОТНЫЕ.** Местные государственные органы должны начинать и поддерживать эффективные программы по вакцинации всех собак, кошек и хорьков, а также уничтожать всех бродячих и нежелательных животных. Подобные мероприятия, проводимые в США, снизили количество лабораторно подтвержденных случаев бешенства с 6 949 случаев в 1947 году до 126 случаев в 1996 году. Поскольку ежегодно отмечается больше случаев заболевания кошек (300 случаев в 1997 году), чем собак, то требуется вакцинация и кошек. Рекомендуемые процедуры вакцинации и лицензированные вакцины специфицированы в частях I и II данного Руководства.
- БЕШЕНСТВО У ДИКИХ ЖИВОТНЫХ.** Очень труден контроль бешенства у диких животных как резервуара инфекции. В некоторых ситуациях применяется вакцинация диких животных или снижение популяций отдельных видов диких животных, но успех данных мероприятий зависит от обстановки в момент каждой вспышки бешенства (см. часть В. «Методы контроля бешенства у диких животных»).

Б. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ БЕШЕНСТВА У ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ И ЖИВОТНЫХ, СОДЕРЖАЩИХСЯ В НЕВОЛЕ

1. ВАКЦИНАЦИЯ И МЕРОПРИЯТИЯ ДО ЗАРАЖЕНИЯ БЕШЕНСТВОМ

Парентеральная вакцинация животных против бешенства проводится только самим ветеринарным врачом или под его личным контролем. Только так общественность может быть уверена, что животное привито правильно. Пик титров антител к бешенству происходит в течение месяца после первой прививки, только тогда животное приобретает иммунитет. Животное считается иммунизированным против бешенства, если оно вакцинировано за 30 дней до данного момента, вся вакцинация должна проходить в соответствии с рекомендациями данного Руководства. Вне зависимости от возраста первой вакцинации вторая вакцинация должна проходить через 1 год (см. части I и II о вакцинах и процедурах).

(а) СОБАКИ, КОШКИ И ХОРЬКИ

Всех собак, кошек и хорьков следует прививать против бешенства в возрасте 3 месяцев, а затем ревакцинировать в соответствии с частью II данного Руководства. Если у ранее привитых животных просрочена бустерная вакцинация, то их ревакцинируют однократно, а затем проводят ревакцинацию по ежегодному или трехгодичному графику в зависимости от вида вакцины.

(б) ДОМАШНИЙ СКОТ

Не имеет смысла вакцинировать домашний скот ни с экономической точки зрения, ни с точки зрения охраны здоровья людей. Однако следует прививать животных, часто контактирующих с людьми, и/или при большой вероятности заражения бешенством.

(в) ДРУГИЕ ЖИВОТНЫЕ

(1) ДИКИЕ ЖИВОТНЫЕ

Для диких животных пока не лицензировано ни одной парентеральной вакцины. Из-за высокого риска заболевания бешенством диких животных (особенно енотов, скунсов, шакалов, лис и летучих мышей) Американская ассоциация ветеринарных врачей, Национальная ассоциация ветеринарных врачей при государственных органах здравоохранения и Совет эпидемиологов штатов и территорий настоятельно рекомендуют органам местного самоуправления принять законы о запрещении ввоза, распространения, перемещения или содержания диких животных или их гибридов.

(2) ЖИВОТНЫЕ НА ВЫСТАВКАХ И В ЗООПАРКАХ

Животные, которые содержатся в неволе и у которых возможны контакты с вектором инфекции, могут заразиться бешенством. Более того, после поимки у диких животных вирус бешенства может быть в инкубационном периоде, поэтому все только что пойманные дикие животные с неизвестным статусом должны находиться в карантине 180 дней до выставления. Весь персонал, работающий в подобных организациях, должен быть иммунизирован против бешенства. Использование иммунизации персонала до и после заражения позволит уменьшить количество животных, которых нужно подвергнуть эвтаназии.

2. БЕЗДОМНЫЕ ЖИВОТНЫЕ

Бездомных собак, кошек или хорьков следует отлавливать и уничтожать. Местные органы здравоохранения и контроля животных более эффективно могут отлавливать бездомных животных, если домашние животные будут снабжены ярлыками или содержаться на привязи. Бездомных животных следует держать 3 дня, чтобы владельцы смогли объявить о пропаже или чтобы определить, произошло ли заражение людей.

3. ВВОЗ В СТРАНУ ИЛИ ПЕРЕМЕЩЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ИЗ ШТАТА В ШТАТ**(а) ВВОЗ В СТРАНУ**

Центр по контролю и профилактике заболеваний регулирует ввоз в США собак и кошек, но последних постановлений Службы общественного здравоохранения (42 CFR №71.51) о ввозе животных в страну явно недостаточно для профилактики ввоза больных животных. Всех собак и кошек, ввозимых из стран, эндемичных по бешенству, следует сразу вакцинировать против бешенства, как описано в данном Руководстве. Соответствующие служащие организаций общественного здравоохранения штатов должны в течение 72 часов после ввоза в страну выявить всех невакцинированных животных на подведомственной территории. Условия ввоза в страну таких животных подпадают под юрисдикцию местных законов штатов о профилактике бешенства. О невыполнении этих требований следует сообщить в Отдел карантина при Центре по контролю и профилактике заболеваний.

(б) ПЕРЕМЕЩЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ИЗ ШТАТА В ШТАТ

Перед перемещением собак, кошек или хорьков из одного штата в другой их следует вакцинировать в соответствии с данным Руководством (см. часть III. «Вакцинация до заражения бешенством»). На всех транспортируемых животных должен быть Сертификат о вакцинации против бешенства по форме № 51 Национальной ассоциации ветеринарных врачей при государственных органах здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Улучшающими контроль бешенства являются следующие методы.

- (а) РЕГИСТРАЦИЯ ЖИВОТНЫХ. Для контроля бешенства нужна регистрация всех собак, кошек и хорьков. За такую регистрацию часто берут плату, эти деньги затем направляют на программы по контролю бешенства и животных. Вакцинация является необходимым условием регистрации.
- (б) СБОР ИНФОРМАЦИИ В ДАННОЙ МЕСТНОСТИ. Надомное посещение персоналом из служб по контролю животных облегчает усилия по вакцинации и регистрации животных.
- (в) ВЫЗОВ ПОВЕСТКАМИ. Рассылка повесток является законной мерой, которую применяют к владельцам животных, нарушающим требования по вакцинации и регистрации животных. Поэтому наделение сотрудников, рассылающих повестки, достаточной властью должно стать составной частью программы по контролю бешенства.
- (г) КОНТРОЛЬ ЖИВОТНЫХ. Все органы местного самоуправления должны заниматься контролем животных, принимать законы о выгуле собак на поводках и подготавливать персонал для выполнения своих программ.

5. МЕРОПРИЯТИЯ ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ БЕШЕНСТВОМ

ЛЮБОЕ ЖИВОТНОЕ, ПОТЕНЦИАЛЬНО ПОЛУЧИВШЕЕ ВИРУС БЕШЕНСТВА (см. часть III, А. 1. «Заражение бешенством») ОТ ДИКОГО ПЛОТОЯДНОГО МЛЕКОПИТАЮЩЕГО ИЛИ ЛЕТУЧЕЙ МЫШИ, КОТОРЫХ НЕВОЗМОЖНО ПРОВЕРИТЬ, ДОЛЖНО СЧИТАТЬСЯ ЖИВОТНЫМ, ЗАРАЖЕННЫМ БЕШЕНСТВОМ.

(а) СОБАКИ, КОШКИ И ХОРЬКИ

Невакцинированных собак, кошек и хорьков, заразившихся от бешеных животных, следует немедленно эвтаназировать. Если владелец отказывается, то животное помещают на 6 месяцев в строгую изоляцию, а за месяц до окончания этого срока его вакцинируют. Вакцинированных животных надлежит обследовать в каждом случае. Недавно вакцинированных собак, кошек и хорьков нужно немедленно ревакцинировать, содержать под контролем хозяина и обследовать через 45 дней.

(б) ДОМАШНИЙ СКОТ

Все виды домашнего скота являются чувствительными к бешенству, чаще всего заражаются бешенством крупный рогатый скот и лошади. Недавно вакцинированный домашний скот, заразившийся от бешеного животного, следует сразу ревакцинировать вакцинами для данных видов животных, одобренными Департаментом США по сельскому хозяйству. Невакцинированных животных немедленно отправляют на убой. Если владелец отказывается, то животное помещают на 6 месяцев в строгую изоляцию.

Далее приведены рекомендации владельцам непривитых животных и зараженных бешенством животных.

- (1) Если животное забито в течение 7 дней после укуса бешеным животным, то его мясо можно употреблять в пищу без вреда для здоровья, за исключением укушенной области. Федеральный инспектор по мясу может отправить на убой любое животное, потенциально заразившееся бешенством в течение 8 месяцев до проверки.
- (2) Ни мясо, ни молоко бешеных животных нельзя употреблять в пищу. Но поскольку при температурах пастеризации вирус бешенства погибает, то при употреблении пастеризованного молока и вареного мяса нельзя заразиться бешенством.
- (3) Обычно в стаде бывает только одно бешеное животное, а передача инфекции между травоядными происходит очень редко, следовательно, нет необходимости содержать все стадо в изоляции, если инфицировано только одно животное.

(в) ДРУГИЕ ЖИВОТНЫЕ.

Всех животных, укушенных бешеным животным, следует немедленно эвтаназировать. Всех животных, предназначенных для научных исследований в рамках Департамента США по сельскому хозяйству или содержащихся в зоопарках, нужно обследовать в каждом конкретном случае.

6. МЕРЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ К ЖИВОТНЫМ, УКУСИВШИМ ЧЕЛОВЕКА

Здоровые собаки, кошки или хорьки, укусившие человека, должны быть найдены и обследованы в течение 10 дней. Не рекомендуют назначать вакцинацию на период обследования. Таких животных держат в изоляции, пока ветеринарный врач оценивает первые симптомы заболевания. Информация обо всех болезнях данного животного должна быть незамедлительно отправлена в местные органы здравоохранения. Если симптомы предполагают развитие бешенства, животное эвтаназиируют, голову отделяют и помещают в холодильник, но не замораживают, а отправляют на исследование головного мозга в специализированную лабораторию при местном департаменте здравоохранения. Всех бездомных собак, кошек, хорьков, укусивших человека, нужно сразу эвтаназировать, а их головы отправлять на исследование, как описано выше. Обо всех кусающихся животных, которые могут заразить людей бешенством, следует немедленно сообщать в местные органы здравоохранения. Предшествующая вакцинация животного не исключает эвтаназию и тестирование, потому что период выделения вируса у данных видов животных не известен. Мероприятия относительно других видов животных зависят от конкретного вида животных, ситуации, при которой произошел укус человека, эпидемиологии бешенства в данной области, анамнеза укусившего животного, его здоровья и возможности заражения бешенством.

В. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ДИКИХ ЖИВОТНЫХ

Людям не следует трогать диких животных. Дикie животные и их гибриды, которые укусили или заразили людей другим способом, должны быть эвтаназированы, а их ткани — подвергнуты исследованиям. Человеку, укушенному любым диким животным, необходимо немедленно обратиться к врачу, который должен его обследовать и назначить лечение от бешенства (см. «Рекомендации по профилактике бешенства Консультативного комитета по иммунизации»).

1. НАЗЕМНЫЕ МЛЕКОПИТАЮЩИЕ

В отдельных ситуациях при разрешении агентств штатов по контролю животных рассматривают возможность массовой иммунизации диких животных на воле при помощи лицензированной пероральной вакцины. Неэффективными оказались продолжительные программы по отлову и травле ядами диких животных в надежде уменьшить резервуар бешенства в дикой природе. Однако могут быть показаны ограниченные контрольные мероприятия в высококонтагиозных местностях (местах пикников, лагерей, пригородах), направленные на виды животных, имеющих высокую степень риска заражения бешенством. При проведении в жизнь программ по целевой вакцинации или снижении численности диких животных следует проконсультироваться с агентствами штатов по охране природы и органами здравоохранения.

2. ЛЕТУЧИЕ МЫШИ

- (а) Больные бешенством летучие мыши были отмечены во всех штатах за исключением штата Гавайи, они стали причиной заболевания бешенством по крайней мере 32 человек в США. Но контролировать бешенство у летучих мышей путем снижения популяции нелегко и нежелательно.
- (б) Всех летучих мышей следует удалить из домов и окрестных строений, чтобы уменьшить их прямые контакты с людьми. Затем все эти строения делают недоступными для летучих мышей, закрыв их входы.

Вакцинация диких млекопитающих против часто встречающихся заболеваний

Р. Эрик Миллер
Нэнси Л. Андерсон

Чувствительность к болезни сильно варьируется у диких животных, даже у животных одного семейства, но разных видов. Поскольку отсутствуют тщательно тестированные режимы вакцинации и последующие исследования диких животных, то режимы вакцинации следует рассматривать как рекомендации. Поэтому всегда нужно сопоставлять риск заболевания данной болезнью с риском побочных эффектов после вакцинации, которые у некоторых видов могут быть очень тяжелыми. Очевидно, что любая программа вакцинации диких животных должна быть построена на знании о преобладании болезней на данной территории.

Дальнейшая программа представляет собой рекомендации по вакцинации тех видов диких животных, которых ветеринарный врач, скорее всего, встретит в своей работе. Эти рекомендации разработаны на основе режимов вакцинации для соответствующих видов животных. По возможности следует использовать неактивированную или рекомбинантную вакцину вместо модифицированных живых вирусов. Использование живой вакцины для диких животных может привести к заболеванию, индуцированному вакциной, и передаче выделившегося вируса невакцинированным животным. Пока не было лицензировано никакой вакцины против бешенства для диких животных, но если проводить вакцинацию, то следует использовать только неактивированные вакцины. Перед вакцинацией любых диких животных нужно проконсультироваться с местными ветеринарными организациями, чтобы проводить вакцинацию на законных основаниях.

Более подробную информацию можно получить от ветеринарных врачей местного зоопарка или членов Американского колледжа зоологической ветеринарии (все они являются членами Американской ветеринарной ассоциации).

Также следует отметить, что содержание диких животных в неволе резко ограничено, а в некоторых местах даже запрещено законом. В большинстве штатов на содержание диких животных нужно получить специальное разрешение, а содержание опасных видов животных подпадает под юрисдикцию Акта об опасных видах животных.

СЕМЕЙСТВО ПСОВЫЕ (*CANIDAE*) (волки, лисы)

Чума собак. В настоящее время продаются только живые вакцины для собак. Исследования показали, что для диких представителей семейства псовых самой безопасной является живая вакцина, выращенная на тканях птиц (*Fromm D, Solvey Veterinary*) (*Montali et al., 1983*). Однако эти вакцины сейчас не продаются. Выбор вакцин для диких псовых очень ограничен. Комитеты по планированию программ выживания видов животных при Американской ассоциации зоопарков и аквариумов для вакцинации обычных и гривистых волков рекомендуют

одновалентную вакцину против чумы собак (*Galaxy-D, Fort Dodge*). При вакцинации большинства других видов, особенно серых волков и лисиц, следует избегать живой модифицированной вакцины, выращенной на клетках собак, потому что она очень часто вызывает заболевание чумой собак (*Halbrooks et al., 1981*). Компания Merial выпустила поливалентную вакцину для собак, которая включает моновалентную вакцину против чумы собак на основе канарского поксвируса с рекомбинантной ДНК. Рекомбинантная часть вакцины против чумы собак выпускается в виде моновалентной вакцины и обеспечивает надежную защиту многим видам диких псовых. К сожалению, моновалентная вакцина не продается, а поливалентная противопоказана диким псовым, потому что содержит живые компоненты аденовирусной и парвовирусной инфекции. Из-за высокой заболеваемости чумой собак, вызванной современными вакцинами, иногда лучшей мерой является строгая изоляция источников чумы собак, а не вакцинация.

Инфекционный гепатит. Неактивированных вакцин нет в продаже. При вакцинации рекомендуют использовать вакцину для собак против аденовируса-2, чтобы снизить вероятность помутнения роговицы.

Парвовирусная инфекция. Парвовирусная инфекция собак была отмечена у широкого спектра видов диких псовых, особенно в Южной Америке (гривистых волков, енотовидных собак, кустарниковых собак) (*Mann et al., 1980*). Рекомендуют вакцинацию инактивированной вакциной.

Лептоспироз. Рекомендуют вакцинацию поливалентным бактерином.

СЕМЕЙСТВО КОШАЧЬИ (*FELIDAE*)

(тигры, львы, оцелоты, южноамериканские дикие кошки, рыси)

Панлейкопения. Дикие представители семейства кошачьих особенно чувствительны к этому вирусу, поэтому необходима вакцинация. Ее следует проводить только инактивированной вакциной (см. ниже) в соответствии с рекомендациями производителя или по следующей схеме: в возрасте 8–16 недель – вакцинация каждые 2 недели, затем бустерная вакцина в 6 месяцев, а затем ревакцинация каждый год.

Ринотрахеит и калицивирусная инфекция. Инфицирование ринотрахеитом и калицивирусом кошек было отмечено у экзотических представителей семейства кошачьих. Все экзотические кошки должны быть вакцинированы против этих болезней инактивированной вакциной (выпускается вместе с инактивированной вакциной

против панлейкопении кошек в виде Fel-O-Vax, *Fort Dodge; Bush et al., 1981*). После этой вакцины гуморальные титры проявляются только в течение короткого промежутка времени, поэтому при повышенном риске заражения желателен проводить бустерную вакцинацию каждые 3 месяца.

Лейкемия кошек. Отчеты об инфицировании экзотических кошек вирусом лейкемии кошек (ВЛК) встречаются редко, однако имеет смысл протестировать всех особей на предмет заражения. В настоящее время вакцинация против ВЛК редко практикуется в зоопарках (*Citino, 1988*), хотя некоторые институты вакцинируют своих животных при тесном контакте с новыми особями.

Инфекционный перитонит. Хотя возможно заражение экзотических кошек инфекционным перитонитом кошек, вакцинация против этой болезни практикуется редко.

Чума собак. Заболевания больших диких кошек чумой собак были отмечены в Африке и Северной Америке. Однако в настоящее время не проводят вакцинацию диких кошек ни в зоопарках, ни в частных коллекциях.

СЕМЕЙСТВО ЕНОВЫЕ (PROCYONIDAE) (еноты, носухи, кинкажу)

Чума собак. Представители этого семейства крайне чувствительны к заболеваниям, которые вызывает вирус чумы собак (*Mehren, 1986*). Но вакцинировать их нужно очень осторожно, как и представителей семейства псовых. Кинкажу (цепкохвостые медведи) показали особую чувствительность к вакцине против чумы собак. Для красных панд безопасной оказалась только инактивированная вакцина (*Montali et al., 1983*).

Панлейкопения кошек. Несмотря на то, что отчеты об инфекции вирусом панлейкопении кошек встречаются намного реже, чем об инфекции вирусом чумы собак, большинство зоопарков вакцинирует своих енотовых против этой болезни. Для этого используют инактивированную вакцину без компонентов вирусов респираторного тракта кошек (*Phillips, 1989*).

СЕМЕЙСТВО КУНЬИ (MUSTELIDAE) (хорьки, скунсы)

Настоятельно рекомендуется вакцинация всех представителей семейства куньих (как и всех псовых) против чумы собак. Для хорьков специально разработана *Ferravac* (объединенная вакцина), однако у них чаще, чем у собак, наступает анафилактический шок, а после вакцинации в основном наблюдаются симптомы общего дискомфорта. Особенно чувствительными к индуцированной вакциной чуме оказались выдры. Очень осторожно нужно вакцинировать черноногих хорьков (относятся к опасным видам животных) — после введения живой вакцины у них развивается чума (еще недавно их вакцинировали убитой вакциной против чумы собак, но в настоящее время ее нет в продаже).

Панлейкопения кошек. Все куньи за исключением хорьков (*Parrish et al., 1987*) оказались чувствительны к

панлейкопении кошек. Но из-за редкости отчетов заболеваний скунсов, которых держат как домашних животных, частота вакцинации этих животных различна в отдельных местностях. На практике вакцинацию скунсов и других куньих против этого заболевания проводят так же, как для кошек, но без компонентов вирусов респираторного тракта. Норок можно вакцинировать как вакциной против панлейкопении кошек, так и против вирусного энтерита норок.

Ботулизм. Норки и хорьки чувствительны к ботулизму, который вызывает токсин типа С *Clostridium botulinum*. В меховой промышленности норок обычно вакцинируют соответствующим анатоксином, однако находясь в других условиях домашних хорьков (если только они не едят готовые корма для норок) на практике вакцинируют редко.

Бешенство. Для хорьков разработана инактивированная вакцина против бешенства (*Imrab, Rhone Poulenc, Athens, GA*), однако при вакцинации хорьков следует проконсультироваться с местными ветеринарными организациями.

СЕМЕЙСТВО ВИВЕРРОВЫЕ (VIVERRIDAE) (бинтуронги, циветты, мадагаскарские фоссы)

Чума собак. У бинтуронгов и циветт была отмечена чума собак. В основном рекомендуют вакцинировать всех виверровых, содержащихся в неволе (*Philips, 1989*).

Панлекопения кошек. Хотя случаи заболевания виверровых панлейкопенией кошек недостаточно описаны, рекомендуется всех содержащихся в неволе виверровых, как и енотовых, вакцинировать против этой болезни.

СЕМЕЙСТВО МЕДВЕЖЬИ (URSIDAE) (медведи)

Чума собак и панлейкопения кошек. Медведи в основном малочувствительны к этим болезням, поэтому их обычно не вакцинируют.

Инфекционный гепатит собак. В колонии американских черных медведей был отмечен инфекционный гепатит собак (*Whetstone et al., 1988*). Но в основном не рекомендуют проводить вакцинацию содержащихся в неволе медведей против аденовирусной инфекции собак.

ОТРЯД СУМЧАТЫЕ (MARSUPIALIA), **СЕМЕЙСТВО ОПОССУМЫ АМЕРИКАНСКИЕ** **(DIDELPHIDAE) И СЕМЕЙСТВО ЛЕТАЮЩИЕ** **ПОССУМЫ (PETAURIDAE)** (сахарные летающие поссумы).

Обычно вакцинация этих видов животных не проводится.

ОТРЯД ПРИМАТЫ (PRIMATES)

Столбняк. Приматы очень чувствительны к столбняку, поэтому их нужно вакцинировать столбнячным анатоксином. После двух начальных доз следующую вакцинацию проводят уже через большие периоды времени (2–3 года) или при травме.

Корь, желтая лихорадка, бешенство, гепатит А и В, полиомиелит. В определенных ситуациях всех или неко-

торых приматов вакцинируют против этих заболеваний. Большим обезьянам проводят инокуляцию полиомиелита. О методиках вакцинации приматов и основных профилактических мерах можно узнать в исследовательских центрах. Рекомендации по иммунизации, выпущенные Центром по контролю и профилактике болезней, также могут стать источником информации.

ОТРЯД ГРЫЗУНЫ (RODENTIA) (мыши, крысы, хомяки, песчанки, морские свинки, белки)

Если этих животных держат в клетках, то не рекомендуется никакой обычной вакцинации.

ОТРЯД ЗАЙЦЕОБРАЗНЫЕ (LAGOMORPHA) (кролики, зайцы)

Если этих животных держат в клетках, то не рекомендуется никакой обычной вакцинации.

ОТРЯД ПАРНОКОПЫТНЫЕ (ARTYODACTYLA), СЕМЕЙСТВО ВЕРБЛЮДОВЫЕ (CAMELIDAE) (ламы)

Столбняк. Как правило, лам вакцинируют против столбняка готовым анатоксином (Fowler, 1989).

Энтеротоксемия. Ламы обычно чувствительны к энтеротоксемии, вызванной *Clostridium perfringens* типов С и D, особенно в первые три недели жизни. Взрослых лам нужно вакцинировать каждый год, а при вакцинации беременных лам за 8–5 недель до родов вырабатывается достаточный иммунитет у новорожденных детенышей, пока их самих не начнут вакцинировать (Fowler, 1989).

ОТРЯД ПАРНОКОПЫТНЫЕ (ARTYODACTYLA), СЕМЕЙСТВО ОЛЕНЕВЫЕ (CERVIDAE) (олени, лоси)

Клостридиальные болезни. Олени могут быть поражены энтеротоксемией, вызванной *Clostridium perfringens* типов С и D. Вакцинацию проводят соответствующим

бактерином. Учитывая случаи заболевания лосей эмфизематозным карбункулом (*Clostridium chauveoi*), многие вакцинируют лосей поливалентным клостридиальным бактерином.

Бешенство. В эндемичных областях используют убитую антирабическую вакцину.

Литература

- Bush M, Povey RC, Koonse H: Antibody response to inactivated vaccine for rhinotracheitis, calicivirus disease, and panleukopenia in nondomestic felids. J Am Vet Med Assoc 179:1203, 1981.
- Citino SB: Use of a subunit feline leukemia virus vaccine in exotic cats. J Am Vet Med Assoc 192:957, 1988.
- Fowler ME: Llama basics. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, p 736.
- Halbrooks RD, Swango LJ, Schnurrenberger PR, et al: Response of gray foxes to modified live virus canine distemper vaccines. J Am Vet Med Assoc 179:1170, 1981.
- Mann PC, Bush M, Appel MJG, et al: Canine parvovirus infection in South American canids. J Am Vet Med Assoc 177:779, 1980.
- Mehren KG: Procyonidae. In: Fowler ME, ed: Zoo and Wild Animal Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1986, p 820.
- Montali RJ, Barty CR, Teare JA, et al: Clinical trials with canine distemper vaccines in exotic carnivores. J Am Vet Med Assoc 183:1163, 1983.
- Parrish CR, Leathers CW, Pearson R: Comparisons of feline panleukopenia virus, canine parvovirus, raccoon parvovirus and mink enteritis and their pathogenicity for mink and ferrets. Am J Vet Res 48:1429, 1987.
- Phillips LG: Preventive medicine in nondomestic carnivores. In: Kirk RW, ed: Current Veterinary Therapy X. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 728-729.
- Wack RF, Kramer LW, Cupps WL: The response of cheetahs (*Acinonyx jubatus*) to routine vaccination. J Zoo Wildlife Dis 24:109, 1993.
- Whetstone CA, Draayer H, Collins JE: Characterization of canine adenovirus type I isolated from American black bears. Am J Vet Res 47:778, 1988.

Лечение паразитарных заболеваний

КРЕЙГ Р. РЕЙНЕМЕЙЕР

Таблица 1. Антигельминтные препараты против нематодозов собак и кошек*

Препарат	Виды нематод	Виды жиаотных	Дозировки
Дихлорвос (Таск Табс, <i>TechAmerica</i>)	Аскариды, кривоголовки	Собаки, кошки	11 мг/кг п/о
Дихлорвос (Таск Табс, <i>Anthelmintic, TechAmerica</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки	33 мг/кг п/о
Дизтилкарбамазин (DEC) + оксибендазол (Филарибитс Плюс, <i>Pfizer</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки	6,6 мг/кг DEC и 5 мг/кг оксибендазола п/о каждые 24 часа
Фебантел (Ринтал, <i>Bayer</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки, кошки	10 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней
Фебантел + празиквантел (Верком, <i>Bayer</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки, кошки	Фебантел – 10 мг/кг и празиквантел – 1 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение трех дней, животным младше 6 месяцев по 15 мг/кг и 1,5 мг/кг
Фебантел + пирантела памоат + празиквантел (Дронтал Плюс, <i>Bayer</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки	Фебантел – 25 мг/кг п/о, пирантела памоат – 5 мг/кг п/о, празиквантел – 5 мг/кг п/о
Фенбендазол (Панакур, <i>Hoechst</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки	50 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней
Мебендазол (Телминтик, <i>Schering Animal health</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки	22 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней
Милбемицин (Интерцептор, <i>Novartis</i>)	Аскариды, кривоголовки, власоглавы	Собаки	0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа 1 раз в месяц
Пиперазин (непатентованные, различные производители)	Аскариды	Собаки, кошки	44–66 мг/кг п/о
Пирантела памоат (Немекс, <i>Pfizer</i>)	Аскариды, кривоголовки	Собаки, кошки**	Собаки – 5 мг/кг п/о, кошки – 20 мг/кг п/о
Пирантела памоат + ивермектин (Хаттвард Плюс, <i>Merck</i>)	Аскариды, кривоголовки	Собаки	Пирантел не менее 5 мг/кг и ивермектин не менее 6 мкг/кг п/о 1 раз в месяц
Пирантела памоат + празиквантел (Дронтал, <i>Bayer</i>)	Аскариды, кривоголовки	Кошки	Пирантел – 20 мг/кг и празиквантел – 5 мг/кг п/о

*Более полная информация о лечении и предотвращении эндопаразитарных заболеваний приведена в Reinmeyer CR: *Canine gastrointestinal parasites*. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders, 1995. Reinmeyer CR: *Feline gastrointestinal parasites*. In: Bonagura JD, Kirk RW, eds: *Current Veterinary Therapy XI*. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

**Применение препарата для этого вида животных не утверждено.

Аскариды (*Toxocara canis*, *Toxocara cati*, *Toxocaris leonina*), кривоголовки (*Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala*), власоглавы (*Trichuris vulpis*).

Таблица 2. Антигельминтные препараты против цестодозов собак и кошек*

Препарат	Виды цестод	Виды животных	Доза
Эпсипрантел (Цестекс, <i>Pfizer</i>)	<i>Dipylidium caninum</i> , <i>Taenia pisiformes</i> , <i>T. taeniaeformis</i>	Собаки, кошки	Собаки – 5,5 мг/кг п/о, кошки – 2,75 мг/кг п/о
Празиквантел (Дронцит, <i>Bayer</i>)	<i>Dipylidium caninum</i> , <i>Echinicoccus granulosus</i> , <i>E. multilocularis</i> , <i>Taenia pisiformes</i> , <i>T. taeniaeformis</i>	Собаки, кошки	5–12,5 мг/кг п/о, в/м, п/к
Празиквантел + фебантел	<i>Dipylidium caninum</i> , <i>Taenia pisiformes</i> , <i>T. taeniaeformis</i>	Собаки, кошки	См. Верком, таблица 1
Празиквантел+пирантела памоат	<i>Dipylidium caninum</i> , <i>T. taeniaeformis</i>	Кошки	См. Дронтал, таблица 1
Празиквантел+пирантела памоат + фебантел	<i>Dipylidium caninum</i> , <i>Echinicoccus granulosus</i>	Собаки	См. Дронтал Плюс, таблица 1
Фенбендазол (Панакур, <i>Hoechst Roussel Vet</i>)	<i>Taenia pisiformes</i>	Собаки	50 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней
Мебендазол (Телминтик, <i>Schering Animal health</i>)	<i>Taenia pisiformes</i>	Собаки	22 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней

*См. сноски к таблице 1.

Таблица 3. Антипротозойные препараты, применяемые для собак и кошек*

Препарат	Виды простейших	Виды животных	Доза
Албендазол (Валбазен, <i>Pfizer</i>)	<i>Giardia</i>	Собаки**, кошки**	Собаки – 25 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 2 дней, кошки – 25 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 5 дней
Ампролий (Ампровин, <i>Merial</i>)	Виды <i>Isospora</i>	Собаки	0,75%-ный раствор вместо питьевой воды
Фенбендазол (Панакур, <i>Hoechst Roussel Vet</i>)	<i>Giardia</i>	Собаки**, кошки**	50 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней
Метронидазол (Флагил, <i>Searle</i>)	<i>Giardia</i>	Собаки**, кошки**	50 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 3 дней
Сульфадиазин + триметоприм (Трибриссен, <i>Schering Animal Health</i> ; Ди-Трим, <i>Fort Dodge</i>)	<i>Isospora</i>	Собаки**, кошки**	30 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 10 дней
Сульфадиметоксин (Албон, <i>Pfizer</i> ; Бактровет, <i>Schering Animal Health</i>)	<i>Isospora</i>	Собаки, кошки	50 мг/кг каждые 24 часа, не разделяя дозу, 25 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 5–9 дней

*См. сноски к таблице 1.

**Препарат не утвержден для применения этому виду животных.

Расчет вес тела (кг) на площадь поверхности тела (м²) для собак

кг	м ²	кг	м ²	кг	м ²	кг	м ²
0,5	0,06	26,0	0,88	13,0	0,55	39,0	1,15
1,0	0,10	27,0	0,90	14,0	0,58	40,0	1,17
2,0	0,15	28,0	0,92	15,0	0,60	41,0	1,19
3,0	0,20	29,0	0,94	16,0	0,63	42,0	1,21
4,0	0,25	30,0	0,96	17,0	0,66	43,0	1,23
5,0	0,29	31,0	0,99	18,0	0,69	44,0	1,25
6,0	0,33	32,0	1,01	19,0	0,71	45,0	1,26
7,0	0,36	33,0	1,03	20,0	0,74	46,0	1,28
8,0	0,40	34,0	1,05	21,0	0,76	47,0	1,30
9,0	0,43	35,0	1,07	22,0	0,78	48,0	1,32
10,0	0,46	36,0	1,09	23,0	0,81	49,0	1,34
11,0	0,49	37,0	1,11	24,0	0,83	50,0	1,36
12,0	0,52	38,0	1,13	25,0	0,85		

Преобразование химических единиц в международную систему единиц (СИ)

Показатель	Традиционные единицы	Коэффициент	Единицы СИ
Аланинаминотрансфераза	0–40 МЕ/л	1,00	0–40 МЕ/л
Альбумины	2,8–4,0 г/дл	10,0	28–40 г/л
Щелочная фосфатаза	30–150 МЕ/л	1,00	30–150 МЕ/л
Аммиак	10–80 мкг/дл	0,5871	5,9–7,0 мкмоль/л
Амилаза	200–800 МЕ/л	1,00	200–800 МЕ/л
Аспартатаминотрансфераза	0–40 МЕ/л	1,00	0–40 МЕ/л
Желчные кислоты (общие)	0,3–2,3 мкг/мл	2,45	0,74–5,64 мкмоль/л
Билирубин	0,1–0,2 мг/дл	17,10	2–4 мкмоль/л
Кальций	8,8–10,3 мг/дл	0,2495	2,20–2,58 ммоль/л
СО ₂	22–28 мЭкв/л	1,00	22–28 ммоль/л
Хлориды	95–100 мЭкв/л	1,00	95–100 ммоль/л
Холестерин	100–265 мг/дл	0,0258	2,58–5,85 ммоль/л
Медь	70–140 мкг/дл	0,1574	11,0–22,0 мкмоль/л
Кортизол	2–10 мкг/дл	27,59	55–280 нмоль/л
Креатинкиназа	0–130 МЕ/л	1,00	0–130 МЕ/л
Креатинин	0,6–1,2 мг/дл	88,40	50–110 мкмоль/л
Фибриноген	200–400 мг/дл	0,01	2,0–4,0 г/л
Фолиевая кислота	3,5–11,0 мкг/л	2,265	7,93–24,92 нмоль/л
Глюкоза	70–110 мг/дл	0,05551	3,9–6,1 ммоль/л
Железо	80–180 мкг/дл	0,1791	14–32 мкмоль/л
Лактат	5–20 мг/дл	0,1110	0,5–2,0 ммоль/л
Свинец	150 мкг/дл	0,04826	7,2 мкмоль/л
Липаза Sigma Tietz (37°C)	≤1 ST МЕ/дл	280	<280 МЕ/л
Липаза Cherry Crandall (30°C)	0–160 МЕ/л	1,00	0–160 МЕ/л
Жиры (общие)	400–850 мг/дл	0,01	4,0–8,5 г/л
Магний	1,8–3,0 мг/дл	0,4114	0,80–1,20 ммоль/л
Ртуть	≤1,0 мкг/дл	49,85	<50 нмоль/л
Осмоляльность	280–300 мОсм/кг	1,00	280–300 ммоль/кг
Фосфор	2,5–5,0 мг/дл	0,3229	0,80–1,6 ммоль/л
Калий	3,5–5,0 мЭкв/л	1,0	3,5–5,0 ммоль/л
Белок (общий)	5–8 г/дл	10,0	50–80 г/л
Натрий	135–147 мЭкв/л	1,00	135–147 ммоль/л
Тестостерон	4,0–8,0 мг/мл	3,467	14,0–28,0 нмоль/л
Тироксин	1–4 мкг/дл	12,87	13–51 нмоль/л
Триглицериды	10–500 мг/дл	0,0113	0,11–5,65 ммоль/л
Азот мочевины	10–20 мг/дл	0,3570	3,6–7,1 нмоль/л
Мочевая кислота	3,6–7,7 мг/дл	59,44	214–458 мкмоль/л
Уробилиноген	0–4,0 мг/дл	16,9	0,0–6,8 мкмоль/л
Витамин А	90 мкг/дл	0,03491	3,1 мкмоль/л
Витамин В ₁₂	300–700 нг/л	0,738	221–516 пкмоль/л
Витамин Е	5,0–20,0 мг/л	2,32	11,6–46,4 мкмоль/л
D-ксилоза	30–40 мг/дл	0,06666	2,0–2,71 ммоль/л
Цинк	75–120 мкг/дл	0,1530	11,5–18,5 мкмоль/л

Соответствие мер вес

1 фунт	= 453,6 г = 0,4536 кг = 16 унций
1 унция	= 28,35 г
1 кг	= 1,000 г = 2,2046 фунтов
1 г	= 1,000 мг
1 мг	= 1,000 мкг = 0,001 г
1 мкг	= 0,001 мг = 0,000001 г
1 мкг/г или 1 мг/кг	равен 1 промиллю

Соответствие мер объем**В домашних условиях Метрическая**

1 капля	= 0,06 миллилитр (мл)
15 капель	= 1 мл
1 чайная ложка (tsp)	= 5 (4) мл
1 столовая ложка (tbs)	= 15 мл
2 столовых ложки	= 30 мл
1 чайная ложка	= 180 мл (6 унций)
1 стакан	= 240 мл (8 унций)
1 мерная чашка	= 240 мл (1/2 пинты)
2 мерных чашки	= 500 мл (1 пинты)

Соответствие мер давления

1 см водн. ст.	= 0,736 мм рт.ст.	= 0,098 кПа
1 мм рт.ст.	= 1,36 см водн. ст.	= 0,133 кПа
1 кПа	= 7,5 мм рт.ст.	= 10,2 см водн. ст.
1 атм	= 760 мм рт.ст.	= 1033,6 см водн. ст.

Коэффициенты преобразования мер вес

Исходные единицы	Желаемые единицы	Для преобразования следует умножить на
фунт	г	453,6
фунт	кг	0,4536
унция	г	28,35
кг	фунт	2,2046
кг	мг	1.000.000
кг	г	1.000
г	мг	1.000
г	мкг	1.000.000
мг	мкг	1.000
мг/г	мг/фунт	453,6
мг/кг	мг/фунт	0,4536
мкг/кг	мкг/фунт	0,4536
МКал	кКал	1,000
кКал/кг	кКал/фунт	0,4536
кКал/фунт	кКал/кг	2,2046
промилль	мкг/г	1
промилль	мг/кг	1
промилль	мг/фунт	0,4536
мг/кг	%	0,0001
промилль	%	0,0001
мг/г	%	0,1
г/кг	%	0,1

Коэффициенты преобразования

1 миллиграмм	= 1/65	грана	(1/60)
1 грамм	= 15,43	гранов	(15)
1 килограмм	= 2,65	фунта	
1 миллиметр	= 16,23	капли	(15)
1 литр	= 1,06	кварты	(1 +)
	= 33,80	жидких унций	(34)
1 гран	= 0,065	г	(60 мг)
1 драхм	= 3,9	г	(4)
1 унция	= 31,1	г	(30 +)
1 капля	= 0,062	мл	(0,06)
1 жидкая драхма	= 3,7	мл	(4)
1 жидкая унция	= 29,57	мл	(30)
1 пинта	= 473,2	мл	(500 -)
1 кварта	= 946,4	мл	(1000 -)

Цифры в скобках показывают ближайшее округленное значение.

Примерное соотношение градусов Фаренгейта (°F) и градусов Цельсия (°C)

°F	°C
0	-17,8
32	0
85	29,4
86	30,0
87	30,6
88	31,1
89	31,7
90	32,2
91	32,7
92	33,3
93	33,9
94	34,4
95	35,0
96	35,5
97	36,1
98	36,7
99	37,2
100	37,8
101	38,3
102	38,9
103	39,4
104	40,0
105	40,6
106	41,1
107	41,7
108	42,2
109	42,8
110	43,3
212	100

Формулы для преобразования: °F = (°C)(9/5) + 32; °C = (°F - 32)(5/9)

Фармацевтические меры веса

миллиграммы	граны
1 мг	= 1/60 грана
15 мг	= 1/4 грана
30 мг	= 1/2 грана
40 мг	= 2/3 грана
50 мг	= 3/4 грана
60 мг	= 1 гран

Таблица доз часто применяемых препаратов

МАРК ДЖ. ПАПИЧ

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
2-РАМ	См. Пралидоксима хлорид		
4-Метилпиазол (фомепизол)	Антизол-Вет (Фомепизол)	5%-ный раствор	Вначале 20 мг/кг в/в, затем 15 мг/кг с интервалом 12–24 часа, затем 5 мг каждые 36 часов
5-Фторурацил	Фторурацил	50 мг/мл во флаконах	Собаки: 150 мг/м ² в/в 1 раз в неделю Кошки: не применяют
6-аминосалициловая кислота	См. Месаламин, Олсалазин		
6-Меркаптопурин	Пуринетол	Таблетки по 50 мг	50 мг/м ² п/о каждые 24 часа
AZT/АЗД (азидотимидин)	См. Зидовудин		
BAL/БАЛ	См. Димеркапрол		
BSP (Бромсульфалеин)	См. Сульфобромфоталеин (BSP)		
DL-Метионин	См. Рацеметионин		
D-Пеницилламин	Купримин, Депен	Капсулы по 125 и 250 мг, таблетки по 250 мг	10–15 мг/кг п/о каждые 12 часов
L-Аспарагиназа	Элспар	Для инъекций по 10 000 ЕД во флаконах	400 ЕД/кг в/в, и/п, в/м 1 раз в неделю
L-Допа	См. Леводопа		
МСТ масло	МСТ масло (много источников)	Пероральная жидкость	1–2 мл/кг в день с кормом
o,p'-DDD	См. Митотан (Лизодрен)		
Адекван	См. Полисульфатированный гликозаминогликан (PSGAG)		
Азатиоприн	Имуран	Таблетки по 50 мг, раствор для инъекций 10 мг/мл	Собаки: вначале 2 мг/кг п/о каждые 24 часа, затем 0,5–1 мг/кг каждые 48 часов. Кошки (применять с осторожностью) – 1 мг/кг п/о каждые 48 часов
Азитромицин	Зитромакс	Капсулы по 250 мг, таблетки по 250 и 600 мг, суспензия для п/о применения 20 мг/мл	Собаки: 10 мг/кг п/о 1 раз в 5 дней или 3,3 мг/кг 1 раз в день в течение 3 дней. Кошки: 5 мг/кг п/о через день
АКТГ	См. Кортикотропин		
Активированный уголь	См. Уголь активированный		
Активированный уголь	АктаЧар, Чаркодот, Токсикан и непатентованные формы	Суспензия для п/о применения	1–4 г/кг п/о (гранулы), 6–12 мг/кг (суспензия)
Актиномицин D	Космеген	Порошок для в/в инъекций	0,5–0,9 мг/м ² в/в (интервал между введениями см. в протоколе лечения раковых заболеваний)
Албендазол	Валбазен	Суспензия 113,6 мг/мл и паста 300 мг/мл	25–50 мг/кг п/о каждые 12 часов x 3 дня. При <i>Giardia</i> : 25 мг/кг каждые 12 часов x 2 дня
Аллопуринол	Лопурин, Зилоприм	Таблетки по 100 и 300 мг	10 мг/кг каждые 8 часов, затем дозу снижают до 10 мг/кг каждые 24 часа
Альбутерол	Провентил или Вентолин	Таблетки по 2, 4 и 5 мг, сироп 2 мг/5 мл	20–50 мкг/кг 4 раза в день, не более чем по 100 мкг/кг 4 раза в день
Амикацин	Амигид-V (ветеринарный) и Амикин (медицинский)	Растворы для инъекций 50 и 250 мг/мл каждые 24 часа	Собаки, кошки: 6,5 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 8 часов или 20 мг/кг в/в, в/м, п/к
Аминопентамид	Центрин	Таблетки по 0,2 мг, 0,5 мг/мл для инъекций	Собаки: 0,01–0,03 мг/кг в/м, п/к, п/о каждые 8–12 часов Кошки: в/м, п/к, п/о каждые 8–12 часов
Аминофиллин	Много (непатентованных)	Таблетки по 100 и 200 мг, для инъекций 25 мг/мл	Собаки: 10 мг/кг п/о, в/м, в/в каждые 8 ч Кошки: 6,6 мг/кг п/о каждые 12 часов
Амитраз	Митабан	10,6 мл концентрированный раствор для ванн (19,9%)	10,6 мл раствора разводят в 7,5 л воды, получая раствор с концентрацией 0,025%. Животное обрабатывают каждые 2 недели (курс 3–6 раз). При резистентности дозу увеличивают. Два раза в неделю применяют растворы в концентрациях 0,025, 0,05 или 0,1%, а раствором с концентрацией 0,125% обрабатывают половину тела каждый день от 4 недель до 5 месяцев
Амитриптилин	Элавил	Таблетки по 10, 25, 50, 75, 100 и 150 мг, раствор для инъекций 10 мг/мл	Собаки: 1–2 мг/кг п/о каждые 12–24 часа (в пределах от 0,25 до 4 мг/кг каждые 12–24 часа). Кошки: 2 мг/кг или примерно 5–10 мг/кошку в день п/о

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Амлодипина безилат	Норваск	Таблетки по 2,5, 5 и 10 мг	Собаки: 2,5 мг на собаку или 0,1 мг/кг п/о 1 раз в день. Кошки: сначала 0,625 мг на кошку в день п/о, затем при необходимости дозу повышают до 1,25 мг/кошку в день (в среднем 0,18 мг/кг)
Аммония хлорид	Непатентованные	Кристаллический препарат	Собаки: 100 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: 800 мг/кошку (примерно 1/3–1/4 столовой ложки) с кормом
Амоксициллин/ клавулановая кислота	Клавамокс	Таблетки по 62,5, 125, 250 и 375 мг, суспензия 62,5 мг/мл	Собаки – 12,5–25 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: 62,5 мг на кошку п/о каждые 12 часов; при инфекциях, вызванных грамотрицательными бактериями, рекомендуется назначать каждые 8 часов
Амоксициллина тригидрат	Амокси-Табс, Амокси-Дропс, Амоксил и др.	Таблетки по 50, 100, 200 и 400 мг, суспензия для п/о применения 50 мг/мл	6–20 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Ампициллин + сулбактам	Унасил	Для инъекций во флаконах по 1,5 и 3 г в соотношении 2:1	10–20 мг/кг каждые 8 часов
Ампициллин	Омнипен, Принципен и др.	Капсулы по 250 и 500 мг, ампициллин натрия для инъекций по 250 и 500 мг во флаконах	10–20 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 6–8 часов (ампициллин натрия)
Ампициллина тригидрат	Полифлекс	Для инъекций во флаконах по 10 и 25 мг	6,5–10 мг/кг в/м, п/к каждые 12 часов
Ампролий	Амрол, Корид	9,6%-ный (9,6 г/дл) раствор для п/о применения, растворимый порошок	1,25 г 20%-ного раствора порошка ампролия 1 раз в день с кормом или 30 мл 9,6%-ного раствора ампролия развести в 3,8 л питьевой воды на 7 дней
Амфотерицин В	Другие формы: Амфотерицина В холестерина сульфата комплекс (Амфотек), Амфотерицина В липосомальный комплекс (АмБисом). Их применение для собак ограничено.		
Амфотерицин В	Фунгизон	Для инъекций во флаконах по 50 мг	0,5 мг/кг в/в (медленно) каждые 48 часов, до кумулятивной дозы 4–8 мг/кг
Антацидные препараты	См. Гель Алюминия гидроксида, Магния гидроксид, Кальция карбонат		
Апоморфина гидрохлорид	Непатентованные	Таблетки по 6 мг	0,02–0,04 мг/кг в/в, в/м, 0,1 мг/кг п/к или в конъюнктивальный мешок в дозе 0,25 мг (таблетку 6 мг развести в 1–2 мл солевого раствора)
Аскорбиновая кислота	Витамин С	Различные формы	100–500 мг на животное в день (добавка к корму) или 100 мг на животное каждые 8 часов (для подкисления мочи)
Аспирин	Много непатентованных и торговых названий (Буфферин, Аскриптин)	Таблетки по 80 и 325 мг	Собаки (легкая анальгезия): 10 мг/кг каждые 12 часов; противовоспалительное действие: 20–25 мг/кг каждые 12 часов; противотромбоцитарное действие: 5–10 мг/кг каждые 24–48 часов. Кошки: 10–20 мг/кг каждые 48 часов, противотромбоцитарное действие – 80 мг каждые 48 часов.
Астемизол	Гисманал	Таблетки по 10 мг	Собаки: 0,2 мг/кг каждые 24 часа, до 1 мг/кг п/о каждые 12 часов
Атенолол	Тенормин	Таблетки по 25, 50 и 100 мг, суспензия для п/о применения 25 мг/мл, раствор для инъекций 0,5 мг/мл в ампулах	Собаки: 6,25–12,5 мг/собаку каждые 12 ч (или 0,25–1 мг/кг каждые 12–24 часа) Кошки: 6,25–12,5 мг/кошку каждые 12 часов (примерно 3 мг/кг)
Атипамезол	Антиседан	Раствор для инъекций 5 мг/мл	Вводить тот же объем, что и для медетомидина
Атракурий	Тракрий	Раствор для инъекций 10 мг/мл	В начале 0,2 мг/кг в/в, затем 0,15 мг/кг каждые 30 минут (или в/в инфузия со скоростью 3–8 мг/кг/мин)
Атропин	Много непатентованных торговых названий	Раствор для инъекций 400, 500 и 540 мкг/мл, раствор для инъекций 15 мг/мл	0,02–0,04 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 6–8 часов. 0,2–0,5 мг/кг (при необходимости) при интоксикации фосфоорганическими соединениями и карбаматом
Ауранофин (триэтилфосфин золота)	Ридаура	Капсулы по 3 мг	0,1–0,2 мг/кг п/о каждые 12 часов
Ауротиоглюкоза	Солганол	Раствор для инъекций 50 мг/мл	Собаки <10 кг: 1 мг в/м в первую неделю, 2 мг в/м во вторую неделю, поддерживающее лечение 1 мг/кг в неделю. Собаки >5 кг: 1 мг в/м в первую неделю, 10 мг в/м во вторую неделю, поддерживающее лечение 1 мг/кг в неделю. Кошки: 0,5–1 мг/кошку в/м каждые 7 дней

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Ацеманнан	Ацеманнан Иммуностимулянт	10 мг во флаконах разводят до концентрации 1 мг/мл	Собаки: и/п (1 мг/кг) и внутрь поражений (2 мг), 1 раз в неделю, курс 6 инъекций, кошки – 2 мг/кг и/п или п/к 1 раз в неделю, курс 6 инъекций
Ацепромазин	ПромАс и непатентованные названия	Таблетки по 5, 10 и 25 мг и раствор для инъекций по 10 мг/мл	Собаки: 0,56–1,13 мг/кг в/м, п/к, в/в; 0,56–2,25 мг/кг п/о каждые 6–8 часов Кошки: 1,13–2,25 мг/кг в/м, п/к, в/в
Ацетазоламид	Диамокс	Таблетки по 125 и 250 мг	5–10 мг/кг п/о каждые 8–12 часов. При глаукоме: 4–8 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Ацетаминофен с кодеином	Тайленон с кодеином и непатентованные названия	Растворы для п/о применения и таблетки (напр. 300 мг ацетаминофена плюс 15, 30 или 60 мг кодеина)	Следовать рекомендациям по дозе кодеина
Ацетаминофен	Тайленон и непатентованные названия	Таблетки по 120, 160 и 500 мг	Собаки: 15 мг/кг п/о каждые 8 часов, кошкам не рекомендуется
Ацетилсалициловая кислота	См. Аспирин		
Ацетилцистеин	Мукомист	20%-ный раствор	В качестве антидота: 140 мг/кг (ударная доза), затем 70 мг/кг в/в или п/о каждые 4 часа до 5 доз. Для глаз: 2%-ный раствор для местного применения каждые 2 часа
Бактрим (сульфаметоксазол + триметоприм)	См. Триметоприм-сульфонамид		
Беназеприл	Лотензин	Таблетки по 5, 10, 20 и 40 мг	Собаки: 0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа Кошки: так же
Бетаметазон	Целестон	Таблетки по 600 мкг (0,6 мг), раствор фосфата натрия 3 мг/мл для инъекций	0,1–0,2 мг/кг п/о каждые 12–24 часа
Бетанекол	Урехолин	Таблетки по 5, 10, 25 и 50 мг, раствор для инъекций 5 мг/мл	Собаки: 5–15 мг/собаку п/о каждые 8 часов Кошки: 1,25–5 мг/кошку п/о каждые 8 часов
Бисакодил	Дулколак	Таблетки по 5 мг	5 мг/животное п/о каждые 8–24 часа
Блеомицин	Бленоксан	Во флаконах по 15 ЕД для инъекций	10 ЕД/м ² в/в или п/к в течение 3 дней, затем 10 ЕД/м ² 1 раз в неделю (максимальная кумулятивная доза – 200 ЕД/м ²)
Болеутоляющий	Корректирующая микстура	2 мг морфина на 5 мл болеутоляющего препарата	0,05–0,06 мг/кг п/о каждые 12 часов
Бромид	См. калия бромид		
Бунаמידина гидрохлорид	Сколабан	Таблетки по 400 мг	20–50 мг/кг п/о
Бупивакаин	Маркаин и непатентованные названия	Раствор для инъекций 2,5 и 5 мг/мл	1 мл 0,5%-ного раствора на 10 см эпидурально
Бупренорфин	Темджезик (Ветерджезик в Великобритании)	Раствор 0,3 мг/мл	Собаки: 0,006–0,02 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 4–8 часов Кошки: 0,005–0,01 мг/кг каждые 4–8 часов
Буспирон	БуСпар	Таблетки по 5 и 10 мг	Кошки: 2,5–5 мг/кошку п/о каждые 24 часа (для некоторых кошек увеличивают до 2 раз в день)
Бусульфан	Милеран	Таблетки по 2 мг	3–4 мг/м ² п/о каждые 24 часа
Буторфанол	Торбутрол Торбужесик	Таблетки по 1, 5 и 10 мг, раствор для инъекций 0,5 и 10 мг/мл	Собаки (противокашлевое действие): 0,055 мг/кг п/о каждые 6–12 часов или 0,55 мг/кг п/о, в премедикации: 0,2–0,4 мг/кг в/в, в/м, п/к (с ацепромазином), (для анальгезии): 0,2–0,4 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 2–4 часа или 0,55–1,1 мг/кг п/о каждые 6–12 часов. Кошки (для анальгезии): 0,2–0,8 мг/кг в/в, п/к каждые 2–6 часов или 1,5 мг/кг п/о каждые 4–8 часов.
Вазелиновое масло	Непатентованные	Жидкость для п/о применения	Собаки: 10–50 мл/собаку п/о каждые 12 ч Кошки: 10–25 мл/кошку п/о каждые 12 ч
Вазопрессин (ADH)	Питрессин	Водный раствор 20 ЕД/мл	10 ЕД в/в, в/м
Вальпроевая кислота, дивалпроекс	Депакен (вальпроевая кислота), Депакот (дивалпроекс)	Таблетки (Депакот) по 125, 250 и 500 мг, капсулы по 250 мг и сироп 50 мг/мл (Депакен)	Собаки: 60–200 мг/кг п/о каждые 8 часов или 25–105 мг/кг в день п/о при назначении с фенобарбиталом
Ванкомицин	Ванкоцин, Ванколед	0,5–10 г во флаконах для инъекций	Собаки: 15 мг/кг каждые 6–8 ч в/в капельно Кошки: 12–15 мг/кг каждые 8 ч в/в капельно
Варфарин	Кумадин и непатентованные	Таблетки по 1, 2, 2,5, 4, 5, 7,5 и 10 мг	Собаки: 0,1–0,2 мг/кг п/о каждые 24 часа Кошки (тромбоэмболия): начинать с дозы 0,5 мг/кошку в день, дозу корректируют на основании времени свертывания крови
Верапамил	Калан, Изоптин	Таблетки по 40, 80 и 120 мг, 2,5 мг/мл для инъекций	Собаки: 0,05 мг/кг в/в каждые 10–30 минут (максим. кумулятивная доза 0,15 мг/кг) Кошки: 1,1–2,9 мг/кг п/о каждые 8 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Винбластин	Велбан	1 мг/мл для инъекций	2 мг/м ² в/в (медленно капельно) 1 раз в неделю
Винкристин	Онковин, Винкасар, непатентованные	1 мг/мл для инъекций	Противоопухолевый эффект: 0,5–0,7 мг/м ² в/в (или 0,025–0,05 мг/кг) 1 раз в неделю При тромбоцитопении: 0,02 мг/кг в/в 1 раз в неделю
Виоказ	См. Панкрелипаза		
Висмута субкарбонат			0,3–3 г п/о каждые 4 часа
Висмута субсалицилат	Пепто Бисмол	Суспензия для п/о применения 262 мг/15 мл или в концентрированной форме – 525 мг/мл, таблетки по 262 мг	1–3 мл/кг в день (разделив суточную дозу на несколько приемов) п/о
Витамин D	См. Дигидротахистерол или Эргокальциферол		
Витамин E (альфа-токоферол)	Аквасол E и непатентованные	Выпускают в виде различных капсул, таблеток и п/о растворов (например, капсулы по 1 000 ЕД)	100–400 ЕД п/о каждые 12 часов (или 400–600 ЕД п/о каждые 12 часов при иммуноопосредованных заболеваниях кожи)
Витамин K ₁ (фитонадион, фитоменадион)	АкваМЕФИТОН (для инъекций), Мефитон (таблетки) и Вета-K ₁ (капсулы)	2 и 10 мг/мл для инъекций, таблетки по 5 мг (Мефитон). Капсулы по 25 мг (Вета-K ₁)	Родентициды короткого действия: 1 мг/кг в день в/в, в/м, п/к, п/о 10–14 дней Родентициды длительного действия: 2,5–5 мг/кг в день в/в, в/м, п/к, п/о 2–3 недели Птицы: 2,5–5 мг/кг каждые 24 часа
Витамин A (ретиноиды)	Аквасол A	П/о раствор 5000 ЕД (1500 RE) на 0,1 мл. Таблетки по 10 000, 25 000 и 50 000 ЕД	625–800 ЕД/кг п/о каждые 24 часа
Витамин B ₁	см. Тиамин		
Витамин B ₁₂ (цианокобаламин)	Цианокобаламин	Таблетки различной величины от 25 до 100 мкг и для инъекций	Собаки: 100–200 мкг в день п/о Кошки: 50–100 мкг в день п/о
Витамин B ₂ (рибофлавин)	Рибофлавин	Таблетки различной величины от 10 до 250 мг	Собаки: 10–20 мг в день п/о Кошки: 5–10 мг в день п/о
Витамин C (аскорбиновая кислота)	см. Аскорбиновая кислота	Таблетки различной величины и для инъекций	100–500 мг в день
Галотан	Флуотан	250 мл во флаконах	Вводный наркоз: 3%. Поддержание наркоза: 0,5–1,3%
Гель алюминия гидроксида	Амфо-гель	Суспензия для п/о применения по 64 мг/мл и таблетки по 600 мг	10–30 мг/кг п/о каждые 8 часов (с кормом)
Гель алюминия карбоната	Базал-гель	Капсулы (эквивалентно 500 мг алюминия гидроксида)	10–30 мг/кг п/о каждые 8 часов (с кормом)
Гемфиброзил	Лопид	Капсулы по 300 мг, таблетки по 600 мг	7,5 мг/кг п/о каждые 12 часов
Гентамицин	Гентоцин	Раствор для инъекций 50 или 100 мг/мл	Собаки: 2–4 мг/кг каждые 6–8 часов или 6–10 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 24 часа Кошки: 3 мг/кг каждые 8 часов или 9 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 24 часа
Гепарин натрия	Ликваеин (США), Гепалеан (Канада)	по 1 000 и 10 000 ЕД/мл для инъекций	Ударная доза: 100–200 ЕД/кг в/в, затем 100–300 ЕД/кг п/к каждые 6–8 часов. Профилактическое лечение собак и кошек низкой дозой: 70 ЕД/кг п/к каждые 8–12 часов
Гетастарч	См. Гидроксиэтил крахмал (HES)		
Гидралазин	Апресолин	Таблетки по 10 мг, 20 мг/мл для инъекций	Собаки: 0,5 мг/кг (начальная доза), коррекция дозы до 0,5–2 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: 2,5 мг/кошку п/о каждые 12–24 часа
Гидрокодона битартрат	Гикодан	Таблетки по 5 мг	Собаки: 0,22 мг/кг п/о каждые 4–8 часов Кошки: дозы не установлены
Гидрокортизон	Кортеф и непатентованные	Таблетки по 5, 10 и 20 мг	Заместительная терапия: 1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов. Противовоспалительный эффект: 2,5–5 мг/кг п/о каждые 12 часов
Гидрокортизона натрия сукцинат	Солу-Кортеф	Во флаконах для инъекций различного объема	Шок: 50–150 мг/кг в/в. Противовоспалительный эффект: 5 мг/кг в/в каждые 12 часов
Гидроксизин	Атаракс	Таблетки по 10, 25 и 50 мг, п/о раствор 2 мл/мл	Собаки: 1–2 мг/кг каждые 6–8 часов в/м, п/о Кошки: дозы не установлены
Гидроксимочевина	Гидреа	Капсулы по 500 мг	Собаки: 50 мг/кг п/о 1 раз в день 3 раза в неделю. Кошки: 25 мг/кг п/о 1 раз в день 3 раза в неделю
Гидроксиэтил крахмал (HES)	HES, Гетастарч	Для инъекций	10–20 мл/кг в/в до эффекта
Гидрохлортиазид	ГидроДИУРИЛ и непатентованные	Раствор для п/о применения 10 и 100 мг/мл, таблетки по 25, 50 и 100 мг	2–4 мг/кг п/о каждые 12 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Гикодан	См. Гидрокодона битартрат		
Глибурид	Диабета, Микроназа, Глиназа	Таблетки по 1,25, 2,5 и 5 мг	0,2 мг/кг в день п/о
Гликопирролат	Робинул-V	Раствор для инъекций 0,2 мг/мл	0,005–0,01 мг/кг в/м, в/в, п/к
Глипизид	Глюкотрол	Таблетки по 5 и 10 мг	2,5–7,5 мг/ кошку п/о каждые 12 часов. Обычно вначале – 2,5 мг/ кошку, затем повышают до 5 мг/ кошку каждые 12 часов
Глицерин	Непатентованные формы	Раствор для п/о применения	1–2 мл/кг п/о каждые 8 часов
Глюкозамин хондроитина сульфат	Козеквин и др. названия	Капсулы с одинарной (ОД) и с двойной дозой (ДД) Кошки: 1 капсула ОД в день	Собаки: 1–2 капсулы ОД в день (для крупных собак 2–4 капсулы ДД в день).
ГОЛИТЕЛИ (GoLYTELY)	См. Раствор полиэтиленгликоля		
Гонадорелин (GnRH, LHRH)	Фактрел	50 мкг/мл для инъекций	Собаки 50–100 мкг/ собаку в день в/м каждые 24–48 часов Кошки: 25 мкг/кг в/м однократно
Гонадотропин хорионический (ХГТ)	Проваси, Прегнил, непатентованные, A.P.L.	5 000, 10 000 и 20 000 ЕД для инъекций	Собаки: 22 ЕД/кг в/м каждые 24–48 часов или 44 ЕД однократно Кошки: 250 ЕД на кошку в/м однократно
Гонадотропин-рилизин- говый гормон	См. Гонадорелин		
Гормон роста (hGH, соматрен, соматропин)	Протропин, Гуматроп, Нутропин	по 5 и 10 мг во флаконах	0,1 ЕД/кг п/к, в/м 3 раза в неделю в течение 4–6 недель (обычная доза в педиатрии составляет 0,18–0,3 мг/кг в неделю)
Гормон щитовидной железы	См. Левотироксин натрия (Т ₄), Лiotиرونин		
Гранизетрон	Китрил	1 мг/мл для инъекций, таблетки по 1 мг	0,01 мг/кг (10 мкг/кг) в/в
Гризеофульвин (мелкодисперсный)	Фульвицин U/F	Таблетки по 125, 250 и 500 мг, суспензия 25 мг/мл и сироп 125 мг/мл для п/о применения	50 мг/кг п/о каждые 24 часа (максимальная доза 110–132 мг/кг в день, разделяя на несколько приемов)
Гризеофульвин (высокодисперсный)	Фульвицин P/G, ГризПЕГ	Таблетки по 100, 125, 165, 250 и 330 мг	30 мг/кг в день п/о, разделяя на несколько приемов
Дакарбазин	DTIC	200 мг во флаконах для инъекций	200 мг/м ² в/в 5 дней каждые 3 недели или 800–1000 мг/м ² в/в 1 раз в 3 недели
Даназол	Данокрин	Капсулы по 50, 100 и 200 мг	5–10 мг/кг п/о каждые 12 часов
Дантролен	Дантриум	Капсулы по 100 мг, раствор для инъекций 0,33 мг/мл	Для предотвращения злокачественной гипертермии – 2–3 мг/кг в/в Собаки: 1–5 мг/кг п/о каждые 8 часов Кошки: 0,5–2 мг/кг п/о каждые 12 часов.
Дапзон	Непатентованные	Таблетки по 25 и 100 мг	1,1 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Дарбазин (прохлорперазин + изопропамид)	Дарбазин	Капсулы № 1, 2 и 3	Собаки и кошки: 0,14–0,2 мг/кг п/к каждые 12 часов. Собаки весом 2–7 кг – 1 капсулу № 1 п/о каждые 12 часов, собаки весом 7–14 кг – 1 капсулу № 2 п/о каждые 12 часов, собаки весом более 14 кг – 1 капсулу № 3 п/о каждые 12 часов
Дезоксикортикостерона пивалат	Перкортен-V, DOCP или DOCA пивалат	Для инъекций	1,5–2,2 мг/кг в/м 1 раз в 25 дней
Дексаметазон (раствор дексаметазона или дексаметазона натрия фосфат)	Раствор Азиума в полиэтилен- гликоле. Формы с натрия фосфатом: Дексаджект SP, Дексавет и Дексазон. Таблетки: Декадрон и непатентованные	Раствор Азиума – 2 мг/мл. Формы с натрия фосфатом в таблетках по 3,33 мг/мл, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4 и 6 мг	Противовоспалительное действие – 0,07–0,15 мг/кг в/в, в/м, п/о каждые 12–24 часа. При шоке и травме позвоночника – 2,2–4,4 мг/кг в/в (формы с натрия фосфатом). Тест подавления дексаметазоном: собаки – 0,01 мг/кг в/в, кошки – 0,1 мг/кг в/в. Пробы крови берут сразу после введения, а также через 4 и 8 часов
Декстран	Декстран 70, Гентран-70	Растворы для инъекций по 250, 500 и 1000 мл	10–20 мл/кг в/в до эффекта
Декстроза, 5%-ный раствор	D5W	Инфузионный раствор для в/в введения	40–50 мл/кг в/в каждые 24 часа
Декстрометорфан	Бенилин и др.	Выпускают в форме сиропа, капсул и таблеток; много OTC	0,5–2 мг/кг п/о каждые 6–8 часов
Депренил (L-депренил)	См. Селегилин (Аниприл)		
Десмопрессина ацетат	DDAVP	Раствор для инъекций 100 мкг/мл, назальный раствор десмопрессина ацетата (0,01%, спрей с дозатором), таблетки по 0,1 и 0,2 мг	Несахарный диабет – 2–4 капли (2 мкг) интраназально или в с/к мешок. П/о дозы для животных не установлены, после экстраполяции медицинской дозы они составляют 0,05 мг на животное каждые 12 часов п/о, при необходимости можно увеличить до 0,1–0,2 мг на животное.

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Детомидин	Дормоседан	Раствор для инъекций 10 мг/мл	При болезни фон Виллебранда – 1 мг/кг (0,01 мл/кг) п/к, в/в, развести в 20 мл солевого раствора, вводить в течение 10 минут. Для домашних животных дозы не установлены
Дефероксамин	Десферал	Во флаконах для инъекций по 500 мг	10 мг/кг в/в, в/м каждые 2 часа 2 раза, затем 10 мг/кг каждые 8 часов в течение 24 часов
Диазепам	Валиум и непатентованные	Таблетки по 2 и 5 мг, раствор для инъекций 5 мг/мл	Премедикация: 0,5 мг/кг в/в. При эпилептическом статусе – 0,5 мг/кг в/в, 1,0 мг/кг ректально, при необходимости повторить. Стимулятор аппетита (кошки) – 0,2 мг/кг в/в
Дивалпрокс натрия	См. Вальпроевая кислота		
Дигидротахистерол (витамин D)	Гитакерол, DHT	Таблетки по 0,125 мг, раствор для п/о применения 0,5 мг/мл	0,01 мг/кг в день п/о, в острых случаях: вначале 0,02 мг/кг, 0,01–0,02 мг/кг п/о каждые 24–48 часов
Дигитоксин	Кристидигин	Таблетки по 0,05 и 0,1 мг	0,02–0,03 мг/кг п/о каждые 8 часов
Дигоксин	Ланоксин, Кардоксин	Таблетки по 0,0625, 0,125 и 0,25 мг, эликсиры 0,05 и 0,15 мг/мл	Собаки <20 кг – 0,01 мг/кг каждые 12 часов, собаки >20 кг – 0,22 мг/м ² п/о каждые 12 ч (вычесть 10%, приходящиеся на эликсир). Собаки (быстрая дигитализация): 0,0055– 0,011 мг/кг в/в каждый час до достижения эффекта. Кошки: 0,08–0,1 мг/кг п/о (примерно по 1/4 таблетки 0,125 мг/кошку)
Дизопирамид	Норпас (Ритмодан в Канаде)	Капсулы по 100 и 150 мг (в Канаде выпускают только раствор для инъекций 10 мг/мл)	6–15 мг/кг п/о каждые 8 часов
Дизофенол	DNP	Не выпускают	10 мг/кг (0,22 мл/кг) п/к однократно
Диклосациллин	Динапен	Капсулы по 125, 250 и 500 мг, суспензия для п/о применения 12,5 мг/мл	25 мг/кг в/м каждые 6 часов. П/о препарат не абсорбируется
Дилтиазем	Кардизем, Дилакор	Таблетки по 30, 60, 90 и 120 мг, раствор для инъекций 50 мг/мл	Собаки: 0,5–1,5 мг/кг п/о каждые 8 часов, 0,25 мг/кг в течение 2 минут в/в (при необходимости повторить). Кошки: 1,75–2,4 мг/кг п/о каждые 8 часов. Для Дилакор XR или Кардизем CD доза составляет 10 мг/кг п/о 1 раз в день
Дименгидринат	Драмамин (Гравол в Канаде)	Таблетки по 50 мг, раствор для инъекций 50 мг/мл	Собаки: 4–8 мг/кг п/о, в/м, в/в каждые 8 ч Кошки: 12,5 мг/кошку в/в, в/м, п/о каждые 8 часов
Димеркапрол (BAL)	BAL в масле	Раствор для инъекций	4 мг/кг в/м каждые 4 часа
Динопроста трометамин	См. Простагландин F _{2α}	Раствор для инъекций 5 мг/мл	
Диоксила кальция сульфосукцинат	См. Докусат кальция		
Диоксила натрия сульфосукцинат	См. Докусат натрия		
Дипиридамо	Персантин	Таблетки по 25, 50 и 75 мг, раствор для инъекций 5 мг/мл	4–10 мг/кг п/о каждые 24 часа
Дипирон		Не выпускают	
Дитиазанина иодид	Дизан	Таблетки по 10, 50, 100 и 200 мг	Дирофиляриоз: 6,6–11 мг/кг п/о каждые 24 часа 7–10 дней. При других паразитозах: 22 мг/кг п/о
Дифенгидрамин	Бенадрил	ОТС препараты: эликсир 2,5 мг/мл, капсулы и таблетки по 25 и 50 мг, раствора для инъекций 50 мг/мл	2–4 мг/кг п/о каждые 6–8 часов или 1 мг/кг в/м, в/в (собакам назначают 25–50 мг на собаку в/в, в/м, п/о каждые 8 часов)
Дифенилгидантоин	См. Фенитоин		
Дифеноксилат	Ломотил	2,5 мг	Собаки: 0,1–0,2 мг/кг п/о каждые 8–12 часов Кошки: 0,05–0,1 мг/кг п/о каждые 12 часов
Дифлоксацин	Дикурал	Таблетки по 11,4, 45,4 и 136 мг	5–10 мг/кг в день п/о
Дифосфоната двунарие- вая соль этидроната	См. Этидроната двунариевая соль		
Дихлорвос	Таск	Таблетки по 10 и 25 мг	Собаки: 26,4–33 мг/кг п/о. Кошки: 11 мг/кг п/о
Дихлорофен	Вермиплекс (см. Толуен)		
Дихлорфенамид	Даранид	Таблетки по 50 мг	3–5 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Диэтилкарбамазин (DEC)	Карицид, Филарибитс	Жевательные таблетки по 50, 60, 180, 200 и 400 мг	Профилактика дирофиляриоза – 6,6 мг/кг п/о каждые 24 часа

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Диэтилстилбэстрол (DES)	DES и непатентованные (в США больше не производится)	Таблетки по 1 и 5 мг, раствор для инъекций 50 мг/мл	Собаки: 0,1–1,0 мг/собаку п/о каждые 24 ч Кошки: 0,05–0,1 мг/кошку п/о каждые 24 ч
Добутамин	Добутрекс	250 мг/20 мл (12,5 мг/мл) во флаконах для инъекций	Собаки: 5–20 мкг/кг/мин в/в капельно Кошки: 0,5–2 мкг/кг/мин в/в капельно
Доксапрам	Допрам (в США больше не производится)	Раствор для инъекций 20 мг/мл	5–10 мг/кг в/в. Новорожденным: 1–5 мг п/к, сублингвально или в пупочную вену
Доксициклин	Вибрамицин и непатентованные формы	Суспензия для п/о применения 10 мг/мл, таблетки по 100 мг, 100 мг во флаконах для инъекций	3–5 мг/кг п/о, в/в каждые 12 часов или 10 мг/кг п/о каждые 24 часа. При риккетсиозе собак: 5 мг/кг каждые 12 ч
Доксорубин	Адриамицин	Раствор для инъекций 2 мг/мл	30 мг/м ² в/в каждый 21 день или при весе >20 кг – 30 мг/м ² , при весе <20 кг – 1 мг/м ² Кошки: 1 мг/кг в/в 1 раз в 3 недели
Докузат кальция	Сурфак, Доксидан	Таблетки по 60 мг (и много др.)	Собаки: 50–100 мг/собаку п/о каждые 12–24 часа. Кошки: 50 мг на кошку п/о каждые 12–24 часа
Докузат натрия	Колас, Доксан, Досс и др. торговые названия	Капсулы по 50 и 100 мг, раствор 10 мг/мл	Собаки: 50–200 мг на собаку п/о каждые 8–12 часа. Кошки: 50 мг на кошку п/о каждые 12–24 часа
Домперидон	Мотилиум	В США не выпускают	2–5 мг на животное п/о
Допамин	Интропин	40, 80 и 160 мг/мл капельно	Собаки, кошки: 2–10 мкг/кг/мин в/в
Железа сульфат	Много ОТС названий	Много форм	Собаки: 100–300 мг/собаку п/о каждые 24 ч Кошки: 50–100 мг/кошку п/о каждые 24 ч
Железо	См. Железа сульфат	–	–
Зидовудин (AZT)	Ретровир	Сироп 10 мг/мл, 10 мг/мл для инъекций	Кошки: 15 мг/кг п/о каждые 12 часов до 20 мг/кг каждые 8 часов (также можно использовать дозы до 30 мг/кг в день)
Золазепам	см. Тилетамин-золазепам	–	–
Золота натрия тиомалат	Миокризин	Для инъекций	1–5 мг в/м в первую неделю, 2–10 мг во вторую неделю, затем поддерживающее лечение 1 мг/кг в неделю в/м
Ибупрофен	Мортин, Адвил, Нуприн	Таблетки по 200, 400, 600 и 800 мг	Безопасные дозы не установлены
Ивермектин	Хартгвард, Ивомек, Эквалан раствор	1%-ный (10 мг/мл) раствор для инъекций, суспензия 10 мг/мл и паста 18,7 мг/мл для п/о применения, таблетки по 68, 136 и 272 мкг	Профилактика дирофиляриоза: собаки – 6 мкг/кг п/о каждые 30 дней, кошки – 24 мкг/кг п/о каждые 30 дней. Микрофиляриид: 50 мкг/кг п/о через 2 недели после лечения против имаго. Эктопаразиты (собаки и кошки): 200–300 мкг/кг в/м, п/к, п/о. Эндпаразиты (собаки и кошки): 200–400 мкг/кг п/к, п/о 1 раз в неделю. При демодекозе: 600 мкг/кг в день п/о в течение 60–120 дней
Изопротеренол	Изупрел	0,2 мг/мл для инъекций в ампулах	10 мкг/кг в/м, п/к каждые 6 часов или развести 1 мг в 500 мл 5%-ного раствора декстрозы или раствора Рингера и вводить в/в капельно со скоростью 0,5–1 мл/мин (1–2 мкг/мин) или до достижения эффекта
Изосорбида динитрат	Изордил, Изорбид, Сорбитрат	Таблетки по 2,5, 5, 10, 20, 30 и 40 мг, капсулы по 40 мг	2,5–5 мг/животное п/о каждые 12 часов (или 0,22–1,1 мг/кг п/о каждые 12 часов)
Изосорбида мононитрат	Монокет	Таблетки по 10 и 20 мг	5 мг/собаку п/о двукратно за день с интервалом в 7 часов
Изотретиноин	Аккутан	Капсулы по 10, 20 и 40 мг	1–3 мг/кг в день (максимальная рекомендуемая доза 3–4 мг/кг в день п/о)
Изофлуран	АЕран	Во флаконах по 100 мл	Вводный наркоз: 5% Поддержание наркоза: 1,5–2,5%
Имипенем	Примаксин	250 и 500 мг во флаконах для инъекций	3–10 мг/кг в/в, в/м каждые 6–8 часов
Имипрамин	Тофранил	Таблетки по 10, 25 и 50 мг	2–4 мг/кг п/о каждые 12–24 часа
Индометацин	Индоцин	–	Безопасные дозы не установлены
Инсулин, NPH изофан	–	100 ЕД/мл для инъекций	Собаки с массой <15 кг – 1 ЕД/кг п/к каждые 24 часа (до достижения эффекта). Собаки с массой > 25 кг – 0,5 ЕД/кг п/к каждые 24 часа (до достижения эффекта). Кошкам не рекомендуется

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Инсулин, регуляр кристаллический		100 ЕД/мл для инъекций	При кетоацидозе: животным с массой < 3 кг – вначале 1 ЕД/животное, затем 1 ЕД/животное каждый час. Животным с массой 3–10 кг – вначале 2 ЕД/животное, затем 1 ЕД/животное каждый час. Животным с массой > 10 кг вначале 0,25 ЕД/кг, затем 0,1 ЕД/кг в/м каждый час
Интерферон (интерферон альфа, HuIFN-альфа)	Роферон	Во флаконы по 3 млн ЕД	Кошки: 15–30 ЕД/кошку в/м или п/к 1 раз в день 7 дней, повторить через неделю
Интраконазол	Споракс	Капсулы по 100 мг	Собаки: 2,5 мг/кг п/о каждые 12 часов или 5 мг/кг п/о каждые 24 часа Кошки: 1,5–3,0 мг/кг п/о до 5 мг/кг п/о каждые 24 часа
Иодид	см. Калия иодид		
Ипекак (сироп)	Ипекак	30 мл раствор для п/о применения во флаконах	Собаки: 3–6 мл/собаку п/о Кошки: 2–6 мл/кошку п/о
Йохимбин	Йобин	2 мг/мл для инъекций	0,11 мг/кг в/в или 0,25–0,5 мг/кг п/к, в/м
Калия бромид	Не выпускают в готовом виде	Обычно готовят в виде раствора для п/о применения	Собаки и кошки: 30–40 мг/кг п/о каждые 24 часа. Если назначают без фенотарбита, могут понадобиться более высокие дозы – 40–50 мг/кг. При увеличении дозы нужен мониторинг концентрации препарата в плазме крови. Ударную дозу 400 мг/кг делят на несколько приемов и дают за 3 дня
Калия глюконат	Каон, Тумил-К, непатентованные	Таблетки по 2 мЭкв, таблетки по 500 мг, эликсир Каон 20 мг/15 мл	Собаки: 0,5 мЭкв/кг п/о каждые 12–24 часа Кошки: 2–8 мЭкв/кг п/о, разделив на два приема в день
Калия йодид			30–100 мг/кошку в день (можно давать полностью или делить на несколько приемов), курс 10–14 дней
Калия хлорид	Непатентованные	Различная концентрация растворов для инъекций (обычно 2 мЭкв/мл), раствор и суспензия для п/о применения	0,5 мЭкв калия/кг в день или 10–40 мЭкв калия на 500 мл питьевой воды в зависимости от концентрации калия в сыворотке крови
Калия цитрат	Непатентованные, Уроцит-К	Таблетки по 5 мЭкв, некоторые формы выпускаются в сочетании с калия хлоридом	2,2 мЭкв/100 ккал энергии в день п/о или 40–75 мг/кг п/о каждые 12 часов
Кальцитрол	Рокальтрол, Кальциджекс	Раствор для инъекций (Кальциджекс) 1–2 мкг/мл 1–2 мкг/мл или в капсулах (Рокальтрол) 0,25–0,5 мкг	2,5–3 нг/кг (0,0025–0,003 мкг/кг) п/о каждые 24 часа
Кальция глюконат	Кальцинат и непатентованные	10% (100 мг/мл) раствор для инъекций	0,5–1,5 мг/кг в/в (медленно)
Кальция двунатриевая соль, ЭДТА	См. Эдетат кальция двунатриевая соль		
Кальция карбонат	Много торговых названий – Титралак, Тумс, непатентованные	Много таблеток или суспензий для п/о применения (например, таблетки по 650 мг содержат 260 мг ионов кальция)	5–10 мл раствора для п/о применения п/о каждые 4–6 часов Для связывания фосфатов: 60–100 мг/кг в день п/о, разделив на несколько приемов
Кальция лактат	Непатентованные формы	Таблетки (ОТС)	Собаки: 0,5–2,0 г/собаку в день п/о (разделить на несколько приемов) Кошки: 0,2–0,5 г/кошку в день п/о (разделить на несколько приемов)
Кальция хлорид	Непатентованные	10% (100 мг/мл) раствор	0,1–0,3 мг/кг в/в (медленно)
Кальция цитрат	Цитракал (патентованный)	Таблетки по 950 мг (содержат 200 мг ионов кальция)	Кошки: 10–30 мг/кг п/о каждые 8 часов (с кормом)
Канамицин	Кантрим	200 и 500 мг/мл для инъекций	10 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 6–8 часов
Каопектат (каолин + пектин)	Каопектат	Суспензия для п/о применения 12 унций (340 г)	1–2 мл/кг п/о каждые 2–6 часов
Каптоприл	Капотен	Таблетки по 25 мг	Собаки: 0,5–2 мг/кг п/о каждые 8–12 ч Кошки: 3,12–6,25 мг/кошку п/о каждые 8 ч
Карбенициллин	Геопен, Пиопен	Порошок для инъекций по 1, 2, 5, 10 и 30 г во флаконах	40–50 мг/кг до 100 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 6–8 часов
Карбенициллина инданил натрия	Геоциллин	Таблетки по 500 мг	10 мг/кг п/о каждые 8 часов
Карбимазол	Нео-мерказол	Выпускают в Европе	Кошки: 5 мг на кошку п/о каждые 8 часов (вводная доза), затем 5 мг на кошку каждые 12 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Карбоплатин	Параплатин	Порошок для инъекций по 50 и 150 мг во флаконах	Собаки: 300 мг/м ² в/в каждые 3–4 недели Кошки: 200 мг/м ² в/в каждые 4 недели
Карпрофен	Римадил (Зинекарп в Великобритании)	Таблетки по 25, 75 и 100 мг	Собаки: 2,2 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: дозы не определены
Каскара заграда	Много торговых названий (например, <i>Nature's Remedy</i>)	Таблетки по 100 и 325 мг	Собаки: 1–5 мг/кг п/о Кошки: 1–2 мг/кошку в день
Касторовое масло	Непатентованные формы	Масло для п/о применения (100%)	Собаки: 8–30 мл в день п/о Кошки: 4–10 мл в день п/о
Кетамин	Кеталар, Кетавет, Веталар	100 мг/мл раствор для инъекций	Собаки: 5,5–22 мг/кг в/в, в/м (рекомендуется назначать вместе с седативными препаратами и транквилизаторами). Кошки: 2–25 мг/кг в/в, в/м (рекомендуется назначать вместе с седативными препаратами и транквилизаторами)
Кетоконазол	Низорал	Таблетки по 200 мг, суспензия для п/о применения 100 мг/мл (выпускают только в Канаде)	Собаки: 10–15 мг/кг п/о каждые 8–12 часов (при инфекции <i>Malassezia canis</i> назначают 10 мг/кг п/о каждые 24 часа или 5 мг/кг п/о каждые 12 часов) При гиперандренокортицизме: 15 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: 5–10 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Кетопрофен	Орудис-КТ (медицинский препарат в таблетках, ОТС), Кетопрофен (ветеринарный препарат для инъекций)	Таблетки по 12,5 мг (ОТС), раствор для инъекций 100 мг/мл	Собаки и кошки: 1 мг/кг п/о каждые 24 часа до 5 дней или 2 мг/кг в/в, в/м, п/к однократно
Кеторолака трометамин	Торадол	Таблетки по 10 мг, раствор для инъекций в 10%-ном спирте по 15 и 30 мг/мл	Собаки: 0,5 мг/кг п/о, в/м, в/в каждые 12 часов, но не более 2 доз
Клавамокс	См. комплексный препарат Ампициллин–клавулановая кислота		
Клавулановая кислота	См. комплексный препарат Ампициллин–клавулановая кислота		
Клемастин	Тавист, Контакт 12-ч аллергия и непатентованные формы	Таблетки по 1,34 мг (ОТС), таблетки по 2,64 мг (Rx), сироп 0,134 мг/мл	Собаки: 0,05–0,1 мг/кг п/о каждые 12 часов
Клиндамицин	Антироб, Клеоцин	Раствор для п/о применения 25 мг/мл, капсулы по 25, 75 и 150 мг, раствор для инъекций 150 мг/мл (Клеоцин)	Собаки: 11 мг/кг п/о каждые 12 часов или 22 мг/кг п/о каждые 24 часа. Кошки: 5,5 мг/кг каждые 12 ч или 11 мг/кг каждые 24 ч (при стафилококкозе) п/о; 11 мг/кг каждые 12 ч или 22 мг/кг каждые 24 ч (при анаэробной инфекции); при токсоплазмозе 12,5 мг/кг п/о каждые 12 ч, курс 4 недели
Клоксациллин	Клоксапен, Орбенин, Тегопен	Капсулы по 250 и 500 мг, раствор для п/о применения 25 мг/мл	20–40 мг/кг п/о каждые 8 часов
Кломипрамин	Анафранил (медицинский препарат), Кломикалм (ветеринарный препарат)	Таблетки по 10, 25 и 50 мг (для гуманной медицины), таблетки по 5, 20 и 80 мг (для ветеринарной медицины)	Собаки: 1,2 мг/кг п/о каждые 12 часов, максимально 3 мг/кг п/о каждые 12 часов. Кошки: 1–5 мг на кошку п/о каждые 12–24 часа.
Клоназепам	Клонопин	Таблетки по 0,5, 1 и 2 мг	0,5 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Клоразепат	Транксен	Таблетки по 3,75; 7,5; 11,25; 15 и 22,5 мг	2 мг/кг п/о каждые 12 часов
Клофазимин	Лампрен	Капсулы по 50 и 100 мг	Кошки: 1 мг/кг п/о до максимальной дозы 4 мг/кг в день
Кодеин	Непатентованные формы	Таблетки по 15, 30 и 60 мг, сироп 5 мг/мл, раствор для п/о применения 3 мг/мл	Анальгезия – 0,5–1 мг/кг п/о каждые 4–6 часов. Противокашлевое действие – 0,1–0,3 мг/кг п/о каждые 4–6 часов
Козеквин	См. Глюкозамин хондроитина сульфат		
Козинтропин	Кортрозин	Флаконы по 250 мкг (может храниться в замороженном виде до 6 месяцев)	Для проведения теста: взять пробу крови до введения гормона, затем ввести 5 мкг/кг в/в собакам и 0,125 мг в/в кошкам, затем снова взять кровь через 1 час
Колоние-стимулирующий фактор	Амген		2,5 мкг/кг п/к каждые 12 часов
Колхицин	Непатентованные формы	Таблетки по 500 и 600 мкг, раствор для инъекций 500 мкг/мл в ампулах	0,01–0,3 мг/кг п/о каждые 24 часа
Кортикотропин (АКТГ)	Актар	Гель 80 ЕД/мл	Для проведения теста: взять пробу крови до введения АКТГ, затем в/м ввести 2,2 ЕД/кг, затем пробу крови у собак взять через 2 часа, у кошек через 1–2 часа
Ксилазин	Ромпун, непатентованные	20 и 100 мг/мл для инъекций	Собаки: 1,1 мг/кг в/в, 2,2 мг/кг в/м Кошки: 1,1 мг/кг в/м (для стимуляции рвоты) – 0,4–0,5 мг/кг в/в)

Названия препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Лактатный раствор Рингера	непатентованные	250, 500 и 1000 мл во флаконах	Поддерживающее лечение: 40–50 мл/кг в день в/в. Терапия шока (собаки): 90 мл/кг в/в, (кошки) 60–70 мл/кг в/в
Лактулоза	Хронулак, непатентованные формы	10 г/15 мл	Констипация: 1 мл/4,5 кг п/о каждые 8 ч (до эффекта). Гепатоэнцефалопатия: собаки – 0,5 мг/кг п/о каждые 8 часов, кошки – 2,5–5 мл/кошку п/о каждые 8 часов
Левамизол	Левазол, Тамизол, Эргамизол	Болюсы по 0,184 г, в пакетах 11,7 г/13 г, таблетки по 50 мг (Эргамизол)	Собаки (против кривоголовок): 5–8 мг/кг п/о однократно (до 10 мг/кг п/о в течение 2 дней). Микрофилярицид: 10 мг/кг п/о каждые 24 часа 6 дней Иммуностимулятор: 0,5–2 мг/кг п/о 3 раза в неделю Кошки: 4,4 мг/кг однократно п/о (при гельминтах в легких: 20–40 мг/кг п/о каждые 48 часов, курс 5 раз)
Леводопа (L-допа)	Лародопа, L-допа	Таблетки или капсулы по 100, 250 и 500 мг	Гепатоэнцефалопатия: вначале 6,8 мг/кг, затем 1,4 мг/кг каждые 6 часов
Левотироксин натрия (Т ₄)	Солоксин, Тиро-Табс, Синтроид	Таблетки по 0,1–0,8 мг (с увеличением дозы на 0,1 мг)	Собаки: 22 мкг/кг п/о каждые 12 часов (коррекция дозы только с мониторингом) Кошки: 10–20 мкг/кг в день п/о (коррекция дозы только с мониторингом)
Лейковорин	Веллковорин и непатентованные формы	Таблетки по 5, 10, 15 и 25 мг, раствор для инъекций 3 и 5 мг/мл	С одновременным введением метотрексата: 3 мг/м ² в/в, в/м, п/о Как антидот при интоксикации пириметамином: 1 мг/кг п/о каждые 24 ч
Лидокаин	Ксилокаин и непатентованные формы	Растворы для инъекций 5, 10, 15 и 20 мг/мл	Собаки (антиаритмическое действие): 2–4 мг/кг в/в (до максимальной дозы 8 мг/кг в течение 10 минут), в/в введение со скоростью 25–75 мкг/кг/мин, 6 мг/кг в/м каждые 1,5 часа. Кошки (антиаритмическое действие): 0,25–0,75 мг/кг в/в медленно. При эпидуральном введении (собаки и кошки): 4,4 мг/кг 2% раствора
Лизиноприл	Принивил, Зестрил	Таблетки по 2,5, 5, 10, 20 и 40 мг	Собаки: 0,5 мг/кг п/о каждые 24 часа Кошки: дозы не установлены
Линкомицин	Линкоцин	Таблетки по 100, 200 и 500 мг	15–25 мг/кг п/о каждые 12 часов При пиодермии: не более 10 мг/кг каждые 12 часов
Лиотиронин (Т ₃)	Цитомел	Таблетки по 60 мкг	4,4 мкг/кг п/о каждые 8 часов Тест супрессии Т ₃ (кошки): берут пробы крови до введения гормона для определения уровня Т ₄ и Т ₃ , вводят 25 мкг каждые 8 часов (всего 7 доз), затем вновь берут кровь и определяют уровень Т ₄ и Т ₃
Лития карбонат	Литотабс	Капсулы по 150, 300 и 600 мг, таблетки по 300 мг, сироп 300 мг/5 мл	Собаки: 10 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: не рекомендуется
Ломотил	см. Дифеноксилат		
Лоперамид	Имодиум и непатентованные формы	Таблетки по 2 мг, раствор для п/о применения 0,2 мг/мл	Собаки: 0,1 мг/кг п/о каждые 8–12 часов Кошки: 0,08–0,16 мг/кг п/о каждые 12 часов
Лufenурон + милбемицина оксим	Таблетки Сентинел и Флавор Табс	Соотношение милбемицина оксим/лufenурон в таблетках следующее: 2,3/46 мг. В Флавор Табс: 5,75/115, 11,5/230 и 23/460	Назначают 1 таблетку раз в 30 дней Вид таблетки зависит от величины собаки
Лufenурон	Програм	Таблетки по 45, 90, 135, 204, 9 и 409, 8 мг, суспензия в пакетиках по 135 и 270 мг	Собаки: 10 мг/кг п/о каждые 30 дней Кошки: 30 мг/кг п/о каждые 30 дней, 10 мг/кг п/к каждые 6 месяцев
Лютеинизирующий гормон	см. Гонадорелин		
Магния гидроксид	Молоко магнезии	Раствор для п/о применения	Антацидное действие: 5–10 мл/кг п/о каждые 4–6 часов В качестве слабительного средства (собаки): 15–50 мл/кг п/о Кошки: 2–6 мл/кошку п/о каждые 24 часа
Магния сульфат	Соль Эпсона	Кристаллы, много непатентованных препаратов	Собаки: 8–25 г/собаку п/о каждые 24 ч Кошки: 2–5 г/кошку п/о каждые 24 ч
Магния цитрат	Цитрома, Цитро-Незия (Цитро-Маг в Канаде)	Раствор для п/о применения	2–4 мл/кг п/о
Маннитол	Осмитрол	5–25%-ные растворы для инъекций	Диуретическое действие: 1 г/кг 5–25%-ного раствора в/в для поддержания диуреза При глаукоме или отеке ЦНС: 0,25–2 г/кг 15–25% раствора в/в за 30–60 минут (при необходимости повторить через 6 часов)

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Марбофлораксин	Марбоцил, Зениквин	Таблетки по 25, 50, 100 и 200 мг	Собаки: 2,75–5,55 мг/кг п/о каждые 24 часа Кошки: дозы не установлены
Мибендазол	Телминтик	В каждом грамме порошка содержится 40 мг препарата	22 мг/кг (с кормом) каждые 24 часа в течение 3 дней
Мегестрола ацетат	Овабан	Таблетки по 5 мг	Собаки – проэструс: 2 мг/кг п/о каждые 24 часа 8 дней; анэструс: 0,5 мг/кг каждые 24 часа 30 дней; коррекция поведения: 2–4 мг/кг каждые 24 часа 8 дней (снижать дозу до поддерживающей) Кошки – лечение дерматологических нарушений или для прекращения течки: 2,5–5 мг/кошку п/о каждые 24 ч в течение 1 недели, затем снизить дозу до 5 мг 1–2 раза в неделю; подавление эструса: 5 мг/кошку в день 3 дня, затем 2,5–5 мг 1 раз в неделю 10 недель
Медетомидин	Домитор	Раствор для инъекций 1 мг/мл	750 мкг/м ² в/в или 1000 мкг/м ² в/м
Медроксипрогестерона ацетат	Депо-Провера (инъекции), Провера (таблетки)	Суспензия для инъекций 150 и 400 мг/мл, таблетки по 2,5, 5 и 10 мг	1,1–2,2 мг/кг в/м каждые 7 дней. При поведенческих нарушениях: 10–20 мг/кг п/к; при заболеваниях предстательной железы: 3–5 мг/кг п/к, в/м
Меклизин	Антиверт и непатентованные	Таблетки по 12,5, 25 и 50 мг	Собаки: 25 мг п/о каждые 24 часа (при укачивании давать за 1 ч до поездки) Кошки: 12,5 мг п/о каждые 24 часа
Меклофеновая кислота (меклофенат натрия)	Арквел, Мекломен	Капсулы по 50 и 100 мг	Собаки: 1 мг/кг в день п/о до 5 дней
Мексилетин	Мекситил	Капсулы по 150, 200 и 250 мг (применять осторожно)	Собаки: 5–8 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Меларсомин	Иммитид	Раствор для инъекций 25 мг/мл, после разведения препарат сохраняет активность в течение 24 часов	Вводят глубоко внутримышечно. 1–2-й класс собак: 2,5 мг/кг в день 2 дня. 3-й класс собак: 2,5 мг/кг 1 раз, затем через месяц 2 дозы с интервалом 24 часа
Мелфлан	Алкран	Таблетки по 2 мг	1,5 мг/м ² (или 0,1–0,2 мг/кг) п/о каждые 24 часа 7–10 дней (повторять каждые 3 недели)
Меперидин	Демерол	Таблетки по 50 и 100 мг, сироп 10 мг/мл, растворы для инъекций 25, 50, 75 и 100 мг/мл	Собаки: 5–10 мг/кг в/м, в/в каждые 2–3 часа (или по необходимости) Кошки: 3–5 мг/кг в/в, в/м каждые 2–4 часа (или по необходимости)
Мепивакаин	Карбокаин-V	2%-ный (20 мг/мл) раствор для инъекций	Различные дозы для местной инфильтрационной анестезии. Эпидурально: 0,5 мл 2%-ного раствора каждые 30 секунд до подавления рефлексов
Меропенем	Меррем	500 мг во флаконах по 20 мл или 1 г во флаконах по 30 мл для инъекций	20 мг/кг в/в каждые 8 часов При менингите: 40 мг/кг в/в каждые 8 часов
Месаламин	Асакол, Месасал, Пентаса	Таблетки по 400 мг, капсулы по 250 мг	Ветеринарные дозы не установлены. Медицинская доза составляет 400–500 мг каждые 6–8 ч (также см. Сульфасалазин, Олсалазин)
Метазоламид	Нептазан	Таблетки по 25 и 50 мг	2–4 мг/кг (до максимальной дозы 4–6 мг/кг) п/о каждые 8–12 часов
Метамуцил	см. Псиллиум (слабительный препарат, увеличивающий объем каловых масс)		
Метапротеренол	Алупент, Метапрел	Таблетки по 10 и 20 мг, сироп 5 мг/мл, ингвляторы	0,325–0,65 мг/кг п/о каждые 4–6 часов
Метенамина гиппурат	Гипрекс, Урекс	Таблетки по 1 г	Собаки: 500 мг/собаку каждые 12 часов Кошки: 250 мг/кошку п/о каждые 12 часов
Метенамина манделат	Манделамин и непатентованные формы	Таблетки по 1 г, гранулы для приготовления п/о раствора, суспензия для п/о применения 50 и 100 мг/мл	10–20 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Метиленовый синий 0,1%	Непатентованные, также называется «Новый метиленовый синий»	1%-ный раствор (10 мг/мл)	1,5 мг/кг в/в медленно
Метилпреднизолон	Медрол	Таблетки по 1, 2, 4, 8, 18 и 32 мг	0,22–0,44 мг/кг п/о каждые 12–24 часа В 1,25 раза сильнее преднизолона
Метилпреднизолона натрия сукцинат	Солу-Медрол	1, 2, 125 и 500 мг во флаконах для инъекций	Экстренная помощь: 30 мг/кг в/в, через 2–6 часов повторить в дозе 15 мг/кг в/в При заместительной или противовоспалительной терапии: см. Преднизолон

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Метилпреднизолона ацетат	Депо-Медрол	Суспензия для инъекций 20 и 40 мг/кг	Собаки: 1 мг/кг (или 20–40 мг/собаку) в/м каждые 1–3 недели Кошки: 10–20 мг/кошку в/м каждые 1–3 недели
Метилтестостерон	Андроид и непатентованные	Таблетки по 10 и 25 мг	Собаки: 5–25 мг/собаку п/о каждые 24–48 ч Кошки: 2,5–5 мг/кошку п/о каждые 24–48 ч
Метимазол	Тапазол	Таблетки по 5 и 10 мг	Кошки: 2,5 мг/ кошку каждые 12 часов п/о 7–14 дней, затем 5–10 мг/ кошку п/о каждые 12 ч, коррекция дозы с помощью мониторинга T ₄
Метогекситал	Бревитал	0,5, 2,5 и 5 г во флаконах для инъекций	3–6 мг/кг в/в (медленно до достижения эффекта)
Метокарбамол	Робаксин-V	Таблетки по 500 и 750 мг, раствор для инъекций 100 мг/мл	44 мг/кг п/о каждые 8 часов в первый день, затем 22–44 мг/кг п/о каждые 8 часов
Метоклопрамид	Реглан, Клопра и др.	Таблетки по 5 и 10 мг, суспензия для п/о применения 1 мг/мл, раствор для инъекций 5 мг/мл	0,2–0,5 мг/кг в/в, в/м, п/о каждые 6–8 часов (или 1–2 мг/кг в день в/в инфузионно со скоростью 0,1–0,2 мг/кг/час)
Метоксамин	Вазоксил	Раствор для инъекций 20 мг/мл	200–250 мкг/кг в/м или 40–80 мкг/кг в/в
Метоксифлуран	Метофан	Флаконы для ингаляции по 4 унции (113 г)	Вводный наркоз: 3%, поддержание наркоза: 0,5–1,5%
Метопролола тартрат	Лопрессор	Таблетки по 50 и 100 мг, раствор для инъекций 1 мг/мл	Собаки: 5–50 мг/собаку (0,5–1 мг/кг) п/о каждые 8 часов Кошки: 2–15 мг/кошку п/о каждые 8 часов
Метотрексат	МТХ, Мексат, Фолекс, Реуматрекс и непатентованные формы	Таблетки по 2,5 мг, растворы для инъекций 2,5 и 25 мг/мл	2,5–5 мг/м ² п/о каждые 48 часов (доза зависит от конкретного протокола) или Собаки: 0,3–0,5 мг/кг в/в 1 раз в неделю, Кошки: 0,8 мг/кг в/в 1 раз в 2–3 недели
Метронидазол	Флагил и непатентованные	Таблетки по 250 и 500 мг, суспензия 50 мг/мл, раствор для инъекций 5 мг/мл	При инфицировании анаэробными бактериями: собаки – 15 мг/кг п/о каждые 12 часов или 12 мг/кг п/о каждые 48 ч; кошки – 10–25 мг/кг п/о каждые 24 часа При инфекции <i>Giardia</i> : собаки – 12–15 мг/кг п/о каждые 12 ч 8 дней; кошки – 17 мг/кг (1/3 таблетки/кошку) каждые 24 часа 8 дней
Миболерон	Чек-дропс	Раствор для п/о применения 55 мкг/мл	Собаки массой 0,45–11,3 кг – 30 мкг; 11,8–22,7 кг – 60 мкг; 23–45,3 кг – 120 мкг; более 45,8 кг – 180 мкг или примерно 2,6–5 мкг/кг в день п/о Кошки: безопасные дозы не установлены
Мидазолам	Версед	Раствор для инъекций 5 мг/мл	0,1–0,25 мг/кг в/в, в/м (или 0,1–0,3 мг/кг/час в/в капельно)
Мизопростол	Цитотек	Таблетки по 0,1 мг (100 мкг), 0,2 мг (200 мкг)	Собаки: 2–5 мкг/кг п/о каждые 6–8 часов Для кошек дозы не установлены
Милбемицина оксим	Интерцептор и Интерцептор Флавор Табс	Таблетки по 23, 11,5, 5,75 и 2,3 мг	Собаки (микрофилярицид): 0,5 мг/кг, демодекоз: 2 мг/кг п/о каждые 24 часа в течение 60–120 дней, профилактика диروفилариоза: 0,5 мг/кг п/о 1 раз в 30 дней
Миноциклин	Миноцин	Таблетки по 50 и 100 мг, суспензия для п/о применения 10 мг/мл	5–12,5 мг/кг п/о каждые 12 часов
Миокризин	см. Золота натрия тиомалат		
Митоксантрон	Новантрон	Раствор для инъекций 2 мг/мл	Собаки: 6 мг/м ² в/в 1 раз в 21 день Кошки: 6,5 мг/м ² в/в 1 раз в 21 день
Митотан (o,p'-DDD)	Лизодрен	Таблетки по 500 мг	Собаки (при гипофиз-зависимом гиперандренокортицизме): 50 мг/кг в день (разделить на несколько приемов) п/о в течение 5–10 дней, затем 50–70 мг/кг в неделю п/о. При опухолях надпочечников: 50–75 мг/кг в день в течение 10 дней, затем 75–100 мг/кг в неделю п/о
Митрамицин	См. Пликамицин (Митрацин)		
Моксидектин	Цидектин	Для инъекций	Собаки (профилактика диروفилариоза): 3 мкг/кг; при эндопаразитах: 25–300 мкг/кг
Молочко магнезии	см. Магния гидроксид		
Морфин	Непатентованные	Раствор для инъекций 1 и 15 мг/мл, таблетки пролонгированного действия по 30 и 60 мг	Собаки: 0,1–1 мг/кг в/в, в/м, п/к (для снятия боли дозу увеличивают насколько необходимо) каждые 4–6 часов, эпидурально – 0,1 мг/кг Кошки: 0,1 мг/кг каждые 3–6 часов в/м, п/к (или сколько необходимо)

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Налоксон	Наркал	Раствор для инъекций 20 или 400 мкг/мл	0,01–0,04 мг/кг в/м, в/в, п/к для отмены действия опиатов
Налтрексон	Трексан	Таблетки по 50 мг	При поведенческих нарушениях: 2,2 мг/кг п/о каждые 12 часов
Нандролон деканоат	Дека-Дураболин	Нандролон деканоат для инъекций 500, 100 и 200 мг/мл	Собаки: 1–1,5 мг/кг в неделю в/м Кошки: 1 мг/кг в неделю в/м
Напроксен	Напросин, Наксен, Алев (напроксен натрия)	Таблетки (ОТС) по 220 мг, суспензия 25 мг/мл, таблетки (Rx) по 250, 375 и 500 мг	Вначале 5 мг, затем 2 мг/кг каждые 48 ч
Натрия бикарбонат (NaHCO ₃)	Непатентованные формы, пищевая сода, Сода Минт	Таблетки по 325, 520 и 650 мг, инъекции различной концентрации (от 4,2% до 8,4%) и 1 мЭкв/мл	При ацидозе: 0,5–1 мЭкв/кг в/в При почечной недостаточности: 10 мг/кг п/о каждые 8–12 часов Подщелачивание мочи: 50 мг/кг п/о каждые 8–12 часов (в 1 ч.л. примерно 2 г)
Натрия йодид 20%	Иодопен, непатентованные	100 мкг йода (118 мкг натрия натрия) на 1 мл раствора для инъекций	20–40 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Натрия тиомалат	см. Золота натрия тиомалат		
Натрия хлорид 0,9%	Непатентованные	Растворы для инфузий 500 и 1000 мл	40–50 мл/кг в день в/в, п/к, и/п
Натрия хлорид 7,5%	Непатентованные	Для инфузий	2–8 мл/кг в/в
Неомицин	Биосол	Болюс 500 мг, раствор для п/о применения 200 мг/мл	10–20 мг/кг п/о каждые 6–12 часов
Неостигмина бромид и неостигмина метилсульфат	Простигмин, Стиглин	Таблетки по 15 мг (неостигмина бромид), раствор для инъекций 0,25 и 0,5 мг/мл (неостигмина метилсульфат)	2 мг/кг в день п/о (разделить на несколько приемов, до достижения эффекта) Инъекции (при миастении): 10 мкг/кг в/м, п/к по необходимости; в качестве антидота при недеполяризующей нейромышечной блокаде: 40 мг/кг в/м, п/к; с диагностической целью при тяжелой псевдопаралитической миастении: 40 мкг/кг в/м или 20 мкг/кг в/в
Низатидин	Аксид	Капсулы по 150 и 300 мг	Собаки: 5 мг/кг п/о каждые 24 часа
Нитроглицериновая мазь	Нитрол, Нитро-Бид, Нитростат	Раствор для инъекций 0,5, 0,8, 1, 5 и 10 мг/мл, 2%-ная мазь, чрескожные пластыри – 0,2 мг/час	Собаки: 4–12 мг (до 15 мг) местно каждые 12 ч Кошки: 2–4 мг местно каждые 12 часов (или 0,5 см мази/кошку)
Нитропруссид	Нитропресс для инъекций	50 мг во флаконах в/в капельно	1–5 до максимальной дозы 10 мкг/кг/мин
Нитрофурантоин	Макродантин, Фуралан, Фуратоин, Фурадантин и непатентованные формы	Макродантин и непатентованные в капсулах по 25, 50 и 100 мг; Фуралан, Фуратоин и непатентованные в таблетках по 50 и 100 мг; Фурадантин п/о суспензия 5 мг/мл	10 мг/кг в день разделить на 4 приема, затем 1 мг/кг п/о на ночь
Нифедипин	Адалат, Прокардия	Капсулы по 10 и 20 мг	Дозы не установлены. В медицине применяют в дозе 10 мг 3 раза в день, затем дозу повышают по 10 мг до достижения эффекта
Норфлоксацин	Нороксин	Таблетки по 400 мг	22 мг/кг п/о каждые 12 часов
Оксазепам	Серакс	Таблетки по 15 мг	Кошки (в качестве стимулятора аппетита): 2,5 мг/кошку п/о
Оксациллин	Простафлин и непатентованные формы	Капсулы по 250 и 500 мг, п/о раствор 50 мг/мл	22–44 мг/кг п/о каждые 8 часов
Оксибутинина хлорид	Дитропан	Таблетки по 5 мг	Собаки: 5 мг/собаку п/о каждые 6–8 часов
Оксиметолон	Анадрол	Таблетки по 50 мг	1–5 мг/кг в день п/о
Оксиморфон	Нуморфан	Раствор для инъекций 1,5 и 1 мг/мл	Собаки, кошки: анальгезия – 0,1–0,2 мг/кг в/в, п/к, в/м (при необходимости), повторять по 0,05–0,1 мг/кг каждые 1–2 часа При премедикации: 0,025–0,05 мг/кг в/м, п/к
Окситетрациклин	Террамицин	Таблетки по 250 мг, раствор для инъекций 100 и 200 мг/мл	7,5–10 мг/кг в/в каждые 12 часов, 20 мг/кг п/о каждые 12 часов
Окситоцин	Питоцин and Сунтоцинон (назальный раствор) и непатентованные формы	Раствор для инъекций 10 и 20 ЕД/мл, назальный раствор 40 ЕД/мл	Собаки: 5–20 ЕД/собаку п/к, в/м (повторять каждые 30 минут при первичной слабости) Кошки: 3–5 ЕД/кошку п/к, в/м (повторять каждые 30 минут)
Окстрифиллин	Холедил-SA	Таблетки по 400 и 600 мг, (п/о раствор и сироп выпускают только в Канаде)	Собаки: 47 мг/кг (эквивалентно 30 мг/кг теофиллина) п/о каждые 12 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Олсалазин	Дипентум	Таблетки по 500 мг	Дозы не установлены (в медицине обычно составляют 500 мг или 5–10 мг/кг п/о 2 раза в день)
Омепразол	Прилосек (Лосек) Гастрогвард (паста для лошадей)	Капсулы по 20 мг	Собаки: 20 мг/собаку п/о 1 раз в день (или 0,7 мг/кг каждые 24 часа) Кошки: не рекомендуется
Ондансетрон	Зофран	Таблетки по 4 и 8 мг, раствор для инъекций 2 мг/мл	0,5–1,0 мг/кг в/в, п/о за 30 минут до введения противоопухолевых препаратов
Орбифлоксацин	Орбакс	Таблетки по 5,7, 22,7 и 68 мг	2,5–7,7 мг/кг 1 раз в день п/о
Орметоприм	см. Примор (орметоприм-сульфадиметоксин)		
Панкрелипаза	Виоказа	16 800 ЕД липазы, 70 000 протеазы и 70 000 амилазы в 0,7 г, также капсулы и таблетки	Смешать 2 ч.л. порошка с кормом из расчета на 20 кг массы тела или 1–3 ч.л. порошка на 0,45 кг корма за 20 минут до кормления
Панкурония бромид	Павулон	Раствор для инъекций 1 и 2 мг/мл	0,1 мг/кг в/в или начинать с 0,01 мг/кг и добавлять по 0,01 мг/кг каждые 30 минут
Пароксетин	Паксил	Таблетки по 10, 20, 30 и 40 мг	Кошки: 1/8–1/4 таблетки по 10 мг 1 раз в день
Пенициллин G бензатин	Бенза-Пен и другие названия	150 000 ЕД/мл в сочетании с 150 000 ЕД/мл прокаина пенициллином G	24 000 ЕД/кг в/м каждые 48 часов
Пенициллин G калия, пенициллин G натрия	Много торговых названий	5 и 20 млн единиц во флаконах	20 000–40 000 ЕД/кг в/в, в/м каждые 6–8 ч
Пенициллин G прокаин	Непатентованные формы	Суспензия 300 000 ЕД/мл	20 000–40 000 ЕД/кг в/м каждые 12–24 часа
Пенициллин V	Пен-Ви	Таблетки по 250 и 500 мг	10 мг/кг п/о каждые 8 часов
Пентазоцин	Талвин-V	Раствор для инъекций 30 мг/мл	Собаки: 1,65–3,3 мг/кг в/м каждые 4 часа Кошки: 2,2–3,3 мг/кг в/в, в/м, п/к
Пентобарбитал	Нембутал и непатентованные формы	50 мг/мл	25–30 мг/кг в/в
Пентоксифиллин	Трентал	Таблетки по 400 мг	Собаки: в дерматологии и при васкулите – 10 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: 1/4 таблетки по 400 мг п/о каждые 8–12 часов
Пепто Висмол	см. Висмута субсалицилат		
Пиперазин	Много торговых названий	Порошок 860 мг, капсулы по 140 мг, растворы для п/о применения 170, 340 и 800 мг/мл	44–66 мг/кг п/о однократно
Пиперациллин	Пипрацил	По 2, 3, 4 и 40 мг во флаконах для инъекций	40 мг/кг в/в или в/м каждые 6 часов
Пирантела памоат	Немекс, Стронгид	Паста 180 мг/мл, суспензия 50 мг/мл	Собаки: 5 мг/кг п/о однократно, повторить через 7–10 дней Кошки: 20 мг/кг п/о однократно
Пиридоистигмина бромид	Местинон, Регонол	Сироп для п/о применения 12 мг/мл, таблетки по 60 мг, для инъекций 5 мг/мл	Противомиастенический эффект: 0,02–0,04 мг/кг в/в каждые 2 часа или 0,5–3 мг/кг п/о каждые 8–12 часов Антидот (недеполяризующий миорелаксант): 0,15–0,3 мг/кг в/м, в/в
Пириметамин	Дараприм	Таблетки по 25 мг	Собаки: 1 мг/кг п/о каждые 24 ч 14–21 день (5 дней при <i>Neosporum caninum</i>) Кошки: 0,5–1 мг/кг п/о каждые 24 часа 14–28 дней
Пироксикам	Фелден и непатентованные формы	Капсулы по 10 мг	Собаки: 0,3 мг/кг п/о каждые 48 часов Кошки: дозы не установлены
Питрессин (ADH)	см. Вазопрессин, Десмопрессина ацетат		
Пликамицин (старое название митрамицин)	Митрацин	2,5 мг для инъекций	Собаки (противоопухолевый эффект): 25–30 мкг/кг в день в/в (медленно инфузионно) 8–10 дней При гиперкальциемии: 25 мкг/кг в день медленно в/в капельно в течение 4 часов
Полисульфатный гликозаминогликан (PSGAG)	Адекван Канин	Для инъекций 100 мг/мл во флаконах по 5 мл (для лошадей 250 мг/мл)	4,4 мг/кг в/м 2 раза в неделю до 4 недель
Празиквантел	Дронцит	Таблетки по 23 и 34 мг, раствор для инъекций 56,8 мг/мл	Собаки (п/о): масса тела <6,8 кг – 7,5 мг/кг однократно, масса тела >6,8 кг – 5 мг/кг однократно. В/м, п/к: масса тела <2,3 кг – 7,5 мг/кг однократно, масса тела 2,7–4,5 кг – 6,3 мг/кг однократно, масса тела >5 кг – 5 мг/кг однократно Кошки (п/о): масса тела <1,8 кг – 6,3 мг/кг однократно, масса тела >1,8 кг – 5 мг/кг

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Празозин	Минипресс	Капсулы по 1, 2 и 5 мг	однократно (при инвазии <i>Paragonimus</i> применяют 25 мг/кг каждые 8 часов в течение 2–3 дней). В/м, п/к: 5 мг/кг 0,5–2 мг/животное (1 мг/15 кг) п/о каждые 8–12 часов
Пралидоксима хлорид (2-РАМ)	2-РАМ, Протопама Хлорид	Для инъекций 50 мг/мл	20 мг/кг каждые 8–12 часов (начальная доза) в/в медленно или в/м
Преднизолон	Делта-Кортеф и много других названий	Таблетки по 5 и 20 мг	Собаки (кошкам часто требуется доза вдвое выше дозы для собак) Противовоспалительный эффект: вначале 0,5–1 мг/кг в/в, в/м, п/о каждые 12–24 ч, затем каждые 48 часов Иммуносупрессивный эффект: вначале 2,2–6,6 мг/кг в день в/в, в/м, п/о, затем снижают до 2–4 мг/кг каждые 48 часов Заместительная терапия: 0,2–0,3 мг/кг в день п/о При шоке, травме позвоночника: см. преднизолона натрия сукцинат
Преднизолона натрия сукцинат	Солу-Делта-Кортеф	Для инъекций во флаконах по 100 и 200 мг (10 и 50 мг/мл)	При шоке: 15–30 мг/кг в/в (повторить через 4–6 часов) При травме ЦНС: 15–30 мг/кг в/в, затем снизить до 1–2 мг/кг каждые 12 часов
Преднизон	Делтазон и непатентованные формы, Метикортен для инъекций	Таблетки по 1, 2,5, 5, 10, 20, 25 и 50 мг, сироп 1 мг/мл (ЛиквидПред в 5-ном растворе спирта), п/о раствор 1 мг/мл (в 5%-ном растворе спирта), суспензия преднизона для инъекций 10 и 40 мг/мл	Те же, как для преднизолона
Препараты золота	См. Ауротиоглюкоза, Золота натрия тиомалат, Ауранофин		
Примидон	Милепсин, Нейросин (Мизолин в Канаде)	Таблетки по 50 и 250 мг	Начальная доза 8–10 мг/кг п/о каждые 8–12 ч затем дозу под контролем повышают до 10–15 мг/кг каждые 8 часов
Примор (орметоприм + сульфадиметоксин)	Примор	Таблетка состоит из орметоприма и сульфадиметоксина	27 мг/кг в первый день, далее по 13,5 мг/кг п/о каждые 24 часа
Прогестерон, репозитол	см. Медроксипрогестерона ацетат		
Прокаинамид	Пронестил, непатентованные формы	Таблетки или капсулы по 250, 375 и 500 мг, раствор для инъекций 100 и 500 мг/мл	Собаки: 10–30 мг/кг п/о каждые 6 часов (до макс. дозы 40 мг/кг), 8–20 мг/кг в/в, в/м, 25–50 мкг/кг/мин в/в капельно Кошки: 3–8 мг/кг в/м, п/о каждые 6–8 часов
Прометазин	Фенерган	Сироп 6,25 и 25 мг/5 мл, таблетки по 12,5, 25 и 50 мг, для инъекций 25 и 50 мг/мл	0,2–0,4 мг/кг в/в, в/м, п/о каждые 6–8 часов (до максимальной дозы 1 мг/кг)
Пропантилина бромид	Про-Бантин	Таблетки по 7,5 и 15 мг	0,25–0,5 мг/кг п/о каждые 8–12 часов
Пропилтиоурацил (PTU)	Непатентованные формы, Пропил-Тиразил	Таблетки по 50 и 100 мг	11 мг/кг п/о каждые 12 часов
Пропиомазин	Транвет, Лагрон	Раствор для инъекций 20 мг/мл	1,1–4,4 мг/кг каждые 12–24 часа
Пропофол	Рапиновет и ПропоФло (ветпрепараты), Диприван (медпрепарат)	1%-ный (10 мг/мл) раствор для инъекций в ампулах 20 мл	6,6 мг/кг в/в медленно в течение 1 минуты В/в капельно с постоянной скоростью 2 мг/кг/час
Пропранолол	Индерал	Таблетки по 10, 20, 40, 60, 80 и 90 мг, раствор для инъекций 1 мг/мл, суспензия для п/о применения 4 и 8 мг/мл	Собаки: 20–60 мкг/кг в/в в течение 5–10 минут; 0,2–1 мг/кг п/о каждые 8 часов (титровать дозу до достижения эффекта) Кошки: 0,4–1,2 мг/кг (2,5–5 мг/кошку) п/о каждые 8 часов
Простагландин F ₂ -альфа (динопрост)	Лутализ	Раствор для инъекций 5 мг/мл	При пиометре (собаки): 0,1–0,2 мг/кг п/к 1 раз в день 5 дней Кошки: 0,1–0,25 мг/кг п/к 1 раз в день 5 дней Аборт (собаки): 0,025–0,05 мг (25–50 мкг)/кг в/м каждые 12 часов; (кошки): 0,5–1 мг/кг в/м, 2 инъекции
Прохлорперазин	Компазин	Таблетки по 5, 10 и 25 мг (прохлорперазина малеат), для инъекций 5 мг/мл (прохлорперазина эдисилат)	0,1–0,5 мг/кг в/м, п/к каждые 6–8 часов
Псевдозфедрин	Судафед и другие названия (в некоторые формы включены другие компоненты)	Таблетки по 30 и 60 мг, капсулы по 120 мг, сироп 6 мг/мл	0,2–0,4 мг/кг (или 15–60 мкг/кг/кг) п/о каждые 8–12 часов
Псиллиум	Метамуцил и др.	Порошок	1 чайная ложка на 100 мл воды, дают в корм при кашле, запорах

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Ранитидин	Зантак	Таблетки по 75, 150 и 300 мг, капсулы по 150 и 300 мг, 25 мг/мл для инъекций	Собаки: 2 мг/кг в/в, п/о каждые 8 часов Кошки: 2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов, 3,5 мг/кг п/о каждые 12 часов
Раствор Рингера	Непатентованные формы	250, 500 и 1000 мл во флаконах для капельного введения	40–50 мл/кг в день в/в, п/к, и/п
Рацеметионин (DL-метионин)	Уроез, Метиоформ и непатентованные. Медпрепараты: Педамет, Урацид и непатентованные формы	Таблетки и порошки по 500 мг добавляют в корм, раствор для п/о применения для детей 75 мг/5 мл, капсулы по 200 мг	Собаки: 150–300 мг/кг в день п/о Кошки: 1–1,5 г/кошку п/о (добавлять в корм каждый день)
Ретиноиды	см. Изотретиноин (Аккутан), Ретинол (Аквасол-А), Этретинат (Тегисон)		
Ретинол	см. Витамин А (Аквасол-А)		
Рибофлавин (Витамин В ₂)	см. Витамин В ₂		
Рифампин	Рифадин	Капсулы по 150 и 300 мг	10–20 мг/кг п/о каждые 24 часа
Салицилат	см. Аспирин, ацетилсалициловая кислота		
Селегилин (депренил)	Аниприл (также известен как депренил, l-депренил) медпрепарат – Элдеприл	Таблетки по 2, 5, 10, 15 и 30 мг	Собаки: начинать с 1 мг/кг п/о каждые 24 часа. При отсутствии ответной реакции в течение 2 месяцев дозу повышают до максимальной 2 мг/кг п/о каждые 24 ч Кошки: дозы не установлены
Сенна	Сенокот	Гранулы или сироп	Кошки (сироп): 5 мл/кошку каждые 24 ч, гранулы – 1/2 чайной ложки/кошку каждые 24 часа с кормом
Септра (сульфаметоксазол + триметоприм)	см. Триметоприм/сульфонамиды		
Соматрем, Соматропин	см. Гормон роста		
Соталол	Беталас	Таблетки по 80, 160 и 240 мг	Собаки: 1–2 мг/кг п/о каждые 12 ч (можно начинать с 40 мг/собаку, а затем если реакция отсутствует, повысить дозу до 80 мг) Кошки: 1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов
Спинолактон	Алдактон	Таблетки по 25, 50 и 100 мг	2–4 мг/кг/день (или 1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов)
Среднецепочные триглицериды	см. МСТ масло		
Станозолол	Винстрол-V	50 мг/мл для инъекций, таблетки по 2 мг	Собаки: 2 мг/собаку (примерно 1–4 мг/собаку) п/о каждые 12 часов, 25–50 мг/собаку в неделю в/м Кошки: 1 мг/кошку п/о каждые 12 часов, 25 мг/кошку в неделю в/м
Сукралфат	Карафат (Сулкрат в Канаде)	Таблетки по 1 г, суспензия для п/о применения 200 мг/мл	Собаки: 0,5–1 г/собаку п/о каждые 8–12 ч Кошки: 0,25 г/кошку п/о каждые 8–12 часов
Сукцимер	Чемет	Капсулы по 100 мг	10 мг/кг п/о каждые 8 часов 5 дней, затем 10 мг/кг п/о каждые 12 часов в течение еще двух недель
Сульфадиазин	Непатентованные формы, сочетание с триметопримом в Трибриссене	Таблетки по 500 мг	100 мг/кг в/в, п/о (ударная доза), затем 50 мг/кг в/в, п/о каждые 12 часов (см. также Триметоприм)
Сульфадиметоксин	Албон, Бактровет и непатентованные	Таблетки по 125, 250 и 500 мг, 400 мг/мл для инъекций, суспензия 50 мг/мл	55 мг/кг п/о (ударная доза), затем 27,5 мг/кг п/о каждые 12 часов (см. также Примор)
Сульфаметазин	Много торговых названий (напр., Сулмет)	Болюсы по 30 г	100 мг/кг п/о (ударная доза), затем 50 мг/кг п/о каждые 12 часов
Сульфаметоксазол	Гантанол	Таблетки по 50 мг	100 мг/кг п/о (ударная доза), затем 50 мг/кг п/о каждые 12 ч (см. также Бактрим, Септра)
Сульфасалазин (сульфапиридин + месаламин)	Азулфидин (Салазопирин в Канаде)	Таблетки по 500 мг	10–30 мг/кг п/о каждые 8–12 часов (см. также Месаламин, Олсалазин)
Сульфизоксазол	Гантризин	Таблетки по 500 мг, сироп 500 мг/5 мл	50 мг/кг п/о каждые 8 часов (при инфекции мочевыводящих путей)
Сульфобромофталейн натрия	Бромсульфалеин (BSP) (выпуск ограничен)		5 мг/кг в/в, взять пробу плазмы или сыворотки крови через 30 минут после инъекции BSP
Суфентанила цитрат	Суфента	50 мкг/мл для инъекций	2 мкг/кг в/в до максимальной дозы 5 мкг/кг
Тамоксифен	Нолвадекс	Таблетки по 10 и 20 мг (тамоксифена цитрат)	Ветеринарные дозировки не установлены. Для людей дозы составляют 10 мг п/о каждые 12 часов
Таурин	Непатентованные формы	Порошок	Собаки: 500 мг п/о каждые 12 часов Кошки: 250 мг/кошку п/о каждые 12 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Телезол	см. Тилетамин-Золазепам		
Тениума клозилат	Канопар	Таблетки по 500 мг	Собаки с массой тела > 4,5 кг: 500 мг п/о 1 раз, повторить через 2–3 недели; с массой тела 2,5–4,5 кг: 250 мг каждые 12 часов 1 день, повторить через 2–3 недели
Теofilлин пролонгированного действия	Тео-Дур, Сло-бид Гирокапс	Таблетки по 100, 200, 300 и 450 мг (Тео-Дур), капсулы по 50–200 мг (Сло-бид)	Собаки: 20 мг/кг п/о каждые 12 ч (Тео-Дур), 30 мг/кг каждые 12 часов (Сло-бид) Кошки: 25 мг/кг п/о каждые 24 часа на ночь Тео-Дур или Сло-бид
Теofilлин	Много торговых названий и непатентованных	Таблетки по 100, 125, 200, 250 и 300 мг, п/о раствор или эликсир 27 мг/5 мл, инъекции в 5%-ном растворе декстрозы	Собаки: 9 мг/кг п/о каждые 6–8 часов Кошки: 4 мг/кг п/о каждые 8–12 часов (см. также Аминофиллин)
Тербуталин	Бретин, Бриканил	Таблетки по 2,5 и 5 мг, 1 мг/мл для инъекций (эквивалентно 0,82 мг/мл)	Собаки: 1,25–5 мг/собаку п/о каждые 8 часов Кошки: 0,1–0,2 мг кг п/о каждые 12 часов (или 0,625 мг/кошку, 1/4 таблетки по 2,5 мг)
Терфенадин	Больше не выпускают (Селдан)		
Тестостерона пропионат, эфир	Тестекс (Малоген в Канаде)	100 мг/мл для инъекций	0,5–1 мг/кг 2–3 раза в неделю в/м
Тестостерона ципионат, эфир	Андро-Цип, Андронат, Депо-Тестостерон и другие формы	100 и 200 мг/мл для инъекций	1–2 мг/кг в/м каждые 2–4 недели (см. также Метилтестостерон)
Тетрациклин	Панмицин	Капсулы по 250 и 500 мг, суспензия 100 мг/мл	15–20 мг/кг п/о каждые 8 часов или 4,4–11 мг/кг в/в, в/м каждые 8 часов
Тиабендазол	Омнизол, Эквизол	2–4 г на унцию (30 мл) суспензии или жидкости	Собаки: 50 мг/кг каждые 24 часа 3 дня, повторить через 1 месяц, при паразитозе респираторного тракта: 30–70 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки (стронгилоидоз): 125 мг/кг каждые 24 часа 3 дня
Тиамилал натрия	Больше не выпускают. Заменен на Тиопентал		
Тиамин (витамин B ₁)	Бевон и др.	Эликсир 250 мкг/5 мл, таблетки различной величины от 5 мг до 500 мг, 100 и 500 мг/мл для инъекций	Собаки: 10–100 мг/собаку в день п/о Кошки: 2–3 мг/кошку в день п/о (максимально 50 мг/кошку в день)
Тиацетарсамид натрия	Капарсолат	10 мг/мл	Собаки: 2,2 мг/кг в/в 2 раза в день 2 дня Кошки: не рекомендуется
Тикарциллин + клавуланат	Тиментин	3 г во флаконах для инъекций	Дозировка такая же, как у тикарциллина
Тикарциллин	Тикар, Тициллин	6 г/50 мл; 1,3, 6, 20 и 30 г во флаконах	33–50 мг/кг в/в, в/м каждые 4–6 часов
Тилетамин + золазепам	Телазол, Золетил	по 50 мг каждого компонента в 1 мл	5–7 мг/кг в/м
Тилозин	Тилоцин, Тилан, Тилозина тартрат	Выпускают в виде растворимого порошка по 2,2 г тилозина на чайную ложку (в Канаде выпускают таблетки для собак)	Собаки и кошки: 7–15 мг/кг п/о каждые 12–24 часа Собаки (при колите): 11 мг/кг каждые 8 часов с кормом
Тиогванин (6-TG)	Непатентованные формы	Таблетки по 40 мг	40 мг/м ² п/о каждые 24 часа
Тиомалат натрия	см. Золота тиомалат натрия		
Тиопентал натрия	Пентотал	Флаконы различной величины от 250 мг до 10 г (смешивают в нужной концентрации)	Собаки: 10–25 мг/кг в/в (до достижения эффекта) Кошки: 5–10 мг/кг в/в (до достижения эффекта)
Тиотепа	Непатентованные формы	15 мг для инъекций (обычно раствор 10 мг/мл)	0,2–0,5 мг/м ² 1 раз в неделю или каждый день 5–10 дней в/м, в полость или в массу опухоли
Тиротропин, тиреостимулирующий гормон (ТСГ)	Титропар	10 ЕД во флаконах	Собаки: взять пробу крови, затем ввести 0,1 мг/кг в/в (максимально 5 ЕД), затем через 6 часов повторно взять кровь Кошки: взять пробу крови, затем ввести 2,5 мг/кошку, затем через 8–12 часов повторно взять кровь
Тобрамицин	Небцин	40 мг/мл для инъекций	2–4 мг/кг в/м, в/в, п/к каждые 8 часов
Токаинид	Тонокард	Таблетки по 400 и 600 мг	Собаки: 15–20 мг/кг п/о каждые 8 часов Кошки: дозы не установлены
Толуен	Вермиплекс		267 мг/кг п/о (толуена), повторить через 2–4 недели
Трандолаприл	Мавик	Таблетки по 1, 2 и 4 мг	Для собак дозы не установлены. Для людей начальная доза составляет 1 мг в день, затем дозу повышают до 2–4 мг в день

Название препарата	Синонимы	Формы выпуска	Дозировка
Триамтерен	Дирениум	Капсулы по 50 и 100 мг	1–2 мг/кг п/о каждые 12 часов
Триамтинолон	Веталог, Тримтабс, Аристокорт и непатентованные формы	Ветеринарный препарат (Веталог) в таблетках по 0,5 и 1,5 мг. Медицинский препарат в таблетках по 1, 2, 4, 8 и 16 мг, 10 мг/мл для инъекций	Противовоспалительный эффект: 0,5–1 мг/кг п/о каждые 12–24 часа, затем дозу снижают до 0,5–1 мг/кг п/о каждые 48 часов (однако производители рекомендуют дозы по 0,11–0,22 мг/кг в день)
Триамцинолона ацетонид	Веталог	Суспензия для инъекций 2 или 6 мг/мл, таблетки по 0,5 и 1,5 мг	0,1–0,2 мг/кг в/м, п/к повторить через 7–10 дней. Внутрь области поражения: 1,2–1,8 мг или 1 мг на каждый см диаметра опухоли каждые 2 недели
Трибриссен	см. Триметоприм-сульфадиметоксин		
Триентина гидрохлорид	Сиприн	Капсулы по 250 мг	10–15 мг/кг п/о каждые 12 часов
Три-йодтиронин	см. Лиотиронин		
Тримепразина тартрат	Темарил (Панектил в Канаде)	Сироп 2,5 мг/5 мл, таблетки по 2,5 мг	0,5 мг/кг п/о каждые 12 часов
Триметобензамид	Тиган и др.	100 мг/мл для инъекций, капсулы по 100 и 250 мг	Собаки: 3 мг/кг в/м, п/о каждые 8 часов Кошки: не рекомендуется
Триметоприм + сульфонамиды (сульфадiazин или сульфаметоксазол)	Трибриссен и др.	Таблетки по 30, 120, 240, 480 и 960 мг	15 мг/кг п/о каждые 12 часов или 30 мг/кг п/о каждые 12–24 часа (при токсоплазмозе: 30 мг/кг п/о каждые 12 часов)
Трипеленнамин	Пеламин, PBZ	Таблетки по 25 и 50 мг, 20 мг/мл для инъекций	1 мг/кг п/о каждые 12 часов
Трифторперазин	Стелазин	П/о раствор 10 мг/мл, таблетки по 1, 2, 5 и 10 мг, 2 мг/мл для инъекций	0,03 мг/кг в/м каждые 12 часов
Трифлупромазин	Весприн	10 и 20 мг/мл для инъекций	0,1–0,3 мг/кг в/м, п/о каждые 8–12 часов
ТСГ (тиреостимулирующий гормон)	см. Тиротропин		
Урофоллитропин (ФСГ)	Метродин	75 ЕД во флаконах для инъекций	Дозы не установлены
Урсодиол (урсодеоксихолат)	Актигалл	Капсулы по 300 мг	10–15 мг/кг п/о каждые 24 часа
Фамотидин	Пепсид	Таблетки по 10 мг, инъекционный раствор 10 мг/мл	0,5 мг/кг в/м, п/к, п/о каждые 12–24 часа
Фелбамат	Фелбатол	Таблетки по 400 и 600 мг, ароматизированная суспензия для п/о применения 120 мг/мл	Собаки: начинать с 15 мг/кг п/о каждые 8 ч, затем постепенно увеличить до максимальной дозы 65 мг/кг каждые 8 ч
Фенбендазол	Панакур, Сейф-Гвард	22,2%-ные гранулы Панакур (222 мг/г), раствор 100 мг/мл	50 мг/кг в день п/о 3 дня
Фенилбутазон	Бутазолидин и непатентованные формы	Таблетки по 100, 200, 400 мг и 1 г, раствор для инъекций 200 мг/мл	Собаки: 15–22 мг/кг п/о, в/в каждые 8–12 часов (44 мг/кг в день) (максимально 800 мг/собаку) Кошки: 6–8 мг/кг в/в, п/о каждые 12 часов
Фенилефрин	Нео-Синефрин	Раствор для инъекций 10 мг/мл, 1%-ный назальный раствор	0,01 мг/кг в/в каждые 15 минут 0,1 мг/кг в/м, п/к каждые 15 минут
Фенилпропаноламин	Дексатрим, Пропагест и другие названия	Таблетки по 15, 25, 30 и 50 мг	1,5–2 мг/кг п/о каждые 12 часов
Фенитоин	Дилантин	Суспензия для п/о применения 30 и 125 мг/мл, капсулы по 30 и 100 мг, раствор для инъекций 50 мг/мл	При эпилепсии у собак: 20–35 мг/кг каждые 8 часов При аритмии: 30 мг/кг п/о каждые 8 часов или 10 мг/кг в/в в течение 5 минут
Фенобарбитал	Люминал и непатентованные формы	Таблетки по 15, 30, 60 и 100 мг, растворы для инъекций по 30, 60, 65 и 130 мг/мл, п/о эликсир 4 мг/мл	Собаки: 2–8 мг/кг п/о каждые 12 часов Кошки: 2–4 мг/кг п/о каждые 12 часов Собаки и кошки: коррекция дозы производится путем мониторинга концентрации препарата. Эпилептический статус: вводят в/в, увеличивая дозу на 10–20 мг/кг до достижения эффекта
Феноксibenзамин	Дибензилин	Капсулы по 10 мг	Собаки: 0,25 мг/кг п/о каждые 8–12 часов или 0,5 мг/кг каждые 24 часа Кошки: 2,5 мг/кошку каждые 8–12 часов или 0,5 мг/кошку п/о каждые 12 часов (для расслабления гладкой мускулатуры уретры назначают в дозе 0,5 мг/кг в/в)
Фентанил чрескожный	Дураджезик	Пластырь 25, 50, 75 и 100 мкг/час	Собаки с массой 10–20 кг: 50 мкг/ч каждые 72 часа Кошки: 25 мкг/ч каждые 118 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Фентанил	Сублимаз и непатентованные формы	Раствор для инъекций 250 мкг/5 мл	0,02–0,04 мг/кг в/м, в/в, п/к каждые 2 часа или 0,01 мг/кг в/в, в/м, п/к (с ацетилпромазином или диазепамом). Для анальгезии: 0,01 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 2 часа
Фентоламин	Регитин (Рогитин в Канаде)	Для инъекций по 5 мг во флаконах	0,02–0,1 мг/кг в/в
Фермент поджелудочной железы	см. Панкрелипаза		
Физостигмин	Антилириум	Раствор для инъекций 1 мг/мл	0,02 мг/кг в/в каждые 12 часов
Финастерид гиперплазии	Проскар	Таблетки по 5 мг	Собаки (при доброкачественной опухоли предстательной железы): табл. 5 мг/ собаку п/о каждые 24 часа
Фитоменадион	см. Витамин К ₁		
Фитонадион	см. Витамин К ₁		
Флорфеникал	Нуфлор	300 мг/мл (для крупного рогатого скота)	Собаки: 20 мг/кг каждые 6 часов п/о, в/м Кошки: 22 мг/кг каждые 12 часов в/м, п/о
Флудрокортизон	Флоринеф	Таблетки по 100 мкг (0,1 мг)	Собаки: 0,2–0,8 мг/собаку или 0,02 мг/кг п/о каждые 24 ч (13–23 мкг/кг) Кошки: 0,1–0,2 мг/кошку п/о каждые 24 ч
Флуконазол	Дифлюкан	Таблетки по 50, 100, 150 и 200 мг, суспензия для п/о применения 10 и 40 мг/мл, раствор для в/в введения 2 мг/мл	Собаки: 10–12 мг/кг в день п/о Кошки: 50 мг/кошку п/о каждые 12 ч или 50 мг/кошку в день п/о
Флумазенил	Ромазикон	Для инъекций 100 мкг/мл (0,1 мг/мл)	Общая доза – 0,2 мг в/в
Флуметазон	Флукорт	Для инъекций 0,5 мг/мл	Собаки: 0,0625–0,25 мг в день в/в, в/м, п/к Кошки: 0,03–0,125 мг в день в/м, в/в, п/к Противовоспалительный эффект: 0,15–0,3 мг/кг в/м, в/в, п/к каждые 12–24 ч
Флуниксин меглюмина	Банамин	Гранулы 250 мг, раствор для инъекций 10 и 50 мг/мл	1,1 мг/кг в/в, в/м, п/к однократно или 1,1 мг/кг в день п/о 3 дня в неделю В офтальмологии: 0,5 мг/кг в/в однократно
Флуоксетин	Прозак	Капсулы по 10 и 20 мг, раствор для п/о применения 4 мг/мл	Собаки: вначале 0,5 мг/кг в день п/о, затем повышают до 1 мг/кг в день п/о (10–20 мг/собаку) Кошки: 0,5–4 мг/кошку
Флукитозин	Анкобон	Капсулы по 250 мг, суспензия для п/о применения	25–50 мг/кг п/о каждые 6–8 часов (максимальная доза 100 мг/кг п/о 75 мг/мл каждые 12 часов)
Фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ)	См. Урофоллитропин		
Фомепизол	См. 4-Метилпиразол		
Фуразолидон	Фуроскон	Таблетки по 100 мг	4 мг/кг п/о каждые 12 часов 7–10 дней
Фуросемид	Лазикс и непатентованные формы	Таблетки по 12,5, 20 и 50 мг, суспензия для п/о применения 10 мг/мл, раствор для инъекций 50 мг/мл	Собаки: 2–6 мг/кг в/в, в/м, п/к, п/о каждые 8–12 часов (или по необходимости) Кошки: 1–4 мг/кг в/в, в/м, п/к, п/о каждые 8–24 часа
Хиброн	см. Теофиллин		
Хинакрин	Атабрин (в США больше не выпускают)	Таблетки по 100 мг	Собаки: 6,6 мг/кг п/о каждые 6 часов 5 дней Кошки: 11 мг/кг п/о каждые 24 часа 5 дней
Хинидина полигалактуронат	Кардиохин	Таблетки по 275 мг	Собаки: 6–20 мг/кг п/о каждые 6 часов (основного вещества) (275 мг хинидина полигалактуроната = 167 мг хинидина)
Хинидина глюконат	Хиниглют, Дюрахин	Таблетки по 324 мг, 80 мг/мл для инъекций	Собаки: 6–20 мг/кг в/м каждые 6 часов, 6–20 мг/кг п/о каждые 6–8 часов (основного вещества)
Хинидина сульфат	Чин-Хин, Хинора	Таблетки по 100, 200 и 300 мг, капсулы по 200 и 300 мг, 20 мг/мл для инъекций	Собаки: 6–20 мг/кг п/о каждые 6–8 часов (основного вещества), 5–10 мг/кг в/в
Хлорамбуцил	Лейкеран	Таблетки по 2 мг	Начальная доза 2–6 мг/м ² или 0,1–0,2 мг/кг п/о каждые 24 часа, затем каждые 48 часов
Хлорамфеникол и хлорамфеникола палмитат	Хлоромикетин и непатентованные формы	Суспензия для п/о применения 30 мг/мл (палмитат), капсулы по 250 мг, таблетки по 100, 250 и 500 мг	Собаки: 40–50 мг/кг п/о каждые 8 часов Кошки: 12,5–20 мг/кг п/о каждые 12 часов
Хлорамфеникола натрия сукцинат	Хлоромикетин и непатентованные формы	Раствор 100 мг/мл для инъекций	Собаки: 40–50 мг/кг в/в, в/м каждые 6–8 часов. Кошки: 12,5–20 мг/кошку в/в, в/м каждые 12 часов

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Хлоротиазид	Диурил	Таблетки по 250 и 500 мг, суспензия для п/о применения и раствор для инъекций 50 мг/мл	20–40 мг/кг п/о каждые 12 часов
Хлорпромазин	Торазин	Раствор для инъекций 25 мг/мл	0,5 мг/кг в/м, п/к каждые 6–8 часов (перед проведением противоопухолевой химиотерапии назначают по 2 мг/кг п/к каждые 3 часа)
Хлортетрациклин	Непатентованные формы	Порошок, добавляемый к корму	25 мг/кг п/о каждые 6–8 часов
Хлорфенирамина малеат	Хлор-Триметон, Фенетрон и др.	Таблетки по 4 и 8 мг	Собаки: 4–8 мг на собаку п/о каждые 12 часов (максимум 0,5 мг/кг каждые 12 ч) Кошки: 2 мг на кошку п/о каждые 12 часов
Хорионический гонадотропин См. Гонадотропин			
Цефадроксил	Цефа-Табс, Цефа-Дропс	П/о суспензия 50 мг/мл, таблетки по 100, 200 и 1000 мг	Собаки: 22–30 мг/кг п/о каждые 12 часов. Кошки – 22 мг/кг п/о каждые 24 часа
Цефазолин натрия	Анцеф, Кефзол и непатентованные формы	Раствор для инъекций 50 и 100 мг/50 мл	20–35 мг/кг в/в, в/м каждые 8 часов. При хирургическом вмешательстве – 22 мг/кг каждые 2 часа во время операции
Цефаклор	Цеклор	Капсулы по 250 и 500 мг и п/о суспензия 25 мг/мл	4–20 мг/кг п/о каждые 8 часов
Цефалексин	Кефлекс и непатентованные формы	Капсулы по 250 и 500 мг, таблетки по 250 и 500 мг, суспензия для п/о применения 100 мг/мл, 125 и 250 мг/5 мл	10–30 мг/кг п/о каждые 6–12 часов, При пиодермии – 22–35 мг/кг п/о каждые 12 часов
Цефалотин натрия	Кефлин	Порошок для инъекций по 1 и 2 г во флаконах	10–30 мг/кг в/в, в/м каждые 4–8 часов
Цефепим	Цефепим	Порошок для инъекций по 500 мг, 1, 2 и 4 г во флаконах	10–30 мг/кг в/в, в/м каждые 4–8 часов
Цефдинир	Омницеф	Капсулы по 300 мг, суспензия для п/о применения 25 мг/мл	Не утверждена (медицинская доза составляет 7 мг/кг каждые 12 часов)
Цефиксим	Супракс	П/о суспензия 20 мг/мл, таблетки по 200 и 400 мг	10 мг/кг п/о каждые 12 часов. При цистите: 5 мг/кг п/о каждые 12–24 часа
Цефокситин натрия	Мефоксин	Порошок для инъекций по 1, 2 и 10 г во флаконах	30 мг/кг в/в каждые 6–8 часов
Цефотаксим	Клафоран	Порошок для инъекций по 500 мг, 1, 2 и 10 г во флаконах	Собаки: 50 мг/кг в/в, в/м, п/к каждые 12 часов Кошки: 20–80 мг/кг в/в, в/м каждые 6 часов
Цефотетан	Цефотан	Порошок для инъекций по 1, 2 и 10 г во флаконах	30 мг/кг в/в, п/к каждые 8 часов
Цефрадин	Велосеф	Капсулы по 250 и 500 мг, порошок для инъекций по 250, 500 мг и 1, 2 г во флаконах	10–25 мг/кг п/о каждые 6–8 часов
Цефтазидим	Фортаз, Цефтаз, Тазицеф	Содержимое флакона по 0,5, 1, 2 и 6 г разводят до концентрации 280 мг/мл	30 мг/кг в/в, п/к каждые 6 часов
Цефтиофур	Наксел (цефтиофур натрия), Экспенел (цефтиофура HCL)	Раствор для инъекций 50 мг/мл	2,2–4,4 мг/кг п/к каждые 24 часа (при инфекциях мочевыводящих путей)
Цианокобаламин (витамин B ₁₂)	Много названий	Раствор для инъекций 100 мкг/мл	Собаки: 100–200 мкг в день п/о Кошки: 50–100 мкг в день п/о
Цизаприд	Пропульсид (Препульсид в Канаде)	Таблетки по 10 мг	Собаки: 0,1–0,5 мг/кг п/о каждые 8–12 часов (некоторым собакам можно назначать в дозе 0,5–1,0 мг/кг) Кошки: 2,5–5 мг на кошку п/о каждые 8–12 часов (можно назначать в дозе 1 мг/кг каждые 8 часов)
Циклоспорин (циклоспорин А)	Неорал, Сандиммун, Оптиммун (офтальмологический)	Неорал – капсулы с микроэмульсией по 25 и 100 мг, пероральный раствор (для микроэмульсии) 100 мг/мл. Сандиммун – п/о раствор 100 мг/мл, капсулы по 25 и 100 мг. Оптиммун – 0,2%-ная мазь	Собаки: 3–7 мг/кг п/о каждые 12 часов (дозу корректируют на основании концентрации препарата в крови) Кошки: 4–6 мг/кг п/о каждые 12 часов
Циклофосфамид	Цитоксан, Неосар	Раствор для инъекций 25 мг/мл, таблетки по 25 и 50 мг	Противоопухолевый препарат: 50 мг/м ² п/о 1 раз в день 4 дня в неделю или 150–300 мг/м ² в/в и повторить через 21 день. Иммуносупрессивный препарат: 50 мг/м ² (примерно 2,2 мг/кг) п/о каждые 48 ч или 2,2 мг/кг 1 раз в день 4 дня в неделю Кошки: 6,25–12,5 мг/кошку 1 раз в день 4 дня в неделю
Циметидин	Тагамет (OTC или Rx)	Таблетки по 100, 150, 200 и 300 мг, раствор для инъекций 60 мг/мл	10 мг/кг в/м, в/в, п/о каждые 6–8 часов (при почечной недостаточности по 2,5–5 мг/кг п/о, в/в каждые 12 часов)

Название препарата	Синонимы	Форма выпуска	Дозировка
Ципрогептадин	Периактин	Таблетки по 4 мг, сироп 2 мг/5 мл	Антигистаминное действие – 1,1 мг/кг п/о каждые 8–12 часов. Стимуляция аппетита – 2 мг на кошку п/о
Ципрофлоксацин	Ципро	Таблетки по 250, 500 и 750 мг, раствор для инъекций 2 мг/мл	5–15 мг/кг п/о, в/в каждые 12 часов
Цисплатин	Платинол	Раствор для инъекций 1 мг/мл, по 50 мг во флаконах	Собаки: 60–70 мг/м ² в/в 1 раз в 3–4 недели (назначают вместе с растворами для диуреза). Кошкам не рекомендуется.
Цитарабин (цитозин арабинозида)	Цитозар-U	100 мг во флаконах	Собаки (лимфома) – 100 мг/м ² в/в, п/к 1 раз в день или 50 мг/м ² 2 раза в день 4 дня Кошки: 100 мг/м ² 1 раз в день 2 дня
Эдетата кальция двунариевая соль (CaNa ₂ EDTA)	Двунариевая соль кальция версената	Раствор для инъекций 20 мг/мл	25 мг/кг п/к, в/м, в/в каждые 6 часов 2–5 дней
Эдрофоний	Тенсилон и др.	Раствор для инъекций 10 мг/мл	Собаки: 0,11–0,22 мг/кг в/в Кошки: 2,5 мг на кошку в/в
Электролитный раствор полиэтиленгликоля	GoLYTELY	Раствор для п/о применения	25 мл/кг п/о повторить через 2–4 часа
Эналаприл	Энакард, Вазотек	Таблетки по 2,5, 5 10 и 20 мг Кошки: 0,25–0,5 мг/кг п/о каждые	Собаки: 0,5 мг/кг п/о каждые 12–24 часа 12–24 часа
Энилконазол	Имаверол, Клина-Фарм-ЕС	10 или 13,8%-ная эмульсия	Назальный аспергиллез – 10 мг/кг каждые 12 часов вводить в назальные синусы в течение 14 дней (10%-ный раствор разводят водой 1:1). Дерматофития – 10%-ный раствор разводят до 0,2% и промывают области поражения 4 раза с интервалами в 3–4 дня
Энрофлоксацин	Байтрил	Таблетки по 68, 22,7 и 5, 7 мг. Тейсти Табс – 22,7 и 68 мг, раствор для инъекций 22,7 мг/мл	5–20 мг/кг в день п/о, в/м
Энфлуран	Этран	Выпускают в виде раствора для ингаляционной анестезии	Индукционный наркоз: 2–3%. Поддержание наркоза: 1,5–3%
Эпинефрин	Адреналин и непатентованные формы	Раствор для инъекций 1 мг/мл (1 : 1000)	Остановка сердца – 10–20 мкг/кг в/в или 200 мкг/кг интратрахеально (перед введе- нием можно развести в солевом растворе). Анафилактический шок – 2,5–5 мкг/кг в/в или 50 мкг/кг интратрахеально (можно развести в солевом растворе)
Эспипрантел	Цестекс	Таблетки, покрытые оболочкой	Собаки: 5,5 мг/кг п/о Кошки: 2,75 мг/кг п/о
Эргокальциферол (витамин D ₂)	Кальциферол, Дрисдол	Таблетки по 400 ЕД (ОТС), таблетки по 50 000 ЕД (1,25 мг), раствор для инъекций 500 000 ЕД/мл (1,25 мг/мл)	500–2000 ЕД/кг в день п/о
Эритромицин	Много торговых названий и непатентованных форм	Капсулы или таблетки по 250 мг	Антибактериальный эффект: 10–20 мг/кг п/о каждые 8–12 часов. Прокинетический эффект: 0,5–1,0 мг/кг п/о каждые 8 часов
Эритропозтин (r-HuEPO)	Эпоген, эпозтин альфа (r-HuEPO)	Раствор для инъекций 2 000 ЕД/мл	Доза варьирует от 35–50 ЕД/кг 3 раза в неделю до 400 ЕД/кг в неделю в/в, п/к (дозу корректируют на основании гематокрита 0,30–0,34)
Эсмолол	Бревиблок	Раствор для инъекций 10 мг/мл	500 мкг/кг в/в, который медленно вводят каждые 5 минут по 0,05–0,1 мг/кг, или 50–200 мкг/кг/мин капельно
Эстрадиола ципионат (ЕСР)	ЕСР, Депо-Эстрадиол и непатентованные формы	Раствор для инъекций 2 мг/мл	Собаки: 22–44 мкг/кг в/м (общая доза не должна превышать 1 мг). Кошки: 250 мкг на кошку в/м между 40 ч и 5 днями до вязки
Этидроната двунариевая соль	Дидронел	Таблетки по 200 и 400 мг, раствор для инъекций 50 мг/мл	Собаки: 5 мг/кг в день п/о Кошки: 10 мг/кг в день п/о
Этодолак	Этоджезик (ветеринарный препарат), Лодин (медицинский препарат)	Таблетки по 150 и 300 мг	Собаки: 10–15 мг/кг п/о 1 раз в день Кошки: доза не установлена
Этретинат	Тегисон	Капсулы по 10 и 25 мг	Собаки: 1 мг/кг п/о с кормом в день или при весе <15 кг – 10 мг/ собаку п/о каждые 24 часа, при весе >15 кг – 10 мг/собаку каждые 12 часов Кошки: 2 мг/кг/день
Эфедрин	Много названий и непатентованных форм	Раствор для инъекций 25 и 50 мг/мл	Недержание мочи – 4 мг/кг или 12,5–50 мг на собаку п/о каждые 8–12 часов (2–4 мг/кг кошек). Вазопрессивное действие: 0,75 мг/кг– в/м, п/к, при необходимости повторить

Предметный указатель

Замечание: номера страниц с буквой «р» относятся к рисункам, с буквой «т» – к таблицам.

- ADIC** (доксорубин и дакарбазин) 541
- AIHA** см. Агглютинация, Анемия гемолитическая, аутоиммунная
- AMC 2** (Адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид) 534, 535
- ACOPA I и II** 540
- Bacillus piliiformis***, вызывающие диарею новорожденных 708т
- Bacteroides** spp.
Резистентная инфекция 327
При сепсисе 334
- BIPS** (гранулы из полиэтилена, содержащие барий) для оценки подвижности желудочно-кишечного тракта 692
- Bordetella bronchiseptica*** см. также Бронхит
- Гидратация 883
- Рекомендации по вакцинации 310
- Borrelia burgdorferi*** см. Болезнь Лайма
- CDP** (хлорамбуцил, дактиномицин, преднизон) 539
- Cheyletiella*** spp.
Диагностика у кошек 642т
Соскобы кожи 598
- CHOP** (циклофосфамид, доксорубин, онковин, преднизон) 539
- COAP** (циклофосфамид, Онковин, Цитосар-У) 539
- COP** (циклофосфамид, Онковин, преднизон) 539
- COPLA** (циклофосфамид, Онковин, преднизон, L-аспарагиназа, Адриамицин) 540
- DL-Метинин**
При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
- Анемия с тельцами Хайнца вследствие применения 483
- D-Пеницилламин**
При фиброзе печени 767
При отравлении тяжелыми металлами 267т
- Escherichia coli***
Вызывающая диарею новорожденных 707, 708т
Тяжелые инфекционный болезни и 304
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Полиурия, обусловленная инфекцией 923
- Инфекция мочевыводящих путей 972
- Eurytrema procyonis*** 792, 793
- Haemophilus influenzae***, резистентность 323
- Helicobacter***, поражения желудка
Вспышка инфекции 305
- IgA**, дефицит 589
- IgE**, атопия и 635
- IgGd**, атопия и 635, 638
- Klebsiella*** spp.,
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- L-Аспарагиназа**
Протокол лечения 531
Химиотерапия 538
- L-Депренил**
При когнитивной дисфункции собак 93
- При гипернадренкортицизме 428
- Показания 429–430
- L-карнитин** см. Карнитин
- Malassezia*** инфекция
Дерматит, вызванный 651
- Соскобы кожи 598
- Дифференциальный диагноз для кошек 642т
- Microsporum*** spp. 655
- MOPP** (мехлорэтамин, винкристин, преднизон) 541
- MPG (2-MPG, Тиола)** при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
- Nocardia*** spp., вызывающие пиоторакс 914
- N-ацетилцистеин (Мукомист)** при отравлениях ацетаминофеном 277–278
- n-Бутила хлорид**, побочные эффекты у кошек 300т
- Otobius megnini***, вектор 360т
- Pediculus*** инфекция, дифференциальный диагноз у кошек 642т
- Pelodera*** личинки, соскобы кожи 598
- Propionibacterium acnes*** (Иммунорегулин)
При вирусе иммунодефицита кошек 349
- При вирусе лейкоза кошек 344–345
- Proteus*** инфекция
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Инфекция мочевыводящих путей 972
- Pseudomonas*** инфекция
Резистентность бактерий 324
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Лечение 325
- Инфекция мочевыводящих путей 972
- Pseudomonas***, отит
Методы санации слухового прохода при инфицировании 662–663
- Лечение 664–667
- Pythium*** spp., инфекция у собак 377
- P-гликопротеин** 548
- Rhipicephalus sanguineus***, как вектор 359
- Sarcoptes*** spp., соскобы кожи 598
- SEPTI-сыворотка** при распространении бактерий 262–263
- Serratia*** spp., Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Streptococcus pneumoniae***, резистентность 323
- Streptococcus*** spp., инфекция мочевыводящих путей 972
- Toxocara canis*** при беременности у собак 1021
- Trichophyton*** spp. 655
- Trichuris vulpis*** и хронический колит собак 729
- VCAA** (L-аспарагиназа, винкристин, циклофосфамид, доксорубин) 539
- VELCAP** (Адриамицин, L-аспарагиназа, циклофосфамид, доксорубин, преднизон) 540–541
- Yersenia enterocolitica***, вызывающая диарею новорожденных 708т
- Абдоминоцентез** 939
- Аборт** см. Беременность (прерывание)
- Абсцесс** 212т, 243, 324т, 336, 351т, 368, 502, 594т, 658, 863, 1139, 1243, 1277
- Анальных пазух 672–674
- Дренирование 262, 789
- Зубов 1221, 1244
- Зубов у зайцеобразных и грызунов 1223т, 1224т
- Офтальмологические 1139, 1141, 1147, 1177, 1180, 1252, 1269
- Легких 574, 919
- Печени 212т, 747, 777
- Поджелудочной железы 116, 212т, 788, 789, 794
- Предстательной железы 212т, 923, 973
- Селезенки 212т, 594
- Агглютинация, аутоиммунная гемолитическая анемия 447, 491, 493
- Адгезионные белки CD11-CD18, дефицит 513, 513т
- Аденит слюнных желез, лечение 649
- Аденовирусная инфекция
Рептилий 1265
- Рекомендации по вакцинации 310, 1326–1327
- Собак 338, 942т, 1326
- Аденовирусные векторы и генетическая терапия 564, 566
- Аденозин при наджелудочковой тахикардии 818
- Аденокарцинома апокринных желез параназальных пазух 674
- Аденокарцинома
Хронический колит 729
- Желудка 691т, 703
- Кишечника 704
- Легких 433т, 573т, 575т
- Носовой полости и околоносовых пазух 572т
- Гортани и трахеи 574т
- Поджелудочной железы у кошек 793
- Доброкачественная щитовидной железы у кошек 395
- Аденоматозные полипы 724, 729
- Азатиоприн (Имуран)**
При иммунообусловленной гемолитической анемии 494–495
- При тромбоцитопении 505
- Применение 581
- В дерматологии 609–610
- Азотемия** см. Почечная недостаточность
- Азотный баланс, сбор мочи для его определения 44т
- Аквариумные рыбы см. Рыбы аквариумные
- Акита, аденит слюнных желез 649, 651
- Активированное время свертывания крови (ACK, ABCK) 250
- При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 180т, 194
- Справочные значения 1311т
- Активированное парциальное тромбопластиновое время
- Справочные значения 1311т
- Актиномицин D (Космеген)** 1331т
- Протокол лечения 530, 532
- Химиотерапия 536, 548, 549т, 550
- АКФ ингибиторы** см. Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ)
- Аланинаминотрансфераза (АЛТ)** 1303–1305т, 1306р
- Дифференциальный диагноз при патологических значениях 153т, 754
- Увеличение уровня активности 362, 372, 610, 744, 754, 758, 944, 961, 1238
- Результаты исследований 491т, 760т
- У шиншил 1243т
- Алиментарные нарушения, дисфункция нейтрофилов 513т
- Алкалоз** см. также Ацидоз и Газы крови
- Гипокалиемия
- Дифференциальный диагноз 151т
- Метаболический у рептилий 1262
- Аллергическая гетерогенность 1001–1002
- Аллерген(ы)** 639
- Атопия 635–636
- Гипосенсибилизация у кошек 641–642
- Схема лечения 643, 645т
- Аллергии, см. также Аллерген(ы), Атопия**
- Корм см. Аллергия на компоненты корма
- Гипоаллергенная диета 717–718, 730, 737
- Тесты при дерматите вследствие вылизывания конечностей 627–628
- На укусы насекомых 624т, 627
- На блох
- Дерматит, дифференциальный диагноз у кошек 642т
- Аллергические пробы** 628
- При дерматите вследствие вылизывания 626–627
- In vitro** при атопии 635–637, 638т
- Интрадермальные при атопии кошек 641, 642т
- Аллергические реакции** см. также Лекарственный дерматит
- На инсулин 420
- Аллергический альвеолит**, как зооноз у домашних птиц 1203т
- Аллергический дерматит** у сахарных летающих поссумов 1252
- Аллергический конъюнктивит** 1132р, 1133, 1143,
- Аллергия на компоненты корма** Атопия и 635
- Хронический колит собак и 728–730
- Диагностика 715–716
- Лечение 716–718
- Диета с новым источником белка 739т
- Элиминационная диета при 604
- Методы 608р
- При лечении диареи 737
- Связь с акральным дерматитом вследствие вылизывания 652
- Аллоксан** при инсулиноме 424
- Алопеция**, у собак
- Лечение мелатонином 623
- Рецидивирующая на боковой поверхности тела 620–621
- Альбумины**, лечение коллоидами 109, 109т, 111
- Альбутерол**, токсичность 204, 205т, 892
- Альдегиды**, в качестве антисептиков 321
- Альдостерон**
Справочные значения 1313т
- Роль при полиурии и полидипсии 923
- Альдостеронизм**, первичный 434
- Альфа₂-адренергические агонисты**
Для анестезии 102
- Для птиц 1216–1217
- Альфа-агонисты**, токсичность 204, 206–207
- Альфапрогестол** при аборте 1042

- Амикацин, см. также
Аминогликозид(ы)
Интоксикация 274
Лекарственный мониторинг 62т
Минимальная ингибирующая концентрация 71т
При инфекции *Pseudomonas aeruginosa* 324, 324т, 325–326, 666т
При сепсисе 334т
Амилоидоз
Гломерулонефрит у собак 941
Аминогликозид(ы)
При инфекции *Pseudomonas aeruginosa* 324т, 325–326, Интоксикация 274
Вестибулярные симптомы 1058
Применение при нейтропении 331, 331т
Аминопутетимид при гипернадренкортицизме 423
Аминокамптотетин (9-аминокамптотетин) 475–476
Аминокислоты
При сердечной недостаточности 750
Для декоративных рыб 1193
В качестве пищевой добавки 74
Растворы для парентерального применения 81т
Аминотрансфераза аланина см.
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)
Амиодарон
При кардиомиопатии доберманов 850–851
При вентрикулярной аритмии 823, 826–827
Амитразин
Интоксикация 204, 207, 291т, 293
Лекарственное взаимодействие 136
Побочные эффекты у собак 299т
Амитриптилин
При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т, 979т
При интерстициальном цистите у кошек 981
При самотравматизации 137т
Амлодипин
При гипертензии 930
У кошек 145
При рефрактерной сердечной недостаточности 845–846
Аммиак
И аммонийно-уратный уролитиаз 964–965
При заболеваниях печени и желчного пузыря 745, 746, 750, 766
Аммония хлорид при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
Амоксициллин
Побочные эффекты у кошек 300т
Побочные эффекты у собак 299т
При инфекции *Bartonella* spp. 365
При инфекции *Enterococci* 324, 325
При нейтропении 330т
С клавулановой кислотой при нейтропении 330т
Минимальная ингибирующая концентрация 71т
Ампициллин
При инфекциях *Enterococci* 324–325
При сепсисе 334т
Минимальная ингибирующая концентрация 71т
Ампициллин-сульбактам при сепсисе 334т
Анализ мочи
Бактериальная инфекция мочевых путей у кошек и 969–971
Лекарственная кристаллурия и 938
При интерстициальном цистите 981
При полиурии и полидипсии 924–925
При острой почечной недостаточности 228
Анализ *in vitro* при атопии 635–637, 638т
Анальгезия
Птиц 1215–1217
Эпидуральная 172–174, 177, 174т
Шиншилл 1242т
Ежей 1220
Обезболивание 98–103, 101т
Анальные железы см. Анальные пазухи
Анальные пазухи
Заболевание 672–674
Обструкция 672
Саккулит 672–673
Анапластическая карцинома Легких 575т
Носовой полости 572т
Анатомия и физиология слухового аппарата 1061
Анафилаксия, дерматит 632
Ангиотензин см. Система ренин-ангиотензин-альдостерон
Английские спаниели, дефицит С3 513т
Анемия
Морфологические особенности эритроцитов 444–447
Нарушения при анемии у кошек 483–486
При уремии 954
С тельцами Хайнца 483–485
Гемолитическая 478т, 483
Аутоагглютинация эритроцитов на скаттерграммах и гистограммах 447
Аутоиммунная
Группы крови 457–460
Осложнения 495–496
Диагностика и лечение 489–495
У кошек 493–495
Патофизиология 489–490
Этиология 490т
Клинические симптомы 490, 491т
Лабораторные результаты 491–492
Наследственные поражения эритроцитов, вызывающие анемию 477–482, 478т
Макроцитарная у кошек 483
Метгемоглобинемия 484–485
Нерегенеративная при гипотиреозе 390–391
Анестезия см. также Анальгезия, Пропофол, Специфические препараты
Эзофагит и анестезия 687, 690
При экстренной помощи и интенсивной терапии 167–170, 171т
Зеленых игуан 1274
Кроликов и грызунов 1227
Местная при интенсивной терапии 170
Анизокория, дифференциальный диагноз 1135–1138
Причины
Повреждение глазодвигательного нерва 1139т
Поражение парасимпатической нервной системы 1139т, 1139
Повреждение зрительной лучистости 1139т
Повреждение зрительных путей 1139т
Аномалии роста ресниц 1147
Анорексия
Неблагоприятные последствия 114т
При стоматите и фарингите у кошек 679
При уремии 953, 953т
У ежей 1221
Липидоз печени и 774–776, 775т, 783т
Гипокалиемия 775–776, 782
Микрозентеральное питание при анорексии 184, 185т, 186т, 187т, 188
Синдром перекармливания и анорексия 131–132
Лечение 113–117
Антиаритмические препараты см. отдельные препараты по названиям или заболевание
Антибактериальная терапия см.
Антибиотикотерапия, Антимикробная терапия, Противогрибковые препараты
Антибиотикотерапия также см.
Антимикробная терапия, Противогрибковые препараты
Резистентность бактерий 323–325
Сочетание антибиотиков 76–77
Критерии выбора 69т
Распределение в организме 74
Применять или не применять 75–76
Эффективность, влияние микроокружения 74т
Фторхинолоны, правильное и неправильное применение 79, 84–87
Для аквариумных рыб 1287–1289
Для шиншилл 1243т
Для птиц 1209т
При холангиогепатите 759–760
При эндокардите 862–864
При астме кошек 901
При пиотравматическом дерматите 625–626
При нейтропении 329, 330т
Эмпирическое лечение 330, 331т, 332
При открытых переломах 224–225
При отите наружного слухового прохода 664–665, 664т
При отите, вызванном *Pseudomonas* 666–667
Рептилий 1258–1259
При сепсисе 334–335
При шоке 194, 195т
При избыточном росте бактерий в тонком кишечнике 723
При стоматите и фарингите у кошек 680
При заболеваниях мочевыводящих путей 973т
Нижних мочевыводящих путей у кошек 977–980
При эндокринных нарушениях у собак 967т, 967–968
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Антивеныны 269
Антивирусные препараты при папилломавирусной инфекции 846
Антигельминтные препараты 1329т
Антигены, выбор для вакцинации 310–311
Антигены, тесты
Определение при помощи теста ELISA 39р, 39–41
При диروفилариозе Кошек 876–877
Собаки 870–871, 872т
Антигистаминные препараты
Побочные эффекты 91
Действие 88–90
Для кошек
При атопии 643, 643т
При зуде 616–617, 618т
Пероральная дозировка 643т
Токсичность 288–289
Применение 91–93
Антидиуретический гормон
Тестирование 924–925
Роль в полиурии и полидипсии 922
Антидоты при интоксикациях 267т
Антикоагулирующие родентициды см. Родентициды
Антиметаболиты
Химиотерапия 535
При папилломавирусной инфекции 648
Антимускариновые препараты при заболеваниях мочевыводящих путей 988, 989р, 990т
Антиоксиданты при заболеваниях сердца 802
Антипрогестероны при аборте 1037р, 1038, 1040
Антипротозеландины при шоке 194–195
Антисептика в ветеринарной медицине мелких животных 318–322
Антисыворотка при шоке 196
Антитела к интерлейкину-5 при астме кошек 902
Антитела
Определение при помощи твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) 39р, 39–41
Иммунофенотипирование антител у собак 576–580
Антитела, тесты
При *Cryptosporidium* у рептилий 1281
При диروفилариозе кошек 877–878
При лептоспирозе 371–372
Антиромбин 1113т
При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 251–252
Показатели при лечении 252т
Антифриз см. Этиленгликоль, интоксикация
Антихолинергические препараты для лечения заболеваний мочевыводящих путей 988–991
Анурия
Определение 46т
При острой почечной недостаточности 228, 230–231
Анэструс 1015–1018, 1019, 1043р
Апоптоз-связанная резистентность к нескольким препаратам 550
Апротинин (Тразилол) при панкреатите 788
Арабинозид цитозина (Цитозар), химиотерапия 535
Аритмия см. также Электрокардиография
Абляция 819, 832
Ускоренная идиовентрикулярная 821
Брадиаритмия 807
Вагусная 808–809
Синкопе и 808
Определение у кошек 145
После лечения диуретиками и ограничения питательных веществ 799, 801
При поражении сердца на фоне гипертиреоза 806
У кошек с врожденным пороком сердца 831
При кардиомиопатии доберманов 850р, 850–851
Наджелудочковая тахикардия 817
Трансвенозная электрокардиостимуляция при аритмии 256

- Желудочковая
Показания к лечению 819–820
Диагностика и лечение 823
Эктопические сокращения 819–820
Лечение у кошек 805–806
При расширении-завороте желудка 217–218
Тахикардия
Желудочковая у доберманов 850
Лечение суправентрикулярной тахикардии 817–818
При поражении миокарда у кошек 855
Фибрилляция желудочков 200–203
Дефибрилляция при фибрилляции желудочков 201–202
Алгоритм лечения 202р
Артериальная тромбоэмболия см. Тромбоз
Артериальное кровяное давление см. Кровяное давление
Артериальные катетеры
Осложнения 167т
Уход и осложнения 166–167
Постановка 164–166
Артериит при стероид-реактивном менингите у собак 1068
Аскариды см. Паразиты
Аспергиллез
Носовой 379–380, 1351т
Поражения глаз 339т, 340–341
Дыхательных путей 908
Лечение 911
Аспирин 1332т, 1333т, 1346т
Мониторинг 60, 62т
При эндокардите 864
При гломерулонефрите у собак 941, 942т
При остеоартрите 1109
При тромбоэмболии 806, 859
Для птиц 1216
Побочные эффекты 286–287
При нестабильности шейного отдела 1084т
Астма кошек 897
Асцит при гепатобилиарном заболевании 745
Атенолол
При интоксикации бета-агонистами 206
При поражении миокарда у кошек 855
При гипертензии 931
При гипертиреозе 398
Атеросклероз вследствие гипотиреоза 389
Атопия
При акральном дерматите вследствие вылизывания 627–628
Диагностика и лечение при помощи анализов *in vitro* 635–637, 638т
Незаменимые жирные кислоты при 612
У кошек 641
Лечение 618, 644
Атриовентрикулярная блокада 810
Трансвенозная электрокардиостимуляция при 257
Атропин
При отравлении фосфоорганическими соединениями 267т
Применение 171т
Тест-реакция на атропин 811
Аутоагглютинация
Группы крови 458–459
Эритроцитов на скаттерграммах и гистограммах 447
Аутоиммунная гемолитическая анемия и сфероцитоз 492
Аутоиммунные заболевания см.
Анемия, гемолитическая, аутоиммунная, тромбоцитопения
Аутосомный доминантный путь наследования у собак 1000
Аутосомный рецессивный путь наследования у собак 1000
Ацетаминан 569, 1333т
При вирусе иммунодефицита кошек 349
При вирусе лейкоза кошек 344–345
Ацепромазин 1333т
Побочные эффекты у собак 299т
При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 979т, 980
При заболеваниях сердца и легких 806, 859, 885, 891
При отравлениях 268т
Противопоказания 168
Опиаты 100, 168
При обезболивании 148, 168, 1091, 1123
При седации 268т, 885, 891, 1091, 1123, 1242т
Ацетаминофен (Тайленол)
Интоксикация 267т, 269, 272т, 278–279
Ацетилсалициловая кислота, см. Аспирин
Ацетилцистеин 1333т
При интоксикации ацетаминофеном 267т, 269, 279
При черепно-мозговой травме 241
При сухом кератоконъюнктивите 1054
Ацидоз см. также Алкалоз
Справочные значения 1343т
Шок 189–190, 192, 195
Метаболический у рептилий 1262
Гиперкалиемия 439–440, 440т
Почечная недостаточность 229–230, 232
Дифференциальный диагноз 150т
Ацикловир
При инфекции герпесвирусом-1 у кошек 1149–1150
При инфекции герпесвирусом у черепах 1265
Бабезиоз
Взаимосвязь с инфекцией *Bartonella* spp. 364т
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Векторы 359т
Базофильная цитогарма 446р, 447
Бактериальная инфекция см. также Бактерии
У мелких птиц 1210
Бактериemia
Эндокардит и 860
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Бактерии см. также Бактериальная инфекция
Анаэробные 327
Вызывающие пневмонию 905т
Вызывающие инфекцию мочевых путей у кошек 969
Диагностика и лечение инфекции кофидиформными бактериями 326–327
Дезинфицирующие и антисептические вещества
Эффективные против бактерий 319т
При холангиогепатите 758
В промышленных кормах для домашних животных 296
Участвующие в диссеминированном внутрисосудистом свертывании 249т
Вызывающие диарею новорожденных 708т
Чрезмерный рост бактерий в тонком отделе кишечника 719
Резистентность бактерий 323
Барбитураты при черепномозговой травме 237т, 240–241
Барий
Для оценки моторики желудочно-кишечного тракта 692
При обследовании пищевода 688
При диагностике мегазофагуса 684
Бартонеллез
В. *vinsonii* у собак 363
Эндокардит и 861
Кошек 366
Полимерная цепная реакция при 306
Вызывающий тромбоцитопению 504т
Бацитрацин, побочные эффекты у кошек 300т
Белковые фракции, справочные данные 1310т
Белковый метаболизм при дисфункции 782–783
Белок см. также Гиперпротеинемия, Гипопротеинемия, Протеинурия
Пищевой 737–738
И почечная недостаточность 950–951
Для декоративных рыб 1283–1284
В готовых кормах (рекомендации Американской Ассоциации контроля кормов, AAFCO) 1319–1320т
Связь с коллоидной осмометрией 161
Потребности во время болезни 117–118
Связанный с резистентностью к нескольким препаратам 549
Связанный с резистентностью легких 549
Белок/креатинин соотношение, справочные данные 1314т
Бельгийские овчарки, миопатия стройной и полусухозильной мышц 1079
Беназеприл при гипертензии 931
Бензодиазепин см. также Диазепам (Валиум), Мидазолам
Мониторинг 62т
Применение 168–169, 171т
Беременность у собак
Диагностика 1008
Гормонов 1011–1012
По сыровоточной концентрации релаксина 1014р, 1015
Прогестерон для определения времени овуляции 1016
Влияние на гематологические показатели 1300т
Эндокринология и 1037–1038
Прерывание 1018, 1036, 1037–1042, 1043р, 1345т
Терапевтические рекомендации 1021
У кошек
Влияние на гематологические показатели у 1302т
Прерывание 1019, 1020, 1345т
Рекомендации по вакцинации 314–315
Бесплодие
Влияние гипотиреоза на бесплодие у кобелей 1029
У кошек 1019
У собак 1015
Бета-агонисты
При хроническом бронхите 896
Интоксикация бета-агонистами 204
Бета-адренергические блокаторы
При глаукоме 1169
При желудочковой аритмии 825–826
При гипертиреозе 398
Бетаметазон, побочные эффекты у собак 299т
Бетанакол для лечения болезней мочевыводящих путей у кошек 978т
Бешенство 357
Краткое руководство 1323–1324
Контроль 1321
Профилактические рекомендации после возможного заражения 357
Фибросаркома, обусловленная вакцинацией 568
Рекомендации 312, 314
Вакцины 1322т
Бигуаниды, как дезинфицирующие вещества 414–415
Билирубин см. также Гипербилирубинемия, Билирубинурия
Вызывающий биохимические нарушения 1303т
Повышение уровня при сепсисе 754–755
Поражение печени и желчных путей и 744т
Билирубинурия см. также Гипербилирубинемия, Билирубин
При аутоиммунной гемолитической анемии 492
Поражение печени и желчных путей и 745
Биопсия матки во время анестезии 1015
Биопсия ткани в мочевыводящих путях при помощи шипцов-кусачек 975
Биопсия
Костного мозга 503
Почек
При острой почечной недостаточности 228–229
Печени
Патологические изменения 756
Клиновидная 757
Пункционная 756–757
При гепатопортальной микроваскулярной дисплазии 770–773
Методы 747
Мочевыводящих путей при помощи шипцов-кусачек 975
Правила взятия образцов 517
Кожи при акральном дерматите вследствие вылизывания 628
Семенников 1036
Биохимические анализы см. Лабораторные справочные значения, Лабораторные тесты.
Биохимический анализ спинномозговой жидкости у кошек 1315т
Биохимия см. Лабораторные справочные значения, Лабораторные тесты
Бисакодил при констипации у кошек 733, 734р, 735т
Битолтерол, токсичность 204, 205т
Бластомикоз
Симптомы поражения глаз 339, 339т
Диагностика и лечение бластомикоза респираторного тракта 909–910
Блеомизин, в химиотерапии 536
Блефарит 1141

- Боли
Роль в передаче инфекции
Bartonella spp. 366
Токсичность активных веществ в средствах против них 291т, 290
- Болезни зубов
Со стоматитом и воспалением зева 679
Шиншилл 1244
Ежей 1220–1221
Зайцеобразных и грызунов 1222
Летающих сахарных поссумов 1252
- Болезнь Аддисона см.
Гипоадренокортицизм (болезнь Аддисона)
- Болезнь Борна у кошек
Диагностика и лечение 1066–1067
Парез 1066
Энцефаломиелит при 1065–1066
- Болезнь включений у ложноногих змей и удавов 1266
- Болезнь кошачьих царапин 366, 368, 861
- Болезнь Лайма, или боррелиоз Лайма
Borrelia burgdorferi 316
Полимеразная цепная реакция 306–308, 307т
Вспышка инфекции 304
Серология при вакцинации 317
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Вакцинация 316
Вектор инфекции 359т
- Болезнь фон Виллебранда
Аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
Диагностика и лечение 497–499
Дисфункция тромбоцитов 507, 507р
Влияние гипотиреоза на фактор фон Виллебранда 390
- Боль
Купирование острой боли 99–100
Патофизиология 98–99
Обезболивание
У птиц 1215–1216
У кошек 148
- Боррелиоз см. Болезнь Лайма
- Брадикардия
Аритмия и 807
Трансвенозная электрокардиостимуляция при 256
- Брахитерапия 553
- Бретилия тозилат при дефибрилляции 203
- Брометалин, токсичность 271
- Бромкриптин
При аборте 1041т
- Бронхит
Хронический у собак 893
Бронходилататоры 895
Антибиотики 896
Этиология 889р
Аллергический трахеобронхит, этиология 889р
Массаж и физиотерапия 884
- Бронхоальвеолярная карцинома легких 575т
- Бронхоальвеолярный лаваж
Справочные значения 1315т
- Бронходилататоры
При хроническом бронхите 895–896
При кашле вследствие трахеального коллапса 892
- Бронхоэктаз и хронический бронхит 896
- Брошенные детеныши
Уход за птенцами 1190
Диарея, связанная с кормлением 706
Ежей 1219
- Сахарных летающих поссумов 1248–1249
Рекомендации по вакцинации 314–315
- Брошенные птенцы, кормление 1191–1192
- Бруцеллез
Поражение семенников у кобелей 1033
Буллезная эмфизема 797, 919
Буллезный пемфигиод, лечение нестероидными иммуносупрессивными препаратами 610, 611
- Бутивакаин
Для эпидуральной анальгезии/анестезии 173, 174т
Для обезболивания 102
Для местной анестезии в экстренной терапии 170, 172
- Бупренорфин (Бупренекс)
Острый живот 215
Острая боль, рекомендованные дозы 101т
Дозы для эпидуральной анальгезии/анестезии 174т
Для обезболивания 101, 101т
Применение 169, 171
- Бурмесские кошки, гипокальцемическая миопатия 1075
- Буспирон, справочные значения 1333т
При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
При самотравматизации 137т
- Бусульфан в химиотерапии 534
- Буторфанол (Торбуджесик, Торбутрол)
Побочные эффекты
У кошек 300т
У собак 299т
Паллиативная терапия при раковых опухолях 546
При болях 101, 101т, 102
Дозы 101т
Применение 169–171
Для птиц 1215–1216
- Вагусная брадиаритмия 808–809
- Вазодилататоры
При сердечной недостаточности 842
При рефрактерной застойной сердечной недостаточности 845
- Вазокластические вещества, как заменители слез 1154т
- Вазопексия при некомпетентности уретрального сфинктера 987р
- Вакцинация
Оценка риска 312
Против инфекционного перитонита кошек 355
Против герпесвируса-1 кошек 1149
Животных с иммунодефицитом 313
Против лептоспироза 373
Против болезни Лайма 316
Против парвовирусной инфекции 713
Для профилактики фибросаркомы кошек 569
Против бешенства 1322т
Краткие рекомендации 1323
Диких животных 1326
Грибковые заболевания и 658
Основные положения 310
При беременности у собак 1021
- Реакции на 311
Фибросаркома у кошек 568
Отчеты 312т
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Рекомбинантной вакциной 313
Безопасность вакцин 311
- Вальвулопластика 835–837
- Ванадий
Побочные эффекты 414т
Применение 414, 415р, 416
- Ванкомицин
При энтерококковых инфекциях 326
При сепсисе 334т
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Варфарин (Кумадин), при тромбозомболии 859
- Вегетативная дистония у собак 1046
- Веймарайнеры
Дефицит гормона роста 592
Рецидивирующие инфекции 513т
- Веки
Заболевания 1141
Лацерация 1181
- Венелюция у шиншилл 1242
- Веносекция, методы 164
- Вентральная остеотомия барабанного пузыря при полипах дыхательных путей у кошек 888
- Вентральная тракция и стабилизация при синдромах нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника 1086–1087
- Вентральный пропиол при синдромах нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника 1087р
- Вестибулярный аппарат, заболевания
Анатомия 1055–1056
Диагностика и лечение 1055
Гипотиреоз и 388–389
Периферические и центральные 1057т
- Ветеринария в птицеводстве 1201
- Ветеринарная литература, источники 35
- Ветеринарная педиатрия см. также Ветеринария новорожденных
- Относительные значения гематологических показателей
У кошек 1302т
У собак 1299–1300т
- Взаимодействие зоонофиллов и Т-лимфоцитов при астме кошек 898
- Взятие крови
У кошек при интенсивной терапии 145–146
У рептилий 1260
У летающих сахарных поссумов 1249, 1251
Методы оценки сосудов 164
- Винбластин
Протокол лечения 530
Химиотерапия 534
- Винкристин
Протокол лечения 530
Химиотерапия 534
При тромбоцитопении 505
- Виокказ, фермент поджелудочной железы
При панкреатите кошек 788, 792
Справочные данные 1334т, 1344т
- Вирulence бактерий в сложных случаях инфекции мочевыводящих путей 971–973
- Вирус иммунодефицита кошек (ВИК)
Диагностика и лечение 346
Диарея новорожденных вследствие 706т
Неврологические признаки 348, 350
Симптомы поражения глаз 338, 339т
Полимеразная цепная реакция 306–308, 307т
- Профилактика 348–349
- Тромбоцитопения при 503, 504т
Рекомендации по вакцинации 315
- Вирус иммунодефицита человека
Возникновение инфекционного заболевания 310
Зоонозы домашних птиц и 1203т, 1204
- Вирус лейкоза кошек (ВЛК)
Диагностика и лечение 341
Полимеразная цепная реакция 306–308, 307т
Рекомендации по тестам 343т
Иммунообусловленная гемолитическая анемия и 493
Выраженные нарушения у кошек 146–147
- Диарея новорожденных вследствие 708т
- Неврологические патологии при 350
- Симптомы поражения глаз 339т
Патогенез 342т
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Вакцинация при
Фибросаркома вследствие 568
Рекомендации по 315
- Вирус чумы собак см. Чума собак
- Вирусы
Эффективность дезинфицирующих и антисептических средств 319т
Участвующие в диссеминированном внутрисосудистом свертывании 249т
- Витамин D
Препараты 405т, 406
Добавки при гипокальциемии 403–404
- Витамин В₁, дефицит и лечение фурсемидом 799
- Витамин В₁₂
Мальабсорбция 479
Измерение 721
Добавки при экзокринной панкреатической недостаточности 741
- Витамин E
При фиброзе печени 768
В дерматологии 611
Добавки при экзокринной панкреатической недостаточности 741
- Витамин K
Дефицит при заболеваниях печени 784
Добавки при экзокринной панкреатической недостаточности 741
- Витамин K₁ при отравлениях родентицидами 267т
- Витамины
Дефицит у декоративных рыб 1285т
Для декоративных рыб 1284
Для парентерального лечения Дефицит 132–133
Добавки 127т
- Внутренний отит, обуславливающий вестибулярные нарушения 1057
- Внутричерепное давление
Контроль 237–238
Патофизиология 233–234
Водный баланс 922
- Волки
Бешенство и 358
Вакцинация 1326
Вольф-Паркинсон-Уайт, синдром
И наджелудочковая тахикардия 817
- Воспаление полости рта у кошек 579

- Воспаление, функции нейтрофилов 511
- Воспалительное поражение кишечника 726–727
- Влияние на печень 754т
- Диетотерапия при 738
- Время кровотечения см. Кровотечение
- Врожденная миотония кошек 1077
- Врожденные заболевания сердца, см. также Сердце
- Эндокардит 860–861
- У кошек 828
- Катетеризация сердца при открытом артериальном протоке 832
- Врожденные заболевания см. также Наследственные заболевания
- Глухота у определенных пород 1062т
- Сердце см. Врожденные заболевания сердца
- Вызывающие диарею 706
- Нестабильность шейного отдела позвоночника 1081
- Гепатопортальная микрососудистая дисплазия 769
- Миотония у кошек 1077
- Дисфункция нейтрофилов 513
- Аномалии зрительного нерва 1130
- Репродуктивной системы 994
- Вскрытие аквариумных рыб 1289
- Вскрытие аквариумных рыб 1289
- Выделение вируса при диагностике герпесвирусной инфекции кошек 1148
- Выпот
- Абдоминальный при заболеваниях печени и желчного пузыря 745–746
- Перикардиальные см. Перикардиальные выпоты
- Плевральные 912
- Выпоты при неоплазии, медикаментозное и хирургическое лечение 916–917
- Высокая клизма 693
- Вязка
- Неудачи 1015
- Определение времени овуляции по содержанию прогестерона 1016
- Габапентин при судорожных нарушениях у собак 1050т
- Галакторея, связанная с гипотиреозом 389
- Гамма-глобулин при иммунообусловленной гемолитической анемии 495
- Гарантированный минимум содержания питательных веществ 118–119
- Гастрин, измерение уровня 699
- Гастронома и язвы 698
- Гастронома
- Клинико-патологические данные 698–699т
- Диагностика у собак 698–699
- Лечение 700–702, 701т
- Гастроцентез при дилатации/завороте желудка 219
- Гастроэнтерит при уремии 954
- Гастрозофагеальный рефлюкс
- Эзофагит и 687
- Лечение 695
- Гелофузин (сукцинизированный желатин) 109т
- Гельминты, диарея новорожденных 708т
- Гемангиосаркома см. также Неоплазия, Лучевая терапия, Саркома
- Назальная и параназальная 572т
- Перикардиальный выпот, как следствие 865
- Селезенки 593, 594т
- Гематокрит, нарушения 149т
- Гематологическое оборудование
- Сравнение 454т
- В практической лаборатории 453
- Производители 456т
- Гематология
- Дифференциальный диагноз 149–150т
- Значение мазков крови 455
- Анализаторы лейкоцитарной пленки 453
- Цитогаммы и гистогаммы 444
- Справочные данные, кошки 1301–1302т
- Сахарных летающих поссумов 1251, 1251т
- Методология 453
- Показатели нормы 1298т
- Продукты для контроля качества 453
- Гематома селезенки 594
- Гематурия, почечная
- Нефротомия при 956
- Гемацель (желатин, связанный с мочевиной) 109т
- Гемобартенеллез
- Иммунообусловленная гемолитическая анемия при 493
- Тормбацитопения вследствие 504т
- Вектор инфекции 359т
- Гемоглобин
- Почечная недостаточность и карбомилированный гемоглобин 947
- Влияние химических веществ на 1303т
- Гликозилированный 412
- Наследственные нарушения 477
- Оксиглобин, как заменитель 487
- Гемоглобинопатии 478т
- Гемодиализ
- При острой почечной недостаточности 231
- При отравлении этиленгликолем 273–274
- Гемопоз см. Циклический гемопоз
- Гемопоз
- Гемопозитические клетки, созревание 466р
- Гемопозитические цитокины 465
- Гемостаз
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 247–248
- Переливание крови для поддержания 463–464
- Гемофилия А, диагностика и лечение 499
- Гемофилия В
- Диагностика и лечение 499
- Наследование, сцепленное с половой X-хромосомой 1000т
- Генетическая иммунотерапия 563
- Генетические нарушения см. Наследственные заболевания
- Генная терапия и резистентность к лекарственным препаратам 565–566
- Генная терапия
- Подходы 563т
- При раковых опухолях 562
- Гентамицин (Гентоцин)
- Побочные эффекты у собак 299т
- Мониторинг 62т
- При инфекции *Pseudomonas aeruginosa* 325
- При сепсисе 334т
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Токсичность 274
- Гены, методы их распределения 565
- Гепарин
- Для лечения тромбозов 859
- Доза для кошек 147
- При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 194
- Гепатит
- Нодулярная гиперплазия и 756
- Лимфоцитарный портальный 759т
- У кошек 758
- Реактивный 754
- Гепатозооз
- Диагностика и лечение собак 374
- Профилактика 376
- Вектор инфекции 359т
- Гепатозооз, пролиферация надкостницы 374
- Гепатопортальная микрососудистая дисплазия
- Диагностика и лечение 769
- Признаки 770т
- Гепатотоксины
- Диагностика и лечение интоксикаций 276
- Причины 278т
- Перечень веществ, дозы 277т
- Гепатозенцефалопатия
- Диетотерапия при 783, 783т
- Гербициды, токсичность 281
- Гериатрия
- Диагностика гипертиреоза в старом возрасте 400
- Рекомендации по вакцинации 314–315
- Герпесвирусная инфекция
- Собак во время беременности 1022
- Кошек
- Конъюнктивит 337
- Рекомендации по вакцинации 310, 312
- Глаз 1164–1165
- Диагностика и лечение 1147
- Полимеразной цепной реакции 306–308, 307т
- Черепях 1264
- Тромбцитопения при 503, 504т
- Герпесвирусная-1 инфекция кошек, серологические исследования 1148
- Гетакрахмал см. Гидроксизетилловый крахмал
- Гиалуроновая кислота 1111
- Гибридизация in situ 306
- Гидралазин при рефрактерной сердечной недостаточности 842
- Гидратация при лечении дыхательных путей 883
- Гидрокодон при акральном дерматите вследствие вылизывания 630
- Гидрокортизон см. также Глюкокортикоиды, Тест стимуляции АКГГ 382
- Гидроксизина гидрохлорид для кошек 618т
- Гидроксимочевина, химиотерапия 535
- Гидроксизетилловый крахмал
- Использование в лечении коллоидами 110
- При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 251
- При шоке 191
- Применение 109т
- Для кошек 143
- При сепсисе 334
- Гидрометра у кошек 1020
- Гидронефроз
- Нефротомия и 956
- Гидрорастяжение мочевого пузыря см. Урогидропульсия
- Гидрохлоротиазид (ГидроДИУРИЛ)
- При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
- При рефрактерной сердечной недостаточности 839т, 846
- При хронической сердечной недостаточности 841, 843
- Гиперадренокортицизм (Болезнь Кушинга)
- Диагностика гипофизарного и адrenaльного 383–384
- Соотношение кортизол:креатинин 384
- Тест супрессии дексаметазоном 383
- Адренальный 434
- Влияние неадренальных нарушений на результаты тестов 425
- Влияние на печень 754т
- Диагностика и лечение хорьков 437
- Мониторинг терапии митотаном 382
- Нодулярная гиперплазия и 756
- Гипофизарный
- Большая опухоль гипофиза и 429
- Лечение L-депренилом 428
- Инфекция мочевых путей, на фоне 966, 967т
- Рекомендации по вакцинации 315
- Гипербилирубинемия
- Дифференциальный диагноз 153т
- Внепеченочное заболевание и 755
- Гипергликемия см. также Сахарный диабет, Гипогликемия
- Дифференциальный диагноз 152–153т
- Во время беременности у собак 1022
- Гиперглобулинемия
- Вследствие лептоспироза 373
- При инфекционном перитоните кошек 354–355
- Гиперемия глаз
- Алгоритм при 1132р
- Дифференциальный диагноз 1132
- Гиперинсулинемия при инсулиноме 421–422
- Гиперкалемия и травма клеток 440
- Гиперкалиемия 439
- Острая почечная недостаточность и 230, 230т
- Вызывающая брадиаритмию 810
- Дифференциальный диагноз 150т
- С гипонатриемией 439
- Обусловленная ингибиторами АКФ и почечной недостаточностью 800
- У рептилий 1262
- Лечение кошек 145
- Гиперкальциемия
- Вызывающая панкреатит 786
- Дифференциальный диагноз 408
- Обусловленная первичным гиперпаратиреозом у собак 408
- Лечение 402
- Гиперлактатемия, диагностика и лечение 157
- Причины 158т
- Гиперлипидемия
- При гипотиреозе 389
- Поражения глаз при гипотиреозе и 389
- Гипернатриемия
- Дифференциальный диагноз 150т
- У рептилий 1261
- Гиперпаратиреоз, см. также Паратгормон, Гиперкальциемия
- Связанный с кормом у зеленых игуан 1269

- Лечение кальцитонином 1271т
- Гипертензия**
Причины 1172
Рекомендации по диете 933
Для кошек 935т
Для собак 934т
Срочная помощь 931
Обусловленная гипертиреозом 806
Обусловленная феохромоцитомой 435
У кошек 145
Прогрессирующая почечная недостаточность и 952
Ретинопатия вследствие 1172
Нитропруссид натрия при 254–255
Системная
Диагностика 926
Лечение 929
- Гипертермия**
При лечении рака 555
При неоплазии 558
- Гипертиреоз**
Осложнения на сердечно-сосудистую систему 805–806
Интерпретация результатов тестов 385
Действие на печень 754т
Образование телец Хайнца 484
Ятрогенный гипотиреоз и 401
Почечная недостаточность и 399
Медикаментозное лечение 395
Побочные эффекты 397т
Варианты терапии 396
Предоперационная подготовка 398
Пробы 398
- Гипертонический солевой раствор**
при черепно-мозговых травмах 237т
- Гиперфосфатемия**,
дифференциальный диагноз 151т
- Гиперхолестеринемия**
Дифференциальный диагноз 153т
Вследствие гипотиреоза 806
- Гиперчувствительность см. также**
Аллергия, Токсичность препаратов
К препаратам, вызывающим кожную реакцию 631
- Гипоадренкортицизм** (Болезнь Аддисона)
Диагностика 440, 440т
Действие на печень 754т
Нарушения в электролитном балансе 439
Интерпретации теста стимуляции АКТГ 382, 435
Мегаэзофагус 684–685
С сопутствующим гипотиреозом 391
- Гипоаллергенная диета** для собак и кошек 603
- Гипоальбуминемия**
Анорекция 114
При заболеваниях печени и желчных путей 774, 782
- Гиповолемия**, лечение коллоидами 180т
- Гипогаммаглобулинемия**
временная, у детенышей 590
- Гипогликемия см. также** Сахарный диабет, Гипергликемия
Дифференциальный диагноз 152т
Во время беременности у собак 1022
Срочная помощь 422
- Ятрогенная после лечения**
инсулином 417, 423
Вызванная инсулиномой 421–422
- Гипокалиемическая миопатия**
кошек 1075
- Гипокалиемия**
Желудочковая аритмия 823
- Нарушения, связанные с гипокалиемией, у кошек 1075т
- Дифференциальный диагноз**
151т
После лечения диуретическими препаратами и ограничения поступления питательных веществ 799–800
Липидоз печени и 774
Острая почечная недостаточность и 231
У кошек при интенсивной терапии 143
Заболевания печени и 783
У рептилий 1261–1262
- Гипокальциемия**
Клинические симптомы 403т
Дифференциальный диагноз 150–151т
Во время патологических родов у собак 1025
Обусловленная гипопаратиреозом 402–403
Гиперпаратиреоз у игуан и 1270
Послеоперационная у кошек 404
Лечение
Пероральным применением солей кальция 404т
Парентеральным введением кальция 404т
Витамином D 405т
- Гипомагниемия**
Дифференциальный диагноз 151т
Парентеральное введение и 132
Интоксикация и 205
- Гипонатриемия 439**
Дифференциальный диагноз 150т
Гиперкалемия и 439
У рептилий 1261
- Гипопаратиреоз**, диагностика и лечение 402
Вторичный, связанный с кормом, у зеленых игуан 1269
- Гипопротениемия**
Энтеропатия с потерей белка 725
Гипоспидий 997–998
Гипотензивная терапия 929
- Гипотензия**
У кошек 144
С расширением/заворотом желудка 218–219
При сепсисе 334
- Гипотермия**
Черепно-мозговая травма и 241
При лечении кошек 148
- Гипотиреоз**
Осложнения на сердечно-сосудистую систему 804, 806
Лечение 806
Сопутствующие нарушения 388–391
Влияние
На бесплодие у кобелей 1029
На печень 754т
Ятрогенный у кошек 401
Мегаэзофагус и 683–686
Неврологические проявления у собак 1063
Интерпретация результатов тестов 384–385
Лечение собак 392
- Гипотиреоз**, слабость как его неврологическое проявление 1064
- Гипотрихоз** с аплазией волоочковой железы 590
- Гипофизарная карликовость** у карельских лаек 441
- Гипофизарная карликовость**, лечение гормоном роста 441
- Гипофосфатемия**
Дифференциальный диагноз 151т
Липидоз печени и 776
Синдром перекармливания и 132
- При интенсивной терапии для кошек 143
- Гипохолестеринемия**,
дифференциальный диагноз 153т
- Гистамин**, действие 88
- Гистиоцитарные заболевания**
собак
Кожи 668
Саркома 670–671
Язвенный колит 727т, 727–728
Иммунофенотипирование 576, 579
- Гистицитоз** злокачественный 671
- Легких** 575т
- Гистиоцитомы**, обусловленная вакцинацией у кошек 568
- Гистограммы**, интерпретация 444
- Bayer (Technicon) H-1** 444p
- Abbott Cell-Dup** 451p
- Гистология**
При аллергии на компоненты корма 718т
- Печени** при гепатопортальной микрососудистой дисплазии 771–772
- Гистоплазмоз**
Энтеропатия с потерей белка и кишечный гистоплазмоз 725
Симптомы поражения глаз 339т, 340
- Диагностика и лечение**
гистоплазмоза дыхательных путей 910
- Тромбоцитопения** 504т
- Гифема** 1134–1135
- Глаза см. также** Поражения глаз,
Заболевания глаз
Ожог щелочами 1182
Заболевания у сахарных летающих поссумов 1252
Экзофтальм 1176
Гиперемия см. также Гиперемия глаз 1132
- Критические случаи** 1180
- Поражения** при герпесвирусной инфекции кошек, диагностика и лечение 1147
- Инородное тело** 1162–1163
- Неоплазия** 1185
- Глазница**, заболевания
Анизокория, вызванная повреждением 1139т
Вызывающие экзофтальм 1176
Целлюлит и асцесс 1177
- Неоплазия** 1185
- Глаукома** собак
Острая 1166–1167
Хроническая 1167
- Диагностика и лечение**
1166–1167
- Хирургическое лечение** 1170
- Гликоаминогликаны** при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978–979т, 981
- Гликозилированный гемоглобин** при мониторинге сахарного диабета 412
- Гликопирролат** 171т
- Гликофлекс** при остеоартрите 1111
- Глимеперид** (амарил) 414т, 414
- Глипизид** (глюкотрол) 414т, 414
- Клиническое действие** 415р
- Глицерин**, препараты на основе глицерина как заменители слез 1154т
- Гломерулонефрит** собак
Заболевания, связанные с 942т
Лечение 941, 942т
- Гломерулонефropатия**
Кожные поражения при у грейхаундов 943
- Анализ мочи** для диагностики 44т
- Глутамин** при интенсивной терапии 263
- Глухота**
Классификация 1061
- Диагностика и лечение**
1062–1063
- Глюкоза см. также** Сахарный диабет, Гипергликемия, Гипогликемия
Кривая глюкозы 412
Глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа, дефицит 478т
- Глюкокортикоиды см. также**
Кортизол, Дексаметазон (Азиум), Преднизолон, Глюкокортикостероиды
Как иммуносупрессивные препараты 581
При панкреатите 787
Эффект на тест стимуляции АКТГ 382
- При метаболических**
заболеваниях 756
- При аборте** 1042
- При атопии** у кошек 643
- При хроническом бронхите** 895
- При хроническом колите** 731
- При кашле** вследствие трахеального коллапса 892
- При черепномозговой травме** 237т
- При астме** кошек 901
- При болезнях мочевыводящих путей** у кошек 979т, 980
- При зуде** у кошек 616
- При расширении/завороте**
желудка 218–219
- При иммунообусловленной**
гемолитической анемии 494
- При наружном отите** 664–665
- Вследствие инфекции**
Pseudomonas spp. 667
- При шоке** 194
- При заболеваниях** спинного мозга 245–247
- При тромбоцитопении** 505
- Местное применение** 664т
- Рекомендации по вакцинации** и 314
- Глюкокортикостероиды см. также.**
Глюкокортикоиды
Глютатион, система 550
Глютен, пищевой 737–738
Гонадотропин человека
хорионический
При проблемах с откладкой яиц у клеточных птиц 1200
- При заболеваниях** семенников у кобелей 1035
- Справочные данные** 1335т
- Гониоскопия** 1166, 1183, 1187
- Гормон** роста
Недостаток, вызывающий иммунодефицит 592
- Доза** 442
- При гипофизарной**
карликовости 441
- Препараты** 442
- Применение** при дерматозе для собак 441
- Гормоны**
Химиотерапия 538
Определение при беременности у собак 1011–1012
- Гортань**
Опухоли 573
Злокачественные 574т
- Паралич**, связанный с гипотиреозом 389, 1065
- Готовые корма** и Американская Ассоциация по контролю кормов (AAFCO) 119, 120т, 1318, 1319
- По профилям** питательных веществ 119, 120т, 1318, 1319–1320т
- Гранулематозный нодулярный**
эписклерит 1159–1160
- Гранулоцит-макрофаговый**
колониестимулирующий фактор 467–468
- Гранулоцитарный**
колониестимулирующий фактор 465–467

- Биологическое действие 466p
Гранулярно-клеточная миобластома гортани 574т
Грейхаунды
Кожные поражения при гломерулонефropатии у грейхаундов 943
Грибковые инфекции
Респираторный тракт и 908
Противогрибковые препараты 909–911
Грибы, эффективность противогрибковых дезинфицирующих средств и антисептиков 319т
Гризеофульвин
Побочные эффекты у кошек 300т
При дерматомитии 656–657
Группы крови
У собак 457–458
Частота 458т
У кошек 458–459
Частота 459т
Грыжа пахово-мошоночная 1034
Грызуны см. также Кролики
Болезни зубов 1222
Признаки 1223т
Кастрация 1226
Гуморальный иммунитет при инфекции *Bartonella* spp. 370
Дакарбазин (диметилтриазеноимидазола карбоксамид, DTIC), химиотерапия 537–538
Дакриоцистит
Диагностика и лечение 1146
Даназол (Данокрин)
При иммуно-опосредованной гемолитической анемии 495
При тромбоцитопении 505
Дантролен при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
Дегидратация см. также Инфузионная терапия
Рептилий 1260
Дезинфицирующие средства
В ветеринарной практике мелких животных 318
Резистентность 319
Декоквинат при гепатозоонозах 376
Декоративные рыбы см. Рыбы аквариумные
Дексаметазон (Азиум)
При заболеваниях спинного мозга 245, 247
Для птиц 1216
В тесте на супрессию
Влияние на стимуляцию адренокортикотропным гормоном 382
Интерпретация результатов 382–383
Дексразоксан 545
Декстран 109т
Применение в терапии коллоидными растворами 109
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 251
Применение для лечения шока 190–191
Демодекс
Кошек 660т
Дивгностика и лечение 659
Дифференциальный диагноз 642т
Интерлейкины и 474т
Дисфункция нейтрофилов и 513т
Трихография для диагностики 599
Дерматит вследствие вылизывания 626, 627т
Диагностика и лечение 629–630
Дерматит см. также Акральный дерматит вследствие вылизывания конечностей, Аллергия, Атопия, Дерматоз, Зуд, Пiodермия, Кожа
У ежей 1220
Солнечный, носового зеркала 571
Дерматоз. см. также Дерматит, Дерматология
Лекарственный дерматит 631
Незаменимые жирные кислоты 611
Век 1142
Реагирующий на гормон роста 441
Дерматология см. также Дерматит, Дерматоз, Зуд
Цитологические исследования для 600
Незаменимые жирные кислоты 611
Исследование чешуек и 600
Формулы растворов 599т
Культивирование грибов 601–602
Гипоаллергенные диеты 603
Лабораторные тесты 598
Материалы, необходимые для процедур 599т
Обследование под лампой Вуда 601
Дерматомироз см. Дерматомития.
Дерматомития
Дифференциальный диагноз у кошек 642т
Культивирование грибов 601–602
У шиншил 1243
Обследование под лампой Вуда 601
Дерматомития, диагностика и лечение 655
Десмопрессина ацетат (DDVAP)
После теста на лишение воды 925
При несахарном диабете 386
При дисфункции тромбоцитов 510–511
При болезни фон Виллебранда 499
Формы 386
Детомидин для птиц 1216
Дефект желудочковой перегородки
У кошек 830т
Клинические признаки 829т
Хирургическое лечение 836–837
Дефект эндокардиальных подушек у кошек 829т
Дефероксамина мезилат
При черепно-мозговых травмах 241
При расширении-перекруте желудка 219
При отравлении железом 267т
Дефибрилляция 200–203
Дефицит адгезионного протеина у собак 513, 513т
Дефицит тиамина, вестибулярные нарушения 1059
Диагностика беременности по сывороточной концентрации релаксина 1011–1012
Диагностика и лечение микобактериоза птиц 1204
Диагностика и лечение резаных ран см. также Рваные и скальпированные раны конечностей 1123
Диагностика и лечение хронического бронхита собак 893–897
Диагностическая визуализация рептилий 1253
Диагностические молекулярные технологии 520
Диагностические тесты см. также Лабораторные тесты, Лабораторные справочные значения
Точность 35
Острый живот и 214
У мелких птиц 1207–1208
При перикардиальных выпотах 866–867
Стратегия при неоплазии 517
Торакоскопия 208
Диазепам (Валиум)
Побочные эффекты 775
У кошек 300т
Как стимулятор аппетита 527
При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
Побочные эффекты 169–170
Применение 168
При судорогах у кошек 1054
При судорогах у собак 1050т, 1051
Диазоксид (Проглисем) при инсулиноме 424
Диализ см. Гемодиализ, Перитонеальный диализ
Диализатные растворы 949
Диарея
Хроническая идиопатическая у молодых кошек 708–709
Диеты 742т
Клетчатка при 742т
У ежей 1221
Инфекционные причины у новорожденных 707, 708т
Хроническая толстого кишечника см. также Колит 741
Диетотерапия при 742
Диагностика и лечение у новорожденных 706
Лечение тонкокишечной формы диареи 737
Дигидрохлорстерол при гипопаратиреозе 405–406
Дигитоксин 1336т
Влияние корма на 800
Дигоксин 11
Доза при ожирении 800
Мониторинг 62т
Влияние корма на 800
При поражении миокарда у кошек 857
При сердечной недостаточности 841–842
При наджелудочковой тахикардии 818
Взаимодействие с цизапридом 896
Интоксикация 841
Концентрация в сыворотке крови 842
Обменные нарушения, связанные с интоксикацией дигоксином 800
Диета
Как причина диареи новорожденных 706, 708т
При диарее 740т
Условия для модификации 714т
Для мелких птиц 1208
Связанные с ней заболевания у ежей 1220
Элиминационная 604
Диетотерапия см. также Анорексия, Голодание, Кормление
Животных с онкологическими заболеваниями 526–528
При диарее 736
При сердечной недостаточности 798
Хронической 840–841
Рефрактерной 846
При гипертензии 930
При беременности у собак 1021
При прогрессирующей почечной недостаточности 950
При заболеваниях мочевыводящих путей 932
При перитонеальном диализе 949–950
Дикие животные
Иммунизация 1326
Бешенство и 1323
Дилтиазем
При гипертрофической кардиомиопатии кошек 843
При гипертоническом кризе 931
При наджелудочковой тахикардии 817–818
Дименгидринат (Драмамин)
Токсичность 288
Справочные значения 1336т
Диметилсульфоксид (DMSO) при черепно-мозговых травмах 241
При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
Диоктила кальция сульфосукцинат для кошек 733, 734р, 735т
Дирофиляриоз
Собака
Диагностика во время беременности 1021–1022
Скрытая инфекция 870
Профилактика 872
Тестирование 870
Диагностика 870
Концентрация антигенов 880
С использованием анализа ELISA 42
Кошек 875р
Диагностика 875
Профилактика 878
Хорьков 1237
Осложнения 881–882
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Дисплазия локтевого сустава у собак 1094
Дисплазия трехстворчатого клапана
Клинические признаки у кошек 829т
Лечение 830т
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)
Диагностика и лечение 247
Дифференциальный диагноз 251–252
Как следствие расширения/заворота желудка 221
При шок 189, 194
У кошек 145–146
Тромбоцитопения и 503
Дистихиаз 1162
Вызывающий эпилепсию 1147
Дисфагия
Вследствие мегаэзофагуса у собак 681–682
Вследствие стоматита и воспаления зева у кошек 679
Дисэкдиз у рептилий 1267
Диуретические препараты
При хронической сердечной недостаточности 841
При рефрактерных отеках 846
При гипертензии 931
Гиперкалиемия и гипонатриемия при назначении 440
Взаимодействие с питательными веществами 799–800
Дифенгидрамин
Для кошек 618т
Применение 88–90, 89т
Справочные значения 1336т
Токсичность 288
Дифлоксацин
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 81т
Концентрация в тканях 84т
Дифференциальный диагноз дефицита биотина у кошек 642т
Дихлорофен
Побочные эффекты
У кошек 300т

- У собак 299т
 Дихлорфенамид при глаукоме 1168т, 1169
 Дицикломина гидрохлорид при заболеваниях мочевых путей 990т
 Диэтиленгликоль, токсичность 272–273
 Диэтилкарбамазина цитрат
 Побочные эффекты у собак 299т
 При инфекции вирусом лейкоза кошек 345
 Для профилактики
 дирофиляриоза у собак 872
 Диэтилкарбамазин-оксипендазол, токсичность 277т, 278
 Длинноцветковая лилия, токсичность 272т, 276
 ДНК
 Анализ 305
 Диагностика на основе 520–521
 Обработка и хранение образцов 523
 Тесты
 При наследственных заболеваниях у собак 999
 Справочные данные лабораторных показателей 1002
 Доберман
 Синдром нестабильности-малформации шейного отдела позвоночника 1083
 Хронический ринит и пневмония 514
 Скрытая кардиомиопатия 850р, 848–853
 Болезнь фон Виллебранда 497
 Добутамин
 При недостаточности миокарда у кошек 857
 При некардиогенном отеке легких 903–904
 При рефрактерной сердечной недостаточности 847
 При лечении шока 192
 Для кошек 144
 Дозирование препаратов
 Для кошек 147
 Таблица 1331т–1351т
 Доксидиклин
 При инфекции Bartonella spp. 370
 При гепатозоонозах 376
 При лептоспирозе 373
 Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Доксорубин (Адриамицин)
 Протокол лечения 539
 Химиотерапия 535–536
 При инсулиноме 424
 Пойкилоцитоз на фоне 486
 Домашние средства бытовой химии, токсичность 282
 Доминирующее поведение у птиц 1194
 Домперидон 695т
 Допамин
 При острой почечной недостаточности 230
 При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 251
 При недостаточности миокарда у кошек 858
 При некардиогенном отеке легких 904
 При почечной недостаточности с олигурией 939
 При панкреатите у кошек 791
 При лечении шока 192
 Для кошек 144–145
 Роль при
 гипердренокортицизме 428
 Агонисты допамина для аборта 1037р, 1038, 1041т
 Допексамин при шоке 192
 Дроперидол, побочные эффекты у собак 299т
- Дыхательные пути
 Увлажнение 883
 Полипы у кошек 886
 Опухоли 571
 Дыхательные пути, инфекции
 Грибковые 908
 У ежей 1221
 Едкие вещества, отравления 284
 Ежи
 Данные о биологии и размножении 1219т
 Содержание и ветеринария 1217–1222
 Еноты, вакцинация 1327
 Еноостомическая трубка 116
 Преимущества 115т
 Правила 116т
 При сепсисе 335т
 Поддерживающее питание больных раком 527
 Желатин модифицированный жидкий (Плазмагель) 109т
 Коллоидная терапия с 111
 Железо
 Справочные данные 1310т
 Лечение токсичности 269
 Железодефицитная анемия, характеристики морфологии эритроцитов 446р, 446–447
 Желудок
 Неоплазия 703
 Прокинетические препараты для 694
 Желудочный стаз у кроликов 1229
 Желудок, опорожнение
 Патологии и оценка 691т
 Действие эритромицина на 696–697
 Прокинетические препараты при 694
 Исследования 691–692
 Желудок, расширение/заворот
 Диагностика и лечение 216–217
 Измерение лактата 157
 Некроз при 221
 Параметры для инфузионной реанимации 218т
 Расширение газом у шиншил 1244
 Желудочно-кишечный тракт
 Гастронома и 698
 Оценка моторики 691
 Нарушения и клинические признаки 691т
 У шиншил 1244
 Функция, количественные тесты 1312т
 Неоплазия 702
 Энтеропатия с потерей белка 724
 Язвы, шок, их лечение 193
 Желчные кислоты
 Как гепатотоксины 772
 Гепатопортальная микроваскулярная дисплазия и 769–771
 Измерение концентрации при чрезмерном росте бактерий в тонком кишечнике 723
 Желчные пути, печень, заболевания
 Клиническая картина 744т
 Диагностический подход 743
 Фиброз печени и 763
 Урсодиоксилиевая кислота 779
 Живот
 Острый 211–216
 Дифференциальный диагноз 211, 212т, 1034
 Оценка и срочная помощь 212–216
 Анамнез 213т
 Альтернативы целиотомии 49, 50
 Жир
 Содержание в кормах (рекомендации Американской
- Ассоциации по контролю кормов (AAFCO)) 1319–1320т
 Пищевой 737–738
 Жировая эмульсия для парентерального применения 126т
 Жирные кислоты омега-3, диетотерапия 802
 Жирные кислоты см. также Незаменимые жирные кислоты Для декоративных рыб 1284
 Заболевания сердца и омега-3 жирные кислоты 802
 Журналы, как источник информации 35
 Заболевания легких, компьютерная томография 797
 Заболевания мочевыводящих путей у кошек см. также Цистит Антихолинергические препараты 988
 Бактериальная инфекция 969
 Необструктивные идиопатические 977
 Обструктивные 939
 Потенциальные показания для диеты 933т
 Диетические рекомендации при уратах 934–935т
 Заболевания спинного мозга Медикаментозное лечение острых состояний 243
 Загрязнение кормов для животных 296
 Безопасность 295
 Зайцеобразные, болезни зубов 1222
 Зайцы, вакцинация 1328
 Замена сердечного клапана 838
 Заменители слез 1153
 Заменители слезной жидкости на основе мази 1154т
 Зидовудин
 При вирусе иммунодефицита кошек 349
 При вирусе лейкоза кошек 344–345
 Змеи см. также Рептилии
 Лечение антибиотиками 1258т
 Диагностическая визуализация 1253
 Болезнь включений у ложноногих змей и удавов 1266
 Значение мазков крови 455
 Золапам, побочные эффекты У кошек 300т
 У собак 299т
 Золингер-Эллисон, синдром 698
 Золото, соли в дерматологии 610
 Зондовое питание см. также Микроэнтеральное питание 114, 115
 Различные способы 115т
 При сепсисе 336
 Раковых больных 527–528
 Методы энтерального питания, правила 116т
 Синдром переживания и 133
 Зонды и ДНК 306
 Зооноз см. также отдельные заболевания Bartonella spp. 366
 Микобактериоз птиц 1203т, 1204
 Декоративных птиц 1203т, 1204
 Сальмонеллез рептилий 1276
 Бешенство 357
 Зрачковый рефлекс
 Оценка 1128
 В норме 1145
 Зрительные проводящие пути 1136рр
 Зрачок см. также Анизокрия Анастомия 1145
 Зрение
 Проводящие пути 1136р
 Тестирование 1128
- Зрительный нерв, поражения
 Атрофия 1130
 Слепота вследствие 1131
 Анизокория вследствие 1138–1139
 Анизокория, обусловленная повреждением зрительного анализатора 1139т
 Неврит зрительного нерва 1185т
 Зубной ряд у шиншил 1244
 Зуд см. также Дерматит, Кожный покров
 Атопия и 635
 У кошек 615
 Лечение 616
 Незаменимые жирные кислоты при 612, 643
 При гиперчувствительности к препаратам 632
 «Горячие пятна» и 624
 Зудящие узелки на конечностях, см. Дерматит вследствие вылизывания
 Ибупрофен (Адвил, Мотрин) Токсичность 274
 Ивермектин см. также Дирофиляриоз
 Побочные эффекты у собак 299т
 Профилактическое лечение кошек против дирофиляриоза 878
 Игуаны. см. также Рептилии
 Проблемы с откладкой яиц 1272
 Вторичный гиперпаратиреоз, связанный с кормом 1269
 Идентификация домашних животных и системы возвращения пропавших животных 138
 Изосорбид динитрат при рефрактерной сердечной недостаточности 845
 Изотретиноин (Аккутан)
 В химиотерапии 544–545
 При адените салных желез 650
 Изофлуран, побочные эффекты у собак 299т
 Иксодовые клещи, см. также Клещи, Ушные клещи
 Как вектор 359, 360
 Вызываемые заболеваниями 359т
 Иксодовые клещи, см. также Клещи, Ушные клещи
 Как вектор 359, 360
 Вызываемые заболеваниями 359т
 Имидазолины, токсичность 206
 Имидаклоприд, токсичность 291т, 294
 Имипенем, при сепсисе 334т
 Имипенем/циластатин, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Имипрамин, при заболеваниях мочевыводящих путей 990т
 Иммунная система и гломерулонефрит у собак 940–942
 Иммуногистохимия
 При диагностике неоплазии 518
 Обработка образцов тканей для 519
 Иммуноглобулины
 Сывороточная концентрация у билей 1310т
 Иммунодефицит
 Причины 314т
 Наследственный (первичный) 588
 Перекрестный комбинированный 589
 У шар пеев 590
 Инфекционные заболевания и 310
 Вакцинация и 313
 Сцепленный с X-хромосомой 1000т
 Иммунодиагностика, см. также Иммунология

- CDs и родственные молекулы 578т
 Иммунофенотипирование у собак 576
 Иммунология см. также
 Иммунодиагностика
 Гематопоэтические цитокины 470
 Иммунофенотипирование, у собак 576
 Причины возникновения инфекционных заболеваний 310
 Иммуномодуляторы для кошек 581
 Иммуномодуляторы при вирусном лейкозе кошек 344–345
 Иммуномодуляторы, лечение вирусного иммунодефицита кошек 349
 Иммунообусловленные дерматопатии, нестероидная иммуносупрессивная терапия 609
 Иммунообусловленные заболевания см. Анемия, Тромбоцитопения и др. заболевания
 Иммуносупрессия
 На фоне гипотиреоза 390
 Препараты 581
 Иммунотерапия
 При атопии 640
 Кошек 643
 При зуде у кошек 618
 При папилломавирусной инфекции 648
 Иммунофенотипирование, у собак 576
 Иммунофлуоресцентный анализ при герпесвирусной-1 инфекции кошек 1148
 Иммунофлуоресцентный антителный тест
 При вирусе иммунодефицита кошек 347
 При вирусе лейкоза кошек 341–342
 Иммунофлуоресцентный непрямой анализ
 При Bartonella spp. 364, 369
 При Ehrlichia 362
 При коронавирусной инфекции кошек 354–355
 Импедансные инструменты 455
 Имплантация микроципа, у собак 139т
 Ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (иАКФ) 440т, Действие
 При гипертонии 931
 При гипертрофической кардиомиопатии кошек 842–843, 857
 При заболеваниях сердца у ховков 1234, 1236
 При недостаточности миокарда 849–850, 855–856, 858
 При рефрактерной сердечной недостаточности 857,
 При сердечной недостаточности 831, 835, 844, 868,
 При хронической сердечной недостаточности 839т, 839–842, 845–847
 При прогрессирующей почечной недостаточности 942, 952,
 Взаимодействие с питательными веществами 800, 803
 Ингибиторы карбоангидразы
 При глаукоме 1168т, 1168–1169
 Ингибиторы холинэстеразы, лечение интоксикации 269
 Индометацин, токсичность 274
 Инотропные препараты.
 При рефрактерной сердечной недостаточности 847
 Инсулин см. также Сахарный диабет, Инсулинома, Инсулиноterapia, Инсулин-независимый сахарный диабет
 Аллергические реакции 420
 Связывающие антитела 419–420
 Осложнения 417
 Способ введения и 418
 Кратковременность действия 419
 Препараты, увеличивающие выделение 414
 Эффективность 412
 Неадекватная абсорбция 419
 Передозировка 418
 Слабая ответная реакция на 420т
 Определение уровня при помощи радиоиммунного анализа 422
 Справочные данные 1313т
 Резистентность к
 Связанная с гипотиреозом 391
 Вызванная сопутствующими заболеваниями 420т
 Эффект Самоджи и 418
 Лечение оральными гипогликемическими препаратами 416
 Инсулин-независимый сахарный диабет, см. также Сахарный диабет, Инсулин, Мониторинг лечения 413
 Физиологические нарушения, вызывающие гипергликемию при 415р
 Инсулинома, см. также Сахарный диабет, Инсулиноterapia, Инсулин-независимый сахарный диабет
 Химиотерапия 424
 Диагностика и лечение 421–422
 Прогноз 425
 Хирургическое лечение 422
 Инсулиноterapia, см. также Инсулин, Сахарный диабет, Инсулинома
 Аллергические реакции на инсулин 420
 Осложнения при 417
 Низкая ответная реакция на 420т
 Оральные гипогликемические препараты и 416
 Мониторинг 411
 Кривая глюкозы 412
 Дисфункция нейтрофилов 513т
 Эффект Сомоджи 418
 Интенсивная терапия см. также Срочная помощь
 Острая почечная недостаточность 288
 Анестезия 167–170, 171т
 Распространение бактерий 260
 Отличие в интенсивной терапии кошек 142
 Коллоидная осмометрия 161
 Применение коллоидов 178
 Особенности в кормлении кошек 147–148
 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание 247
 Эпидуральное введение препаратов 173, 174т
 Микроэнтеральное питание 184
 Нейтропения 329
 Лабораторное тестирование 154
 Лечение сепсиса 333–336
 Лечение шока 189
 Трансвенозный водитель ритма 256–257
 Интерлейкины
 Перекрестный регулирующий эффект 473р
 Источники и применение 471
 Интерлейкин-3 465
 Интерпретация результатов диагностических тестов при заболеваниях надпочечников 382–384
 Интерпретация уровня азота мочевины крови при почечной недостаточности и гипертиреозе 399
 Интерстициально-клеточная опухоль 1032
 Интерферон
 Альфа-2а в дерматологии 611, 648
 При вирусном иммунодефиците кошек 349
 При вирусе лейкоза кошек 344–345
 При герпесвирусной-1 инфекции кошек 1149
 Инфаркт миокарда у кошек 854
 Инфекционные заболевания см. также Бактериальная инфекция, Грибковая инфекция и т.д.
 Антимикробная терапия 69
 Дифференциальный диагноз бактериальных, кожных инфекций кошек 642т
 Вызывающие иммунодефицит 592
 Дезинфицирующие вещества и антисептики 318
 Молекулярная биология 305
 Нейтропения 329
 Поражения глаз 337
 У сахарных летающих поссумов 1252
 Роговицы у кошек 1164–1165
 Рецидивирующая у веймаранеров 513т
 Резистентная 323
 Клещевая инфекция 359
 Инфекционный гепатит у собак
 Симптомы поражения глаз 338, 339т
 Тромбоцитопения при 503, 504т
 Инфекционный перитонит кошек (ИПК)
 Диагностика и профилактика 354
 Диарея новорожденных вследствие 708т
 Дисфункция нейтрофилов 513т
 Симптомы поражения глаз 338–339, 339т
 Перикардальные выпоты и 865
 Полимерная цепная реакция 306–308, 307т
 Тромбоцитопения при 503, 504т
 Рекомендации по вакцинации 315
 Инфекционный эндокардит 860
 Инфекция мочевыводящих путей
 Бактериальная у кошек 969–971
 Связанная с эндокринными нарушениями у собак 966–969
 Правила антибактериального лечения 967т
 Лечение сложных случаев 971–975
 Инфицированные язвы глаз 1163
 Информационные сайты
 Интернета о зоонозах 1203т
 Инфузионная терапия 103
 Коллоиды для 108
 При острой почечной недостаточности 229–231
 В интенсивной терапии для кошек 142
 При патологических родах у собак 1027
 При черепно-мозговых травмах 236т, 238
 При расширении/завороте желудка 218–219
 При гиперкальциемии 402
 При парвовирусном энтерите 711–712
 При шоке 190
 Рептилий 1260
 Физиология 178
 Методы 103
 Методы доступа к сосудам 164
 Ирландские сеттеры
 Синдром гранулоцитопатии собак 513
 Искусственное осеменение сук 1006–1008
 Итраконазол (Споранокс)
 При дерматофитии 658
 При Malassezia дерматите 654
 При инфекции Pythium spp. 378
 При грибковой инфекции респираторного тракта 910–911
 Ифосфамид, в химиотерапии 542
 Йод
 Побочные эффекты у кошек 300т
 Как антисептик 320–321
 Радиоактивный см.
 Радиоактивный йод, лечение
 Стабильный 396т
 Лечение гипертиреоза 398
 Йоркширские терьеры
 Гепатопортальная микрососудистая дисплазия 769
 Йохимбин (Йобин)
 Побочные эффекты у собак 299т
 Птиц 1216
 Ко-фенотроп при кашле 892
 Каберголин, при аборте 1041т
 Калий см. также Гиперкалиемия и Гипокалиемия
 Внутривенное введение при миопатии кошек 1076т
 Высокая концентрация в эритроцитах 478т
 Добавки
 При гипокалиемической миопатии кошек 1075
 При лечении ингибиторами АКФ 800
 При расширении/завороте желудка 219
 Вентрикулярная аритмия и 205
 Калицивирусная инфекция, рекомендации по вакцинации 310, 312
 Калия бромид
 Мониторинг лекарственной терапии 62т
 При судорожных нарушениях у собак 1049, 1050т
 Калия хлорид, добавки при лечении гиперкальциемии 410
 Калия цитрат (Полицитра-К, Уроцит-К), при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
 Калории
 Оценка, в промышленных кормах для животных 118–119
 В низкокалорийных кормах и кормах с низким содержанием жира 123т
 Почечная недостаточность и 930
 Кальций см. также Гиперкальциемия, Гипокальциемия
 При патологических родах у собак 1027
 Лечение при гипокальциемии 403–408, 404т
 Кальцитонин
 При гиперкальциемии 402т, 407
 Для игуан 1271–1272
 Кальцитриол (Рокальтрон)
 Доза 406
 При гипопаратиреозе 402
 При прогрессирующей почечной недостаточности 951
 Кальция глюконат
 Лечение при гипокальциемии 404, 404т, 405
 У рептилий 1272
 Для зеленых игуан 1274

- Кальция двунатрия эдтат (ЭДТА) при интоксикации 267т
- Кальция ипидат
Дозы 396т
При гипертиреозе 398
- Кампилобактериоз
Вызывающий диарею у новорожденных 707, 708т
Зооноз у декоративных птиц 1203т
- Канамицин
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Токсичность 274
- Кандидоз, вызывающий тромбоцитопению 504т
- Карбамат, интоксикация 290
- Карбапенем (имипенем-циластатин)
При энтерококковой инфекции 326
При лечении лихорадки 331т
- Карбимазол (Нео-мерказол)
Побочные эффекты 397, 397т
Дозировка 396т
При гипертиреозе 396т
- Карбонат кальция, добавки при гипокальциемии 404т, 405, 406
- Карбоплатин
Протокол лечения 530–531
Химиотерапия 537, 542–543
- Карведилол при кардиомиопатии доберманов 849–850
- Кардиазем при гипертрофической кардиомиопатии кошек 855
- Кардиомиопатия см. также Сердечная недостаточность
- Дилатационная
Дефицит карнитина и 801–802
Диетотерапия при 798
Жирные кислоты омега-3 при 802
- Кахексия, обусловленная 798–799
- Таурин и 801
У американских кокер спаниелей 853
У кошек 854
Диагностика и лечение тромбоэмболии при кардиомиопатии 858–859
Лечение бессимптомной 855
Лечение таурином 841
Оценка при интенсивной терапии 145
Срочная помощь 865
У хорьков 1236–1237
- Гипертрофическая
У кошек 854, 856
Срочная помощь 856
Диагностика и лечение 854, 842–843
У хорьков 1237
- Скрытая у доберманов 850р, 848–853
- Предсердная тахикардия и 815, 818
- Кардиопульмонарная реанимация
Дефибрилляция 203
На открытой грудной клетке 197
Показания для 197т
- Кармустин, химиотерапия 542
- Карнитин
При сердечной недостаточности 841
- Дефицит
Кардиомиопатия американских кокер спаниелей при 853
Роль в дисфункции сердца 801–802
- Карпрофен (Римадил)
При остеоартрите 1110
Для обезболивания 103
Справочные сведения 1339т
- Кастрация кроликов и грызунов 1227
- Кастрация шиншил 1246
- Катетеризация сердца
У животных с открытым артериальным протоком 832
- Катетеры
Артериальные 165–167
Для перитонеального диализа 948
Для инфузионной терапии 105–106
Уретральные 959
- Кахексия
Кормление при раковых опухолях 524
Сердечная 798–799
- Кашель при трахеальном коллапсе
В связи с сердечной недостаточностью 891
Лечение 891–892
- Квинтокс, токсичность 275
- Кевксонд
Дерматоз, реагирующий на лечение гормоном роста 441
- Кератинизация, нарушения
Незаменимые жирные кислоты 615
- Кератит см. также Роговица, Глаза
Вследствие системных инфекционных заболеваний 339т
- Хронический поверхностный 1157
- Еозинофильный 1160
- Вследствие герпесвирусной инфекции кошек 1149–1150
- Пигментный 1157–1158
- Язвенный 1161
- Кератоконъюнктивит сухой
Вследствие гипотиреоза 389
Диагностика и лечение 1151
- Кератит вследствие 1163
- Заменители слез при 1154т
- Кератопатия буллезная у кошек 1182
- Кератотомия поверхностная 1164
- Керн-терьеры
Гепатопортальная микрососудистая дисплазия 769
Дефицит пируваткиназы 478т
- Кесарево сечение
Показания для собак 1028
- Кетамин
Побочные эффекты
У кошек 300т
У собак 299т
Заболевания сердца у кошек и 144–145
Применение 168–169, 171т
Для птиц 1216
- Кетоконазол (Низорал)
При дерматомии 658
При гипердренокортицизме 429
При *Malassezia* дерматит 654
- Кетопрофен, токсичность 286, 288
- Кеторолак (Торадол) для обезболивания 103
- Кислород
Кривая для оксиглобина 487р
В тканях при сепсисе 334–335
Кислородные радикалы при сепсисе 336
- Кислотно-основной баланс см. Ацидоз, Алкалоз
- Кистозное поражение глазницы 1179
- Кишечник
Чрезмерный рост бактерий 719
Неоплазия 704
Проницаемость 721–722
Прохождение пищевой массы, перистальтика 692т
- Энтеропатия с потерей белка, обусловленная лимфангиэктазией кишечника 724
- Клемастин фумарат
Для кошек 618т
Токсичность 288
- Клетчатка, пищевые источники 742т
- Клещевой паралич, вектор 360т
- Клещи см. также Демодекос, Клещи, как вектор
- Аргасовые 359
Вызванные ими заболевания 360т
- Notoedres* spp.
Дифференциальный диагноз 642т
- Соскобы кожи 598
- Sarcoptes* 598
- Иксодовые клещи 359, 360
Вызываемые заболеваниями 359т
- Ушные
Дифференциальный диагноз инвазии *Otodectes cyanotis* у кошек 642т
- Клещи и блохи, активные вещества в средствах против них 291т
- Паразитирующие в воздухоносных мешках у мелких птиц 1211
- Клещи, как вектор см. также Демодекос, Клещи
- Аргасовые 359, 360
Иксодовые 359, 360
При инфекции *Bartonella vinsonii* 363
При гепатозоонозах собак 374
При заболеваниях 359
Ушные клещи Готча 360т
- Клизмы при констипации у кошек 733
- Клиндамицин (Антироб, Клеоцин)
Побочные эффекты
У кошек 300т
У собак 299т
При нейтропении 332
При сепсисе 334т
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Кломипрамин
При акральном дерматите вследствие вылизывания 630
При самотравматизации 136
- Клостридиальная инфекция
Вызывающая диарею у новорожденных 707, 708т
Хронический колит и 729
- Клотримазол (Велтрим)
Побочные эффекты у собак 299т
Токсичность мази 289
При назоальном аспергиллезе 379
- Коагулопатии
И тромбоцитопения 503
Наследственные 497, 499
- Кобаламин
Дефицит при экзокринной недостаточности поджелудочной железы 741, 792
- Мальабсорбция 478т
- Кобальт-60, приборы 551
- Когнитивная дисфункция у собак, диагностика и лечение L-депренилом 93
- Кожная реакция в области инъекции 634
- Кожные заболевания у рептилий 1176
- Кожные поражения при почечной гломерулопатии 943
- Кожный покров см. также Дерматология, отдельные заболевания
- Гистиоцитарные болезни 668
- Папилломатозная инфекция собак 646
- Питиоз 377
- Соскобы 598
И почечная гломерулопатия грейхаундов 943
- Кожный покров, опухоли
У хорьков 1240–1241
Лучевая терапия 551
Иммунофенотипирование при опухолях округлых клеток 577–579
- Козеквин при остеоартрите 1111
- Кокер-спаниели, кардиомиопатия 853
- Кокцидии 1327
Диарея новорожденных 708т
- Кокцидиомикоз
Поражения глаз 339т, 340
Диагностика и лечение дыхательных путей при 911
- Колит
Этиология 727т
Хронический у собак 726
Диетотерапия 730, 742
- Колли, серые мраморные
Циклический гемопоэз 514, 478т
- Коллоидное давление
Онкологическое у кошек при интенсивной терапии 143
- Осмотическое 161
Коллоидный осмометр 161–162, 162р
- Коллоиды
При черепно-мозговых травмах 237т
При сепсисе 334
При лечении шока 190–191
Фармакологические свойства 179т, 180т, 179–181
Рекомендации 178
Растворы 109т
Применение 108
- Колонии-стимулирующий фактор см. также Гранулоцитарный колонии-стимулирующий фактор
- Колоноскопия 729–730
- Колхицин
При фиброзе печени 766–767, 767т
Побочные эффекты 784
- Колэктомия при мегаколоне 734р, 736
- Компьютерная томография
Сравнение с эхокардиографией 796
При кардиопульмонарных заболеваниях 796
При новообразованиях в надпочечниках 434–435
- Гипофиз 432
У рептилий 1256–1257
При черепно-мозговых травмах 236
- Компьютеры, для поиска ветеринарной литературы 34
- Констипация
У кошек 732
Диагностика и лечение 733
Медикаментозное лечение 735т
Вследствие уремии 954
У шиншил 1245
- Конъюнктивальный лоскут 1162, 1162т
- Конъюнктивит 1133
Острый, обусловленный герпесвирусом-1 кошек 1149
Обусловленный системными инфекционными заболеваниями 337
У собак
Причины 1143, 1144т
Диагностика и лечение 1143, 1144т
Хронический, обусловленный герпесвирусом-1 кошек 1149–1150
У шиншил 1244
- Корма см. также Диета, Кормление.
Профили питательных веществ, рекомендуемые Американской Ассоциацией контроля кормов (AAFCO) 1319–1320т

- Повышенная чувствительность 603
Классификация по содержанию натрия 801т
Домашнего приготовления при заболеваниях сердца 803
Инструкции на упаковке 124р
Информация об ингредиентах 119–120, 121р
Метаболическая энергия на этикетке 122р
Оценка питательности на этикетке 118
Безопасность для домашних животных 295
Корма, случаи отравления 266т
Кормление *см. также* Анорексия, Корма, Аллергия на компоненты корма, Чрескожная гастростомическая трубка, Питательные трубки
Рекомендации по профилям питательных веществ Американской Ассоциацией контроля кормов (AAFCO) 119, 120т, 1318, 1319–1320т
Адекватный состав 120–121
После расширения/заворота желудка 222
И тельца Хайнца 483–484
И перитонеальный диализ 949–950
Оценка по упаковке на готовых кормах 118
Для животных с раковыми заболеваниями 459
Неправильное кормление зеленых игуан 1169
Действие на распространение бактерий 261
Зондовое *см.* Зондовое питание, Микроэнтеральное питание
Определение потребности в калориях у кошек 776
Диарея новорожденных, связанная с 706
При острой почечной недостаточности 231–232
При диарее 736
При заболеваниях сердца 798
Для ежей 1218–1219
При парвовирусном энтерите 711–712
При чрезмерном росте бактерий в тонком отделе кишечника 723
Пища, приготовленная в домашних условиях, при заболеваниях печени 784
Гипоаллергенная диета 603
Для животных с раковыми заболеваниями 524
При черепно-мозговой травме 241
При интенсивной терапии 261
Кошек 147–148
При заболеваниях печени 782
Микроэнтеральное *см.* Микроэнтеральное питание
Зондовое питание
Шиншилл 1243
Декоративных рыб 1282
Кроликов 1230
Сахарных летающих поссумов 1248, 1248–1249т
Парентеральное *см.* Парентеральное кормление
Безопасность готовых кормов для домашних животных 295
Диета с ограничением белка, влияние на печень 754т
Рекомендации при заболеваниях мочевыводящих путей 932
Корнеосклеральная транспозиционная хирургия 1163–1164
- Коронавирусная инфекция
Титры антител 354–355
Диарея новорожденных вследствие 708т
Коронарная артерия, поражение 820
Корродирующие вещества, отравления *см.* Едкие вещества
Кортизол *см. также* Гиперадренокортицизм (болезнь Кушинга), Гипоадренокортицизм (болезнь Аддисона)
Влияние заболеваний, не связанных с надпочечниками 426
Справочные значения 1313т
Кортикостероиды *см.* Кортизол, Глюкокортикоиды, Глюкокортикостероиды
Кортикотропин-релизинговый гормон, роль при гиперадренокортицизме 428
Костный мозг
Биопсия при тромбоцитопении 503
Распределение клеточных типов
У кошек 1302т
У собак 1301т
Кошачьи *см. также* Кошки, отдельные заболевания
Рекомендации по вакцинации 310
Кошки, *см.* *также* отдельные породы и болезни.
Особенности дыхания 144т
Интенсивная терапия 142
Области для имплантации микрочипов 139т
20 пунктов контроля состояния 142т
Козным Q10 при заболеваниях сердца 802
Крапивница вследствие лекарственной гиперчувствительности 632
Креатинин
Дифференциальный диагноз при повышенной концентрации 152т
Интерпретация при почечной недостаточности и гипертиреозе 399–400
Концентрация в когтевом ложе 947–948
Клиренс 48
Крестцовая и подвздошная кости
Диагностика и лечение вывиха 1117
Крестцовая кость, переломы 1117, 1118р
Крестцовая кость и хвостовые позвонки, диагностика и лечения травм 1113
Крики полукаев 1195–1196
Криопреципитат при наследственных коагулопатиях 500
Криотерапия при папилломавирусных инфекциях 647–648
Криптококкоз
Симптомы поражения глаз 339т, 339–340
Дыхательные пути, диагностика и лечение 911
Крипторхизм 998–999
Криптоспоридиоз
Анализ ELISA для диагностики 42–43
У рептилий 1280р
Диагностика и лечение 1280–1281
Кристаллоиды
Состав растворов 126т
При терапии шока 190
Кристаллурия, связанная с применением препаратов 936
- Кровотечение
Нарушения свертываемости *см.* Гемостаз
Время кровотечения
При болезни фон Виллебранда 498–499
Из слизистой оболочки щеки 1311т
Справочные значения 1310–1311т
После применения яда гадюки Рассела 1311т
Кровотечение
Применение коллоидов 180т
Кровь *см. также* Переливание крови
Перекрестные пробы 459–460
Оценка крови по суточному сбору мочи 43–45
Оксиглобин при переливании 487р, 488
Продукты крови для переливания 463–464
Кровяное давление *см. также* Гипертензия и Гипотензия
Новообразования в надпочечниках и 436
У кошек при интенсивной терапии 142–143
Методы измерения 926–927
Мониторинг с натрия нитропруссидом 253–255
Нормальное и патологическое 926
Крокодилы, антибиотикотерапия 1258т
Кролики *см. также* Грызуны
Болезни зубов 1222
Кастрация 1226
Кормление 1230
Трихобезоары и желудочный стаз 1229
Вакцинация 1328
Круглоклеточная лейкоцисторфия, аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
Крючковидный отросток, отрыв 1095
Ксантин, сложные уролиты 964т
Ксилазин (Ромпун)
Побочные эффекты у собак 299т
Эпидуральное введение 175
Применение 168
Для птиц 1216
Культивирование грибов, методы в дерматологии 601–602
Культивирование крови
При инфекции *Bartonella* spp. 365
При эндокардите 862
При нейтропении и лихорадке 330–331
Культивирование *см. также* Диагностические тесты, Лабораторные справочные значения
Бактериальные среды
Антибактериальная терапия 69–70
Эндокардит и 861–862
При чрезмерном росте бактерий в тонком кишечнике 721–722
При инфекции *Pythium* spp. 378
Для аквариумных рыб 1289
Резистентная инфекция и 323
Курае 268т
Кусаные раны у шиншилл 1243
Кушинга, болезнь *см.* Гиперадренокортицизм
Лаборатории
Для тестов на аллергию *in vitro* 638т
Гематологические приборы 453
Лабораторные справочные значения *см. также* Лабораторные тесты, Диагностические тесты, Справочные данные
- Биохимические
Шиншилл 1243т
Летающих сахарных поссумов 1251т
Влияние других веществ на 1305т
Справочные данные 1303т
Эндокринной системы 1313т
Относительные собак и кошек 1297
Простатической жидкости 1316т
Газов крови 1310т
Бронхоальвеолярных смывов 1315т
Спинномозговой жидкости 1315т
Скрининговых тестов свертывания крови 1311т
Гематологических 1298т
Гормональных анализов 1313т
Желудочно-кишечной функции 1312т
Мочевыделительной/почечной функции 1314т
Лабораторные тесты, *см. также* Диагностические тесты, Лабораторные справочные значения 154
Точность срочных и традиционных анализов 154–155
При атопии 635–637, 638т
Срочные 154
Биохимические
Дифференциальный диагноз нарушений 152–153т
Влияние неадренальных заболеваний на функцию надпочечников 425
Интерпретация результатов при заболеваниях надпочечников 382
Интерпретация результатов при заболеваниях щитовидной железы 382
При бактериальной инфекции мочевыводящих путей кошек 970
При инфекции *Cryptosporidium* у рептилий 1280
При дерматологических заболеваниях 598
При определении соотношения риск/успех хирургической операции 51т
При дифференциации острой почечной недостаточности от хронической 945
При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 249–250
При вирусе иммунодефицита кошек 346
При вирусе лейкеоза кошек 341–344
При наследственных эритроцитарных нарушениях 418
При заболеваниях печени у кошек 759т
При мониторинге черепно-мозговой травмы 236т
При полиурии и полидипсии 924–925
Для мониторинга лекарственной терапии 59
Обработка образцов тканей 518р
Иммунофенотипирование у собак 576
Молекулярные 520
Лактатов 157
Лабрадор ретриверы
Вегетососудистая дистония 1046т
Лагофтальм 1162
Лазерная терапия при папилломавирусной инфекции 648–649

- Лактат
Применение 158
При сепсисе 335–336
Лактация, влияние на
гематологические показатели
У кошек 1302т
У собак 1300т
Лактоза пищевая 737–738
Лактулоза (Цефулак)
При констипации у кошек 734р,
735т, 735
Лампа Вуда, обследование 601
На дерматофитию 656
Ламы, вакцинация 1328
Лангерганса клетки, патогенез
гистиоцитоза 668–669
Лансопразол, при заболеваниях
пищевода 689
Левамизол при системной
красной волчанке 587
Левотироксин
При микседемной коме 390–391
Мониторинг заместительной
терапии 393–394
Фармакокинетика 393
Легкие, новообразования 573,
574т
Лейкоз см. также Вирус лейкоза
кошек, Лейкоциты
Цитограммы и гистограммы
лейкоцитов 448р
Иммунофенотипирование 576
Лейкопения и парвовирус 711
Лейкоцитоз, обусловленный
гепатозоонозом 375
Лейкоциты
На цитограммах при патологии
448р
На гистограммах 447
Интерпретация 444
В норме 446р
Дефицит адгезии 591
Лейомиома
Желудка 703–704
Гортани и трахеи 574т
Лейомиосаркома, назальная и
параназальная 572т
Лейшманиоз
Интерлейкины и 474т
Симптомы поражения глаз 339т,
340
Тромбоцитопения вследствие
504т
Лекарственная терапия
Противоопухолевая 532
Новые препараты и их
применение 542
Протоколы лечения 529–531
Вызывающая анизокорию
1137–1138
Вызывающая диарею
новорожденных 708т
Неудачи применения 324т
Для шинжилл 1246
При вирусном лейкозе кошек
344–345
При паразитарных заболеваниях
ЖКТ у собак 1329т–1330т
Иммуносупрессивная 581
Рекомендации по вакцинации
животных с иммунодефицитом
314
Взаимодействие с
питательными веществами
799
Резистентность к химиотерапии
547
Небезопасное применение 300
Патологическая линия у рептилий
см. Дискедис
Лекарственные препараты,
токсичность см. также
токсичность отдельных
препаратов 298
Лекарственный дерматит 631,
632т
Лечение 635
Лептоспироз
Диагностика и лечение 371
Тромбоцитопения вследствие
503, 504т
Тест на микроагглютинацию 372
Рекомендации по вакцинации
310
Леупролида ацетат
При проблемах с откладкой яиц
у клеточных птиц 1201
При неоплазии хорьков 1240
Лефлуномид, как
иммуносупрессивный препарат
585
Лечение препаратами местного
действия
Кошек 618–619
При пиотравматическом
дерматите 625
Лидокаин
При дефибрилляции 203
При эпидуральной
анальгезии/анестезии 174,
174т
При желудочковой аритмии 824
С расширением/ заворотом
желудка 218–219
Для кошек при интенсивной
терапии 148
Для местного применения 102
В интенсивной терапии 148,
164, 166, 170, 172
Лизин, лечение герпесвирусной-1
инфекции кошек 1149
Лимфома
У собак
Ракочная кахексия при 525
Протоколы лечения при
538–541
Хронический колит 728–730
Желудочно-кишечная 704
Иммунофенотипирование
579–580
У хорьков 1240
Кишечника 704
Полости носа и околоносовых
пазух 572т
Иммунофенотипирование при
неэпителиотрофической
кожной 578–579
Носового зеркала 571т
Гортани и трахеи 574т
Зрительного нерва 1187
Неврологические болезни при
ретровирусе и 352
Лечение при резистентности к
нескольким препаратам 547
Лимфомаоидный гранулематоз
Легких 575т
Носового зеркала 571т
Лимфомаплазматичарный энтерит,
сопровождающийся
энтеропатией с потерей белка
724
Лимфоцитарно-плазматичарный
энтерит, действие на печень 754
Лимфоциты
Иммунофенотипирование у
собак 576
Интерлейкины 471
Линолевая кислота, источники 612
Липидоз печени
Клинические признаки 759т
Гипокалиемия и 784
Диетотерапия при 783, 784
Панкреатит у кошек и 790–791
Лечение 774
Липиды
Вызывающие отклонения в
биохимических показателях
1303т
Пищевые и почечная
недостаточность 951
При сепсисе 336
Лисицы, вакцинация 1326
Лихорадка
Антибиотики при нейтропении
330–331т
Вследствие гепатозооноза
375–376
Вектор, связанный с
рецидивами 360т
Лечение нейтропении при
330–331
Лоблаглатин 543
Локтевой сустав
Анатомия у собак 1094
Дисплазия у собак 1094
Неконгруэнтность 1096–1097
Ломустин 542
Лоси, вакцинация 1328
Луфенурон
Побочные эффекты
У кошек 300т
У собак 299т
Токсичность 294
Лучевая терапия
При акральном дерматите
вследствие вылизывания 629
Способы применения 551
Лучевая терапия, линейные
ускорители 552
Львы, вакцинация 1326
Лютеинизирующий гормон
Измерение 1016
Пик концентрации 1014т
Магниево-аммонийно-фосфатные
уролиты 964т, 964
Магний см. также Гипомагниемия
Влияние на обмен веществ 205
С расширением/ заворотом
желудка 218–219
Заболевания сердца и 801
Магнитный резонанс
Образований в надпочечниках
435
Гипофиза 432
Для рептилий 1256–1257
Макролидные эндектоциды для
профилактики дирофиляриоза у
собак 872
Макрофаговый
колониестимулирующий фактор
465
Макулопапулезный дерматит,
обусловленный лекарственной
гиперчувствительностью 632т,
632–633
Маннитол
При острой почечной
недостаточности 231
При черепно-мозговых травмах
237т, 240–241
При глаукоме 1168т, 1168
При олигурической почечной
недостаточности 939
Масло, как источник незаменимых
жирных кислот
Подсолнечник 612
Вечерняя примула 612
Семена огуречника 612
Другие виды 612
Семена растений 613
Материнские антитела и
вакцинация 312
Мебендазол, побочные эффекты у
собак 299т
Мегакарициты на
скаттерграммах и гистограммах
447
Мегаколон у кошек, диагностика и
лечение 733
Мегаэзофагус см. также Пищевод
Вследствие гипотиреоза
388–389
У собак 681
Причины 682т
Вследствие тяжелой
псевдопаралитической
миастении 682–683
Мегестрола ацетат (Овабан), при
зуде у кошек 618
Медведи, вакцинация 1327
Медетомидин 168
Доза для эпидуральной
анальгезии/анестезии 174
Для птиц 1216
Медный гепатотоксикоз 784
Медный токсикоз
Аутосомный рецессивный
способ наследования 1000т
Лечение 269
Медуллоэпителиома у собак 1186,
1187т
Международная Система единиц
(СИ)
Переводные коэффициенты для
клинической биохимии 1304т
Гормональные анализы в СИ
1313т
Межпозвоночные диски,
заболевания см. также
Поражение спинного мозга
Шейного отдела 1081
Меклофеномальная кислота,
побочные эффекты 299т
Мексилетин при желудочковой
аритмии 825
Меланома
Гортани 574т
Носового зеркала 571т
Глазного яблока
У кошек 1186
У собак 1185
Myasthenia gravis и мегаэзофагус
682
Меларсормина гидрохлорид
(Иммитицид) см. также
Дирофиляриоз
Назначение 881
Современное применение и
побочные эффекты 879
Мелатонин
Клиническое применение 623
При алопеции у собак 620
Мелкие птицы
Распространенные препараты
1209т
Заболевания 1208
Содержание 1207
Менингиома, вестибулярные
симптомы при 1058–1059
Менингит-артериит стероид-
реагирующий у собак 1068
Месна 545
Химиотерапия 542
Метаболические заболевания
Вызывающие иммунодефицит
592
Воздействие на печень 755–756
Поражение костей у зеленых
игуан 1269
Металлы, безопасность
промышленных кормов для
домашних животных 297
Метапротеренон, токсичность
204, 205т
Метгемоглобинемия
Анемия с тельцами Хайнца и
484–485
Метенамин, как антисептик для
мочевыводящих путей 977–978
Метиленовый синий
Как антисептик мочевыводящих
путей 978
Анемия с тельцами Хайнца
вследствие применения 483
Метилксантин, производные, при
хроническом бронхите 896
Метилметакрилатный костный
цемент при нестабильности-
малформации шейного отдела
позвоночника 1087–1088
Метилпразол (4-метилпразол)
при отравлениях
этиленгликолем 267т
Метилпреднизолон
Побочные эффекты у кошек 300т
При заболеваниях спинного
мозга 246–247
Метимазол (Тапазол)
Побочные эффекты 397
Дозировка 396т
При гипертиреозе 396
При почечной недостаточности
401

- Метиокарбамол при отравлениях стрихнином 271
- Методы интраназального введения клотримазола 379
- Метоклопрамид (Реглан)
- При парвовирусном энтерите 712т
- Применение и взаимодействие 695–696, 695т
- При почечной недостаточности 954т
- Метоксиморфолино-доксорубин, в химиотерапии 543
- Метопролол при интоксикации бета-агонистами 206
- Метотрексат 581
- Протокол 530
- Химиотерапия 535
- Метронидазол (Флагил)
- При хроническом колите 731
- При нейтропении 332
- При сепсисе 334т
- Признаки поражения вестибулярного аппарата при передозировке 1058
- Метформин (глюкофаж) 414т
- Мехлоретамин, протокол лечения 521
- Мидазолам 168
- Миелография при синдромах нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника 1083т
- Миелопозз, факторы 465
- Мизопростол при желудочно-кишечных нарушениях, обусловленных шоком 193
- Микобактериоз
- У декоративных птиц 1203т
- Птиц 1204
- Диагностика и лечение 1205–1207
- Эффективность дезинфицирующих средств и антисептиков 319т
- Резистентность 323
- Лечение у кошек 146–147
- Зооноз 1203т, 1204
- Миконазол, токсичность крема 289
- Микоплазмоз, с конъюнктивитом у кошек 1134
- Микотическая инфекция у мелких птиц 1210
- Микотоксины в промышленных кормах для домашних животных 296–297
- Микофенолата мофетил (Целцет), как иммуносупрессивный препарат 584–585
- Микрофилярии, тесты
- У кошек 876
- У собак 872
- Микрочипы
- Для идентификации домашних животных 138
- Производители 139т
- Места у животных для имплантации 139т
- Микроэлементы при парентеральном питании 127т
- Микроэнтеральное питание см. также Зондовое питание 184
- Показания для 186, 186т
- Цели 185, 185т
- При анорексии 184, 185т, 186т, 187т, 188
- Техника применения 186–187
- Растворы 187т
- Микседемная кома вследствие гипотиреоза 390
- Милбемидина оксим см. также Дирофиляриоз
- Побочные эффекты у собак 299т
- Профилактика дирофиляриоза у кошек 878
- Минеральные вещества
- Содержание в промышленных кормах для домашних животных (Американской Ассоциации контроля кормов, AAFCO) 1319–1320т
- Для декоративных рыб 1284
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) см. также отдельные препараты или микроорганизмы.
- Антибиотиков 71т
- Хинолонов 81т
- Миноксидил, токсичность 289–290
- Миоз, состояния, вызывающие миоз 1137
- Миозит жевательных мышц 1178
- Миозит жевательных мышц, диагностика и лечение 1178
- Миокард, поражение 854
- Миопатия стройной и полусухожильных мышц 1079
- Миопатия
- Кошек
- Врожденная миопатия кошек 1077
- Гипокалиемиическая 1075
- Стройной и полусухожильных мышц у собак
- Диагностика 1079
- Лечение 1080
- Митоксантрон
- Протокол 530
- Химиотерапия 536
- Митотан (o,p'-DDD, Лизодрен)
- При новообразованиях надпочечников 436
- При гипернадпочечниковом синдроме 429
- Для хорьков 438
- Мониторинг 382
- Митральный клапан, дисплазия, у кошек
- Клиническая картина 829т
- Лечение 830т
- Молекулярная биология
- Определение терминов 307т
- При инфекционных болезнях 305
- Молекулярная диагностика, проблемы 520
- Молозиво, нарушение получения, приводящее к иммунодефициту 592
- Мониторинг по Холтеру при скрытой кардиомиопатии 848–849
- Мониторинг применения препаратов 59
- Формула для расчета доз 64т
- Интерпретация результатов 66
- Моноциты
- Действие гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на 465
- Интерлейкины 470
- Морфин
- Острый живот и 215
- При острой боли 101т
- При эпидуральной анальгезии/анестезии 173, 174т
- Моча
- Концентрация антибиотиков 974
- Действие кортизола на надпочечники 426
- Соотношение кортизол : креатинин 384
- Отвод мочи при трубочной цистостомии 959
- Факторы, предрасполагающие к преципитации препаратов в моче 936т
- Глюкоза при мониторинге сахарного диабета 412
- Лептоспиры в моче 372
- Определение pH в серии образцов 47
- Консерванты мочи 45–46
- Показания для сбора фиксированных во времени образцов 44т
- Посев мочи
- У кошек 969
- Примерный объем 49
- Тест на лишение воды 925
- Подкислители 978
- Мочевой пузырь, см. также Цистит, Заболевания мочевыводящих путей у кошек
- Инфекция мочевыводящих путей и атония мочевого пузыря 974
- Биопсия с помощью шпигель-кусачек 975
- Функция при травме крестцового отдела позвоночника 1113
- Методы опорожнения 44т
- Парасимпатическая иннервация 989р
- Травма 939–940
- Мочевыводящие пути см. также Почки, Заболевания мочевыводящих путей, отдельные нарушения и органы
- Диетотерапия 932
- Защитные факторы 972т
- Биопсия щипцами 975
- Травма 939–940
- Мочевыводящая функция, справочные данные 1314т
- Обструкция 939
- Мочные средства, токсичность 282
- Мукополисахаридоз, аутоиммунный рецессивный способ наследования 1000т
- Муритан, токсичность 275
- Мыло, отравление 282
- Мышечная дистрофия
- Наследование, сцепленное с половой X-хромосомой 1000т
- Мюллеровы протоки
- Производные, нарушения полового развития 995т
- Синдром персистенции 997
- H2-блокаторы
- При заболеваниях пищевода 689
- Токсичность 288–289
- Навязчиво-компульсивные нарушения и акральный дерматит вследствие вылизывания 630
- Надклапанный аортальный стеноз
- Катетеризация сердца при 832
- Клиническая картина у кошек 829т
- Хирургическое лечение 836
- Лечение кошек 830т
- Надпочечник (и)
- Воздействие других заболеваний на результаты тестов функции надпочечников 425–428
- Дисфункция см.
- Гипернадпочечниковый синдром (болезнь Кушинга), Гипоаденокортицизм (болезнь Аддисона), Неплазия
- Новообразования
- Диагностика и лечение 433–436
- Дифференциальный диагноз 433т
- У хорьков 437–439, 1239–1240
- Назначение препаратов щенным собакам 1023
- Назогастральные трубки 115
- Осложнения 116т
- Правила 116т
- Преимущества 115т
- Назозофагеальные трубки 115
- Осложнения 116т
- Правила 116т
- Преимущества 115т
- Налбуфин
- Для обезболивания 101т
- Для птиц 1215–1216
- Налоксон 171т
- Для птиц 1216
- Налтрексон (Рева) при самолечении 136
- Напроксен, токсичность 274
- Напряженный пневмоторакс 918–919
- Наружный отит см. также Уши, Глухота
- Методы промывания слухового прохода 662–663
- Глюкокортикоиды 664–665
- При инфекции Malassezia 665
- При инфекции Pseudomonas 667
- При инфекции Pseudomonas aeruginosa 324, 324т, 325
- Нарушения при андроген-зависимой маскулинизации 997
- Наследственные заболевания см. также Врожденные заболевания
- Тесты ДНК для собак 999
- Репродуктивного тракта 994
- Наследственные нарушения
- Глухота при породной предрасположенности 1062, 1062т
- Диагностика и лечение коагулопатий 497
- Иммунодефицит 588
- Дисфункция нейтрофилов 513
- Эритроцитов 478т
- Диагностика и лечение 480
- Натрий см. также Гипернатриемия, Гипонатриемия
- Пищевой и рефрактерная сердечная недостаточность 845
- И хроническая сердечная недостаточность 840–841
- Ограничение поступления при заболеваниях сердца 800–801
- Натрия гипохлорид
- Как дезинфицирующее средство 320
- Токсичность 284
- Натрия нитропруссид
- Противопоказания 255–256
- Применение 253
- Неврологическая оценка при черепно-мозговых травмах 234–235
- Неврологические нарушения см. также Полиневропатия
- Вегетососудистая дистония 1046
- Обусловленные вирусом иммунодефицита кошек 348
- Гипотиреоз и 388–389
- У шиншиллы 1245
- Вызванные гипотиреозом опухоли 432
- Недержание мочи
- Обусловленное некомпетентностью уретрального сфинктера 986т
- У кошек 985
- Незаменимые жирные кислоты
- Источники в маслах 612–613
- Рыбий жир 613
- Сравнение содержания в различных маслах 613т
- Дифференциальный диагноз дефицита 642т
- При атопии 643
- В дерматологии 611
- При зуде у кошек 612, 643
- Нейробластома полости носа и околоносовых пазух 572т
- Нейроны, дисфункция при вегетососудистой дистонии 1046

- Нейропатии
Хроническая воспалительная димиелинизация, признаки
У кошек 1073т
У собак 1072т
Периферической нервной системы, связанные с гипотиреозом 388–389
Нейротрофный кервитит 1162
Нейтропения
Антимикробная терапия 329, 330т
Дифференциальный диагноз 150т
Циклическая 513т
Нейтрофилия, дифференциальный диагноз 150т
Нейтрофилы *см. также*
Нейтропения
Дефицит 591
Дисфункция 512–513, 513т
Гранулоцит макрофаговый колониестимулирующий фактор 467–469
Функции 511–512
Лабораторная оценка функции 515
Некардиогенный отек легких, вентиляция при положительном давлении 903
Некардиогенный отек легких, диагностика и лечение 902
Нематоды
У мелких птиц 1211
Лечение 1329т
Немецкие жесткошерстные легавые
Болезнь фон Виллебранда 497
Немецкие короткошерстные легавые
Болезнь фон Виллебранда 497
Немецкие овчарки
И гипопизарная карликовость 441
Миопатия стройной и полусухоязычной мышц 1079
Фиброз печени 764
Болезнь фон Виллебранда 497
Немецкий дог
Синдром нестабильности-малформации шейного отдела позвоночника 1083
Неомицин, побочные эффекты у кошек 300т
Неонатальная ветеринарная медицина
Диагностика и лечение диареи 709
Кормление новорожденных 706
Неоплазия *см. также*
Химиотерапия, Лучевая терапия
Инфекция мочевых путей, мочевого пузыря и 971
Сердца
Перикардиальные выпоты вследствие 865
Компьютерная томография при сердечно-легочной неоплазии 796
Вызывающая иммунодефицит 592
Диагностика
Стратегии 517
Иммуногистохимический анализ 518–519
Методы взятия образцов 520–521
Век 1142
После вакцинации кошек 568
Желудочно-кишечная 702
Генная терапия при 562
Образование телец Хайнца и 484
У ежей 1221
Интерлейкины при 484
Легких 573, 574т
Лимфома носовой полости 571, 571т
- Глаз 1185
У шиншил 1245
У хорьков 1238
Дыхательных путей 571
У сахарных летающих поссумов 1252
Глазницы 1179
Нефротомия и почечная неоплазия 956
Селезенки 593т, 594
Тестикулярная 1032
Лечение
Правила химиотерапии 532
Препараты 533
Внесосудистое поступление 531
Иммуносупрессивные препараты при 581
Резистентность к нескольким препаратам 547
При нейтропении 331–332
Новые препараты и их применение 542
Практический механизм действия 529
Протоколы лечения 529–531
Гипертермия при 555
Лучевая терапия 551
Рекомендации по вакцинации 314–315
Неправильное кормление, вызывающее диарею у новорожденных 706
Неправильный прикус у шиншил 1244
Нервная система, ретровирусная инфекция 350 *см. также*
Периферическая нервная система
Диагностический подход 351т
Несахарный диабет
Диагностика и лечение десмопрессином 386–387
Нестероидная иммуносупрессивная терапия в дерматологии 609
Нестероидные противовоспалительные препараты
При остеоартритах 1109–1110
При обезболивании 102–103
Токсичность 274–275
Нефротоцитарные гемолитические нарушения 478т
Нетилимидин, токсичность 274
Нефропатия с потерей белка, диетотерапия 933т
Собаки 934т
Кошки 935т
Нефропатия *см. также*
Заболевания почек
Обусловленная вирусом иммунодефицита кошек 348
Наследственная, сцепленная с половой X-хромосомой 1000т
Гиперкалиемия и гипонатриемия 440
Нефротоксины 272
Нефротомия, показания 956
Нефрэктомия, показания 955
Неэпителиотрофическая лимфома кожи, иммунофенотипирование 578–579
Ниацинамид в дерматологии 610
Низатидин (Аксид)
Для желудка 695т
Токсичность 286, 288–289
Никотин, токсичность 289
Нистагин, обусловленный заболеванием вестибулярного анализатора 1056, 1057т
Нистагин при инфекции *Pythium* spp. 378
Нитроглицерин
При хронической сердечной недостаточности 842
При рефрактерной сердечной недостаточности 845
- Нитроглицириновая мазь при миокардиальной недостаточности у кошек 857
Нитрозомочевина
Производные нитрозомочевины 542
Химиотерапия 538
Новообразования эпителия передней части увеального тракта
У кошек 1186–1187
У собак 1185–1186
Нозокомальная инфекция
Резистентность бактерий 323
Профилактика 322
Носослезная система, обструкция 1146–1147
Носослезная точка
Неперфорированная 1145
Обструкция 1145–1146
Нутрицевтики
Определение 802
При заболеваниях сердца 802
При остеоартритах 1110
Ньюберит, входящий в состав сложных уролитов 964т
Ньюкастл, вирусный конъюнктивит как зооноз декоративных птиц 1203т
Обезболивание через плевральную дренажную трубку 99
Обструктивные причины диареи у новорожденных 708т
Обструкция мочевыводящих путей у хорьков с гиперандренокортицизмом 438
Обструкция мочеоттока
Причины приобретенной обструкции 957т
Диагностика и лечение 958–959
Камни в мочеточнике 958–959
Обструкция *см. также*
Заболевания мочевыводящих путей у кошек, Цистит, Уролитиаз
Мочевыводящих путей 939
Лечение 939
Уретры 958–959
Ободочной кишки у кошек 732
Отвод мочи путем цистостомических трубок 959
Объем крови у кошек 142
Овариогистерэктомия у кроликов и грызунов 1228–1229
Овуляция и искусственное осеменение 1006
Овуляция, время
Параметры 1017т
Физиологические принципы 1017т
Прогестерон для определения 1016
Ожирение
При трахеальном коллапсе 891
При хроническом бронхите 896–897
Влияние на
Кровяное давление 930
На сердце 799
Диетотерапия при заболеваниях сердца, сопровождающихся 798
Сахарных летающих поссумов 1252
Ожоги глаз кислотой 1182
Окологлазничные полимиозиты 1178
Околоносовые пазухи, опухоли 571, 572т
Окрашивание окологлазных волос 1145
Оксатомид для кошек 618т
Оксибутирина хлорид (Дитропан), при заболеваниях мочевыводящих путей 990т
Оксигенация *см. также* Кислород
При некардиогенном отеке легких 903
- Кошек 142т, 143–144
Опухолей 560–561
Оксиглобин (гемоглобин глутамер-200 (бичий)) 487
Скорость 487р
Оксиморфон
Эпидуральное введение и дозы 174т
При болях 172
Применение 169, 171т
Оксиполижелятин 180т
Окситоцин
При патологических родах у собак 1026–1027
При проблемах с откладкой яиц у клеточных птиц 1200
Октреотид ацетат (Сандостатин)
При гастриноме 701
При инсулиноме 424
Олени, вакцинация 1328
Олигурия
Определение 46т
При острой почечной недостаточности 230–231
Лечение 938–939
Омега-3 жирные кислоты *см.*
Жирные кислоты омега-3
Омега-3 (Прилосек)
При заболеваниях пищевода 689
При желудочно-кишечных нарушениях вследствие шока 193
Ондансетрон (Зофран) в паллиативной терапии рака 546
Операции на сердце, показания 835
Опиады
Правила дозирования 101
Эпидуральное введение и дозы 173, 174т
При обезболивании 100
Побочные эффекты 169
Применение 169
Опистотонус 271, 1064, 1266
Опосумы, вакцинация 1327
Определение альфа-1 ингибитора протеазы 725, 790
Определение групп крови у собак и кошек 457–459
Определение пола
У шиншил 1246
У зеленых игуан 1273
Определение уровня андрогенов при гиперандренокортицизме у хорьков 437, 439
Опухоли гипофиза 431
Лучевая терапия 432
Опухоли мягких тканей, лучевая терапия 551
Опухоли нервных оболочек в полости носа и околоносовых пазухах 572т
Опухоли округлых клеток
Иммунофенотипирование 577–579
Гортани и трахеи 574т
Носового зеркала 571т
Лечение лучевой терапией 551
Опухоли полости носа 571
Злокачественные 571т
Носового зеркала 571
Система лучевой терапии 551
Опухоли ротовой полости *см.*
Неоплазия, Лучевая терапия 551
Опухоль из клеток Сертоли 1032
Орбифлоксацин (Орбакс)
При инфекции *Pseudomonas aeruginosa* 325
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 81т
Концентрация в тканях 84т
Правильное и неправильное применение 79
Орметоприм-сульфадиметоксин (Примор)
Побочные эффекты у собак 299т
При нейтропении 330т
Ортовольтные приборы 551

- Орхипидидимит 1033
Осмольность
Определение 161
Мочи 387
Осмотическая хрупкость 479
Повышенная 478т
Осификация неполная, головки
плечевой кости у собак 1090
Остеоартрит
Хондромодулирующие
препараты 1109
Лечение 1109
Остеокластические резорптивные
нарушения при стоматите у
кошек 680
Остеосаркома
Носа и околоносовых пазух 572т
Гортани и трахеи 574т
Остеохондроз, как дисплазия
локтевого сустава 1094–1095
Отек головного мозга при
черепно-мозговой травме
233–234
Отек легких
Срочная помощь кошкам 856
Применение нитропруссида
натрия 255
Диагностика и лечение
некардиогенного 902
Отит у ежей 1220
Откладка яиц, нарушения
У клеточных птиц 1199
У зеленых игуан 1272
Гранулоцитарный эрлихиоз см.
Эрлихиоз гранулоцитарный
Открытый боталлов проток
Катетеризация сердца при 835
Клиническая картина у кошек
829т
Хирургическое лечение 835
Лечение кошек 830т
Относительные значения теста
почечной функции 1314т
Отоакариоз, вектор 360т
Отравление красками
(промышленными и
художественными) 266т
Отравление лососем,
вызывающее диарею
новорожденных 708т
Отравление свинцом
Дисфункция нейтрофилов 513т
Лечение 269
Отравления газом и дымом 266т
Отравления препаратами 266т
Отравления промышленными
продуктами 266т
Отравления см. также Растворения,
Токсичность
Возможность контакта с
отравляющими веществами
266
Статистика 266т
Бытовыми химикатами 282
Отравления средствами для ухода
за газонами 281
Отравления средствами для ухода
за растениями 266т
Отравления строительными
материалами 266т
Отравления химическими
веществами 266т
Офтальмологические
заболевания см. также Глаза,
отдельные заболевания глаз
Связанные с гипотиреозом 389
Поражения глаз после черепно-
мозговой травмы 234
Неспецифическая терапия при
воспалительных заболеваниях
338т
Проявления системных
инфекционных заболеваний
337
Оцелоты, вакцинация 1326
Паклитаксель (Таксол, *Bristol-
Myers Squibb*), химиотерапия
543
Пальпация для диагностики
беременности у собак 1008
Панкреатит
Острый
Действие на печень 754т
Кормление при 741
Диагностика и лечение у кошек
789–790
Корм для зондового
кормления 791т
У собак
Кормление 786
Лечение 786–788
Осложнения 788–789
После хирургического лечения
инсулином 423
Панлейкопения
Вызывающая тромбоцитопению
504т
Рекомендации по вакцинации
310, 312, 319
Паннус 1157
Панцитопения, цитограммы и
гистограммы лейкоцитов 448р
Папиллома ротовой полости у
собак 646–647
Папилломатозная инфекция
собак, пигментные пятна 647
Папилломатозная инфекция,
диагностика и лечение у собак
646
Папилломатоз половых органов у
собак 647
Параанальные железы см.
Анальные пазухи
Парагрипп, рекомендации по
вакцинации 310
Паразиты см. также
Эндопаразиты
Во время беременности у собак
1021–1022
У мелких птиц 1210–1211
У сахарных летающих покусомов
1251
Лечение инвазии 1329–1330т
Парамоксвирусная инфекция у
змей 1265
Паранальные свищи и
саккулэктомия 672, 674
Паратгормон
Оценка при гиперпаратиреозе
408
Уровень при гипопаратиреозе
402
Парвовирусная инфекция
Собаки
Заражение 710
Клинические симптомы 711т
Полимерная цепная реакция
(ПЦР) при 306–308, 307т
При помощи анализа ELISA 42
Вызывающая диарею у
новорожденных 707, 708т
Гранулоцитарный
колониестимулирующий
фактор и 465–466
Лабораторные аномалии,
связанные с 711т
Микроэнтеральное питание 185
Профилактика 713
Лечение нейтропении при
331–332
Лечение 712т
Рекомендации по вакцинации
310, 312
Парвовирусный энтерит,
частичное парентеральное
кормление 711–712
Парентеральное кормление
Жировая эмульсия для 126т
Распространение бактерий и
263
Синдром перекармливания при
131–133
При анорексии 117
Для животных с раковыми
заболеваниями 528
При расширении/завороте
желудка 222
При черепно-мозговой травме
241
Рекомендации 133–134
Препараты и смеси для 125
Витамины и микроэлементы при
127т
Растворы аминокислот для 81т
Паренхима легких, поражение при
шоке 193–194
Пароксетин гидрохлорид
(Паксил) при акральном
дерматите вследствие
вылизывания 630
Парциальное тромбопластиновое
время при диссеминированном
внутрисосудистом свертывании
250
Пасхальная лилия см.
Длинноцветковая лилия
Патологические роды
У шишилл 1246
Медикаментозное лечение
собак 1023
Патологические роды, помощь
1026
Пельгер-Хуэста, аномалия 513т
Пенициллин G, Минимальная
ингибирующая концентрация
(МИК) 71т
Пенициллин при лептоспирозе
373
Пентазоцин (Талвин)
Для купирования боли 101т
Для птиц 1215–1216
Пентаксамал (Пентаспан) 180т
При расширении-завороте
желудка 218
Пентобарбитал, побочные
эффекты у собак 299т
Пентозана полисульфат
(Элмирон)
При заболеваниях
мочевыводящих путей у кошек
978т, 981
При остеоартрите 1110–1111
Пентоксифиллин в дерматологии
610–611
Передний увеит см. Увеит
Перекись водорода, как
антисептик 321
Переливание крови
Альтернативные методы 460
Заменители крови
Оксиглобин 487р, 488
Синтетические коллоиды 179т
Группы крови собак 457, 458т
Скрининг доноров 462
При диссеминированном
внутрисосудистом
свертывании 500
При наследственных
коагулопатиях 500
При иммунообусловленной
гемолитической анемии
493–494
При некардиогенном отеке
легких 904
Тромбоциты см. Переливание
тромбоцитов
При лечении шока 190–191
При болезни фон Виллебранда
498–499
Правила 461
У кошек 145–146
У рептилий 1262
Продукты для переливания
крови 463–464
Реакции при переливании крови
464
Группы крови и перекрестные
пробы 458, 459, 459т
Переломы вертлужной впадины
1020–1122
Переломы открытые
Классификация 224т
Лечение 223, 225т
Перикардальная жидкость,
исследование 867
Перикардальный выпот
Диагностика и лечение 865
Гиперкалиемия и
гипонатриемия 440
Хирургическое лечение 868
Перикардотомия при открытой
грудной клетке
Кардиопульмонарная
реанимация 198
Перикардицентез 868
Период полувыведения
лекарственных препаратов
61–62
Периодонтит при стоматите и
воспалении зева 679
Перитонеальный выпот
Гиперкалиемия и
гипонатриемия при 440
При инфекционном перитоните
кошек 354
Перитонеальный диализ 948
Перитонеальный лаваж для
диагностики 162
Относительные значения
лабораторных показателей
жидкости 1316т
Перитонеальный лаваж 214
Периферическая нервная
система, заболевания см. также
Неврологические нарушения
Дифференциальный диагноз у
собак 1073
При хронической
воспалительной
демиелинизирующей
полиневропатии собак 1071
Персидские кошки, синдром
Чвдыя-Хигаши 514
Персистенция мюллеровых
протоков 997
Персистирующая остановка
предсердий 810
Пестициды
Безопасность кормов для
животных 295
Статистика отравлений
клеточных птиц 266т
Петролатум (Лаксатон) при
констипации у кошек 735
Печеночная реакция на
заболевания органов 754
Печеночные ферменты,
изменение их концентрации
744–745
Полиурия при печеночной
недостаточности 923т
Печень
Биопсия 747
Влияние заболеваний органов
на 754
Дифференциальный диагноз
повышения ферментов 756р
Ультразвуковое исследование
746
Печень, заболевания
Заболевания желчных путей и
Клиническая картина 744т
Диагностический подход 743
Метаболизм углеводов и 783
Диетотерапия 782, 783т
Метаболизм жиров 783–784
Фиброз у собак 763
Гепатотоксины, вызывающие
заболевания 277т
Нодулярная гиперплазия 756
Метаболизм белка и 782–783
Домашняя диета при 784т
Дефицит витамина K 784
Нодулярная гиперплазия 761т
Диагностика и лечение 761
Пойкилоцитоз у кошек 485–486
Пиелонефрит и нефротомия 956
Пилокарпин
При вегетососудистой дистонии
1047
При глаукоме 1168т, 1169
При сухом кератоконъюнктивите
1152
Пиогранулема
Обусловленная гепатозоонозом
374

- Век, стерильная 1142
 Пиогранулематозный колит 727т, 728
 Пiodермия см. также Дерматит, Дерматоз
 Связанная с гипотиреозом 389–390
 Дисфункция нейтрофилов и 513т
 Инфекция мочевыводящих путей при 974
 Пиометра у кошек 1020
 Пиоторакс, медикаментозное и хирургическое лечение 913–914
 Пиоторакс, обусловленный инфекцией *Actinomyces* spp. 913, 914
 Пиотравматический дерматит («горячие пятна») 624
 Пиотравматический дерматит Причины 624т
 Диагностика и лечение 624–626
 Пиперацillin, Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Пирател, побочные эффекты у собак 299т
 Пирбутолер, токсичность 204, 205т
 Пиретрин/пиретроид, интоксикация 292–293
 Пироксикам (Фелден)
 Химиотерапия 546
 При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
 При остеоартрите 1110
 Токсичность 286–287
 Пируваткиназа, дефицит (РК) 478т
 Аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
 Питательные вещества в диетах при заболеваниях мочевыводящих путей
 У кошек 935т
 У собак 934т
 Питательные вещества
 Сравнение сухого вещества и энергетической ценности 120т
 Взаимодействие
 С ингибиторами АКФ 800
 С диуретиками 799–800
 С другими препаратами 799–800
 Потребности в 117
 Декоративных рыб 1283т
 Питательные трубки
 Пищеводные 676
 При заболеваниях пищевода 689
 Для брошенных птенцов 1191т
 При панкреатите у кошек 791
 Питомники
 Инфекционный перитонит кошек в 355
 Бесплодие в 1019
 Питоны, диагностические исследования 1253
 Пихтовое масло, токсичность 283
 Пищевод см. также Мегаззофагус
 Нарушения 681т
 Функциональная анатомия 681
 Перфорация у собак 918
 Стриктур 687
 Пищевод, заболевания
 Мегаззофагус 681
 Метоклопрамид при 695–696
 Пищеводные трубки 676
 Плазма
 Сравнение с синтетическими коллоидами 179т
 Действие оксиглобина на 487–488
 Плазма, переливание 464
 При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 252
 При наследственных коагулопатиях 500
 При панкреатите у собак 787
 При панкреатите у кошек 791
 При шоке 191
 Свежезамороженная плазма кошек 791
 Плазмгель (модифицированный жидкий желатин) 109т
 Плазмацитарно-лимфоцитарный колит собак 726
 Плазматомы, иммунофенотипирование 579
 Плазменные белки
 У птиц 1196
 Коллоидная терапия и 108
 При диагностике беременности у собак 1012
 Плевральный выпот
 Причины 913т
 Компьютерная томография 797
 Гиперкалиемия и гипонатриемия при 440
 При инфекционном перитоните кошек 354
 Медикаментозное и хирургическое лечение 912
 Плевральный лаваж, справочные данные 1316т
 Плечевая кость
 Переломы мыщелка и неполная оссификация у собак 1090
 Рассекающий остеохондрит мыщелка и 1096
 Плод
 Медикаментозное лечение при мертворожденности и патологических родах 1028–1029
 Мониторинг при патологических родах 1025
 Плоскоклеточная карцинома
 Назальная и параназальная 572т
 Гортани и трахеи 574т
 Легких 575т
 Носового зеркала 571
 Пневмония бактериальная см. также отдельные микроорганизмы
 Диагностика и лечение 905
 Хронический бронхит и 896
 Гидратация 883
 Пневмоторакс у собак 918
 Напряженный 918–919
 Спонтанный 919
 Побочные эффекты см. Аллергия, Лекарственный дерматит, Аллергия на компоненты корма
 Поведение
 Вынужденные нарушения 137т
 Проблема самотравматизации и 134
 Ежей 1218
 Попугаев 1193
 Подавление психической активности у кошек 144
 Поджелудочная железа, экзокринные заболевания у кошек, см. также Панкреатит 789, 792
 Абсцесс 794
 Новообразования 793
 Паразиты 793–794
 Псевдокиста 794
 Подрезание зубов у зайцеобразных и грызунов 1224
 Пойкилоцитоз 478т
 У кошек 486
 Поливиниловый спирт, растворы как заменители слез 1154т
 Полидипсия
 Причины 923т
 Определение 46т
 Диагностический подход к полиурии и полидипсии 923–925
 Первичная 924
 При сахарном диабете 411
 Полимеразная цепная реакция (ПЦР) 306–308
 Тестируемые заболевания 307т
 ДНК и 306
 При инфекции *Ehrlichia* 355
 При коронавирусной инфекции кошек 355
 При вирусе иммунодефицита кошек 347, 349
 При вирусе лейкемии кошек 342т, 344
 При инфекции герпесвирусом-1 кошек 342–343
 Полимеры, сочетание, как заменители слез 1154т
 Полимиксин В, побочные эффекты у кошек 300т
 Полимиозит окологлазничных 1178
 Полимиопатия кошек и гипокалиемия 1075
 Полиневропатия см. также Неврологические нарушения
 Диагностика и лечение хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у собак 1071
 Полиоксигелатин (Бетаплазма) 109т
 Полипы дыхательных путей у кошек 886
 Хирургическое лечение с осложнением в виде синдрома Хорнера 888
 Полисульфатированные гликозаминогликаны при остеоартрите 1110
 Полиурия
 Причины 923т
 Определение 46т
 Диагностический подход к полиурии и полидипсии 922–925
 Первичная 923–924
 Сбор мочи для подтверждения 44т
 Поллакиурия, определение 46т
 Половое поведение попугаев 1194
 Половое развитие
 Нарушения 995, 995т
 В норме 994, 994р
 Половые гормоны, патология 995т, 995–996
 Померанские шпицы, дерматоз, вследствие терапии гормоном роста 441
 Помутнение внутриглазной жидкости, приводящее к слепоте 1128–1129
 Помутнение стекловидного тела, слепота 1129
 Попугаи см. Птицы
 Поражение сердечных клапанов у хорьков 1237
 Портография 750
 Портосистемные сосудистые аномалии
 Клинические признаки 770т
 Рентгенографическая диагностика 750
 Портосистемные шунты
 Аутоиммунный уролитиаз собак при 961–962
 Клинические признаки 770т
 Врожденные 754т
 Фиброз печени и 766
 Заболевания печени и желчных путей и 743
 Гепатопортальная микрососудистая дисплазия и 769
 Рентгенографическая диагностика 750
 Потеря массы тела
 При уремии 953
 У ежей 1221
 Почечная недостаточность
 Острая 227
 Диагностика 945–947, 946т
 Лечение 229
 Дифференциальный диагноз 272т
 Обусловленная лептоспирозом 371
 Вызванная нефротоксинами 272
 Перитонеальный диализ при 948
 Профилактика 232
 Прогноз 233
 Факторы риска 947т
 Шок и 192–193
 Причины 227т
 И хроническая 945
 Хроническая
 Анорексия, обусловленная 953т
 Лечение кальцитриолом 951
 Диагностика 945
 Показания к применению диеты 933
 Диетические рекомендации 934–935т
 Дифференциальный диагноз 272т
 Лечение прогрессирующей 950
 Связывание фосфатов при прогрессирующей, 951
 Сбор мочи 44т
 Почечная функция, показатели нормы 1314т
 Правила оценки достоверности информации 35
 Празиквантел, побочные эффекты
 У кошек 300т
 У собак 299т
 Празозин (Минипресс)
 При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
 При гипертензии 931
 Празидоксима хлорид при отравлениях 267т
 Преднизолон см. также Глюкокортикоиды, Глюкокортикостероиды
 Как иммуносупрессивный препарат 581–582
 При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
 При гиперкальциемии 410
 При заболеваниях спинного мозга 245
 Преднизон см. также Глюкокортикоиды, Глюкокортикостероиды
 Влияние на результаты теста стимуляции АКГГ 382
 При фиброзе печени 767т
 Предстательная железа, у хорьков с гипердренокортицизмом 437, 439
 Прекоз (акарбоза) 414т
 Препараты местного действия при зуде 629
 Препидил-гель (PGE₂) 1200
 При парвовирусной инфекции собак 712
 Примидон
 Побочные эффекты в виде кристаллурии и уролитов 936т, 937–938
 Мониторинг лекарственной терапии 62т
 Для кошек 1054
 Токсичность 277т, 277–278
 Приобретенный иммунодефицит 588–592
 Прогестagens при зуде у кошек 618
 Прогестерон
 Справочные данные 1313т
 В сыворотке
 При патологических родах у собак 1025
 При бесплодии 1017–1018
 Для определения времени овуляции у сук 1016

- Прогрессирующая атрофия сетчатки, аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
- Продукты нефти, токсичность 284
- Прокаиамид
- Мониторинг лекарственной терапии 62т
- При наджелудочковой тахикардии 818
- При желудочковой аритмии 825
- При расширении/ завороте желудка 218
- Для кошек 145
- Прокатерол, токсичность 204, 205
- Пропантелин (Про-Бантин)
- При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
- Дозы и режимы 990т
- Пропиленгликоль, токсичность 285
- Пропилтиоурацил
- При гипертиреозе 396
- Применение 396т
- Пропофол 169, 171т
- Пропранолол (Индерал)
- При токсичности бета-агонистов 206
- При поражении миокарда у кошек 855
- При гипертиреозе 397т
- Проптоз
- Диагностика и лечение 1180
- Травматический 1179–1180
- Просвещение клиентов в целях повышения эффективности лечения 54
- Простагландины
- При аборте 1038–1039
- Комбинированная терапия 1040
- Простагландины, аналоги при глаукоме 1168т, 1170
- Простатическая жидкость
- Эякуляция 1006
- Справочные данные 1316т
- Протеаза, ингибиторы 788
- Протеин см. Белок
- Протеинурия
- Гломерулонефрит у собак 940–942
- Противоакрицидные препараты
- Активные ингредиенты 291т
- Токсичность 290
- Противовоспалительные препараты также см. отдельные препараты по названиям
- При нестабильности шейного отдела позвоночника 1084т, 1085
- При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т–979т, 980–981
- При энтеропатии с потерей белка 725–726
- Для птиц 1216
- Местного действия 629
- Противогрибковые препараты, также см. Антибиотикотерапия, Антимикробная терапия
- Для птиц 1209т
- Для шиншил 1243т
- Для ежей 1221т
- Токсичность кремов местного применения 289–290
- Противокашлевые препараты
- При хроническом бронхите 896
- При трахеальном коллапсе 892
- Противоопухолевые препараты, внесосудистое введение 532
- Противопаразитарные препараты для шиншил 1246т
- Противорвотные препараты при парвовирусном энтерите 712
- Противосудорожная терапия см. также Эпилепсия, Судороги
- Кошек 1053–1055
- Собак 1049–1050
- Взаимодействие
- С цизапридом 696
- С метоклопрамидом 695
- Токсичность 278
- Протозойные инфекции
- Эффективные дезинфицирующие и антисептические средства 319т
- Обуславливающие диарею новорожденных 708т
- У мелких птиц 1211
- Лечение 1330т
- Прототекоз
- Дисфункция нейтрофилов 513т
- Симптомы поражения глаз 339т, 340
- Протромбиновое время
- При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 250
- Справочные данные 1311т
- Процедура Хотца-Цельсуса 1145
- Приучение попугая к туалету в определенном месте 1195
- Псевдогермафродитизм 995т
- У самок 996–997
- У самцов 997
- Псевдоэфедрин, токсичность 207
- Псиллиум (Метамуцил) при констипации у кошек 735т
- Пситакоз у декоративных птиц 1203т
- Психотропные препараты при зуде у кошек 617
- Птицы см. также Мелкие птицы
- Анальгезия 1215–1217
- Болезни мелких птиц 1207
- Поведение и дрессировка попугая 1193
- Проблемы с откладкой яиц у клеточных птиц 1199
- Места для имплантации микроципов 139т
- Уход за брошенными птенцами 1190
- Распознавание болевой чувствительности 1215
- Электрофорез белков 1196
- Диагностика и лечение сальмонеллеза 1212
- Зоонозы 1203т
- Пудели, дерматоз, вследствие терапии гормоном роста 441
- Порфирия 478т
- Пузырчатка
- Лекарственный дерматит, похожий на пузырчатку 631
- Терапия нестероидными иммуносупрессивными препаратами 609
- Пурпура
- Обусловленная лекарственной гиперчувствительностью 632т, 634
- Пэйсмейкер 256–257
- Имплантация 258–259
- При брадикардии 810р
- Пятнистая лихорадка Скалистых гор
- Вызывающая конъюнктивит 1144
- Симптомы поражения глаз 338, 339т
- Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
- Вектор инфекции 359т
- Вестибулярные симптомы 1059
- Рабдомиосаркома носа и околоносовых пазух 572т
- Радиоактивный йод, лечение 554
- Медикаментозная терапия при гипотиреозе кошек 398
- Радиоаллергосорбентный тест при аллергии на компоненты корма 716
- Размножение
- Шиншил 1246
- Ежей 1219
- При вирусе лейкоза кошек 344
- Сахарных летающих поссумов 1247
- Раковые опухоли см. также Неоплазия, отдельные опухоли, например, Лимфома
- Новые препараты и их применение 542
- Кормление при 524
- Ранитидин (Зантак)
- При желудочно-кишечных нарушениях из-за шока 193
- Токсичность 286–288
- Применение 695т
- При почечной недостаточности 954т
- Распространение бактерий, диагностика и профилактика 260
- Рассекающий остеохондрит мыщелка плечевой кости
- Диагностика и лечение 1096
- Растворы на основе целлюлозы, как заменители слез 1153, 1154т
- Растения
- Неядовитые 279, 280т
- Токсичность декоративных растений 276
- Отравления 266т
- Растительные масла, токсичность 293–294
- Ратке, карман 441
- Рваные и скальпированные раны конечностей
- Перевязка 1124
- Диагностика и лечение 1123
- Санация 1123
- Рвота
- Вследствие уремии 953
- Метоклопрамид при 695т
- Реакция на лекарственные препараты
- Побочные эффекты 298
- Вызывающая панкреатит 786
- Вызывающая кристаллурию и образование уролитов 936т
- Вызывающая дисфункцию тромбоцитов 508
- Вызывающая застойные явления в селезенке 593т
- Дерматиты 631
- В офтальмологии 1145, 1151
- Реанимация сердечной деятельности и дыхания см. Кардиопульмонарная реанимация
- Регуляторы роста насекомых, токсичность 294
- Резистентность бактерий к антибиотикам, предупреждение развития 74
- Резистентность к нескольким препаратам 547
- Ректальные суппозитории 733
- Ренин-ангиотензин-альдостерон см. Система ренин-ангиотензин-альдостерон
- Рентгенография
- Острый живот и 214
- Образования в надпочечниках и 434
- Оценка моторики желудочно-кишечного тракта 692–693
- Синдромы нестабильности-малформации шейного отдела позвоночника и 1083т
- Повреждения зубов и челюстей у зайцеобразных и грызунов и 1224т
- Травмы локтевого сустава и 1097
- Оценка патологических родов у собак и 1026
- Дирофиляриоз кошек и 878
- Сердца у хорьков 1234, 1235р, 1236р
- Рептилий 1253, 1254р
- Травма таза и 1118–1119
- Перикардальные выпоты и 866
- Портосистемные аномалии 749
- Диагностика беременности у собак и 1010–1011
- Трахеальный коллапс 890–891
- Рентгеноскопия
- Для оценки моторики желудочно-кишечного тракта 692, 693
- Для оценки пищевода 684
- Для трансенозной установки пейсмекера 258
- Репродуктивная биология
- Зеленых игуан 1272
- Репродуктивная недостаточность у кошек 1019
- Репродуктивные аномалии, связанные с гипотиреозом 389
- Рептилии
- Лечение антибиотиками 1258
- Диагностика и лечение инфекции *Cryptosporidium* 1280–1281
- Диагностическая визуализация 1253
- Дискдис 1268
- Инфузионная терапия 1260
- Фиксация при проведении рентгенографии 1253
- Сальмонеллез 1276
- Вирусные заболевания 1264
- Ретикулоциты, морфологическая модель эритроцитов 444, 446р, 447
- Ретинит, вызванный системными инфекционными болезнями 339т
- Ретиноиды, химиотерапия 544
- Ретинопатия гипертензивная 1172
- Ретровирусная инфекция нервной системы 350
- Диагностический подход 351т
- Риккетсиальные болезни, вызывающие диарею новорожденных 708т
- РНК
- Диагностические методы, основанные на 520–521
- Обработка и хранение 521
- Роговица
- Дегенерация 1159
- Диагностика и лечение неязвенных поражений 1157
- Дистрофия 1158–1159
- Отек, обусловленный системными инфекционными заболеваниями 339т
- Оценка при слепоте 1128
- Инородные тела 1182
- Секвестрация 1160
- Изъязвление 1161, 1181 см. также Кератит
- Родентициды
- Антикоагулянты 270, 276
- Лечение 267т, 268, 270
- Диагностика и лечение дефицита кальция, вызванного отравлением родентицидами 275–276
- Отравления 270–271, 272т
- Роль автономной нервной системы в желудочно-кишечной аритмии 823
- Ротавирусная инфекция, вызывающая диарею новорожденных 708т
- Ротовая полость
- Обследование у кошек 679
- Противовоспалительная терапия для кошек 680
- Рыбий жир
- Как источник незаменимых жирных кислот 613
- При заболеваниях сердца 613
- Рыбы аквариумные
- Лечение антибиотиками 1287
- Методы некропсии 1289
- Кормление 1282
- Энергетические потребности 1282–1283т

- Незаменимые жирные кислоты для 1284
Витамины и минеральные вещества для 1284
Потребности в питательных веществах 1283т
Рыси, вакцинация 1326–1327
СЗ дефицит 513т
У английских спаниелей 513–514
Сальметерол, отравление 204, 205т
Сальмонеллез
Вызывающий диарею новорожденных 707, 708т
Диагностика и лечение птиц 1212
У рептилий 1276
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Самоедские лайки
Дерматоз, реагирующий на терапию гормоном роста 441
Аденит сальных желез 649
Самотравмирование, диагностика и лечение 134
Саркома см. также Неоплазия Зрительного нерва 1185
Посттравматическая у кошек 1187
Саузерн-блоттинг ДНК 306
Сахарные летающие посомы
Содержание и лечение 1247
Искусственное выращивание детенышей 1248–1249
Кормление 1248, 1248–1249т
Физиологические данные 1252т
Вакцинация 1327
Сахарный диабет см. также Инсулин, Глюкоза, Инсулинотерапия, Инсулин-независимый сахарный диабет
Сопутствующий гипотиреоз 391
Эффект
Метоклопрамида 695–696, 695т
На тесты функции надпочечников 424
На печень 754т
Образование телец Хайнца у кошек 484
Глюкоза при мониторинге 412
Временный 418
Свертывание крови см. также Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), Гемостаз у кошек 145–146
Свободный водный баланс при сепсисе 336
Связывание фосфатов при прогрессирующей почечной недостаточности, 951
Себория, лечение незаменимыми жирными кислотами 615
Селезенка
Заболевания 593
Причины увеличения 593–594т
Функции 593
Селен при панкреатите 788
Семейный макроцитоз 478т
Семейный микроцитоз 478т
Семенная жидкость
Свойства 1316т
Влияние гипотиреоза на сперму 1029
При искусственном осеменении
Сбор 1006
Свежая и замороженная 1006
Семенники
Биопсия 1036
Дегенерация 1035–1036
Заболевания у кобелей 1031
Гипоплазия 1035
Инфекция 1033
Неоплазия 1032–1033
Количество спермы и 1031т
Перекрут 1034
Семинома 1032
Сепсис см. также Бактеремия, Бактериальная инфекция, Шок
Распространение бактерий 260
Вызывающий полиурию 923
Холестаз 754
Диагностика 334т
Поражения глаз 337
Лечение 333–336
Тромбоцитопения вследствие 503, 504т
Сердечная недостаточность см. также Кардиомиопатия
Баланс минеральных веществ и электролитов при 800–801
Как осложнение при заболеваниях щитовидной железы 804
Кахексия вследствие 798–799
Хроническая
Амбулаторное лечение 839
Диета и физическая нагрузка при 840
Лечение осложнений 839т
У кошек
С врожденными заболеваниями сердца 831
С рецидивирующим поражением миокарда 857
Лечение 857
Гиперкалиемия и гипонатриемия при 440
У хорьков 1233–1234
Лечение при перикардальном выпоте при 868
Прогрессирующая у собак 844–845
Рефрактерная 839т
Действие на печень при правосторонней сердечной недостаточности 754т
Лечение шока при 192
Жирные кислоты омега-3 при 802
Нитропруссид натрия при острой сердечной недостаточности 255
Ограничение натрия 800–801
Трансвенозный пейсмейкер 256
Сердечные гликозиды, влияние корма 800
Сердечные шумы при врожденных заболеваниях сердца у кошек 828
Сердце, заболевания см. также Врожденные заболевания сердца
Как осложнение заболеваний щитовидной железы 804
Связанные с гипотиреозом 806
Компьютерная томография 796
Врожденные заболевания у кошек 828
Диетотерапия 798
Ожирение и 799
У хорьков 1233
Реакция на дисфункцию 839
Показания для хирургической операции 835
Сетчатка см. также Слепота, Глаза, Заболевания глаз
Анизокория, вызванная повреждением сетчатки 1139т
Дегенерация
Обуславливающая слепоту 1130
Внезапная приобретенная 1167
Отслоение
Как симптом гипертонической ретинопатии 1172
Вызывающее слепоту 1129–1130
Лечение отслоения, вызванного гипертонией 1174–1175
Дифференциальный диагноз кровотоечения 1173–1174
Симптоматические препараты при глаукоме 1168т, 1169–1170
Синдром Горнера
И анизокория 1140
Как осложнение после хирургического удаления полипов дыхательных путей у кошек 888
Синдром гранулоцитопатии собак 513
Синдром дисфункции респираторного тракта при шоке
Лечение 193–194
Синдром нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника
Лечение
противовоспалительными препаратами 1084т
Классификация 1082т
Диагностика и лечение 1083–1089
Синдром перерекормливания 131
Синдром системной воспалительной реакции
И диссеминированное внутрисосудистое свертывание 248
Распространение бактерий и 260
У кошек 143
Шок и 189–190
Применение коллоидов при 185–186
Синдром слабости синусового узла 809
Синдром тестикулярной феминизации 998
Синдром тремора щенков, наследование, сцепленное с X-хромосомой 1000т
Синдром Чедьяк-Хигаши 513т
У кошек 514
Синовиальная жидкость, справочные данные 1316т
Синусо-предсердный узел, дисфункция, приводящая к брадикардии 809
Сирилимус, как иммуносупрессивный препарат 584
Система облучения костных опухолей 551
Система ренин-ангиотензин-альдостерон
Действие ингибиторов АКФ на 800
Действие диуретиков на 799–800
Системная красная волчанка
Диагностика и лечение 586–588
Нестероидная иммуносупрессивная терапия 609–611
Системный гистиоцитоз, диагностика и лечение 669–670
Системы для облучения при новообразованиях головного мозга 551
Скальпированные и рваные раны см. Рваные и скальпированные раны конечностей
Скаттерграммы эритроцитов 444
Скобки Стейнмана, применение для лечения синдрома нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника 1087–1088
Скорость клубочковой фильтрации
Влияние гипертиреоза 399–400
Справочные данные 1314т
Скрининговые тесты свертывания крови, справочные значения 1311т
Скунсы, вакцинация 1327
Слабительные препараты, при констипации у кошек 734–735, 735т
Слезные каналы
Неперфорированные 1146
Обструкция 1146
Слезотечение, избыточное 1145–1146
Слепота
Диагностика 1128
Болезненность глаз при глаукоме 1170–1171
Центрального происхождения 1131
Сложные уролиты с кремнием 965
Сложные уролиты с метаболитами серы 964т
Случаи отравления горюче-смазочными веществами 266т
Собаки см. также отдельные нарушения
Тесты ДНК при наследственных заболеваниях 999
Рекомендации по вакцинации 310
Сосуды, методы оценки 164
У кошек 142
Соталол при желудочковой аритмии 826
Спазмолитические препараты при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978, 979т, 980
Сперма
Количество и связь с размером семенников 1031т
Гранулема 1034
Спинномозговая жидкость у кошек
Справочные значения 1315т
При вестибулярных нарушениях 1059
Спиринолактон
При лечении сердечной недостаточности 841
При рефрактерной сердечной недостаточности 846–847
Спирт
Как антисептик 319т
Интоксикация 282, 284, 285
Спленопортография при портосистемных аномалиях 750–751
Справочные данные см. также Лабораторные справочные значения, Лабораторные тесты, Диагностические тесты
Гематологические 1298–1299т
Справочные значения 1313т
С-реактивный белок для диагностики беременности у собак 1012
Среднецепочные триглицериды, масло при энтеропатии с потерей белка 726
Средний отит, лечение при инфекции *Pseudomonas aeruginosa* 325
Срочная помощь см. также Интенсивная терапия
Кардиопульмонарная реанимация на открытой грудной клетке 197
При черепно-мозговой травме 234–235
Дефибриляция 200–203
При остром животе 211
При травме глаза 1180
При гипертонии 931
При гипокальциемии 403
При открытых переломах 223
При судорогах 1051
При заболеваниях спинного мозга 243
При отравлениях 267
При уремическом кризисе 938
При вентрикулярной аритмии 822
Нефротоксины и 272
Стабильный йод 398
Побочные эффекты 650
Дозы 396т
Стандартные пудели
Аденит сальных желез 649
Болезнь фон Виллебранда 497

- Старческая дуга роговицы 1159
 Стафилококковая инфекция
 Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Резистентность, лечение 326
 Роль
 При акральном дерматите вследствие вылизывания 627
 При пиотравматическом дерматите 624
 При инфекции мочевыводящих путей 972
 Стафилококковый белок А (SPA) при вирусе лейкоза кошек 344
 Стеноз аорты у кошек
 Клинические признаки 829т
 Лечение 830т
 Стеноз легочного ствола
 Клиническая картина у кошек 829т
 Хирургическое лечение при 835–836
 Лечение кошек 830т
 Стрептокиназа (Стрептаза) при тромбозболии 859
 Стероид-реагирующий менингит-артерит собак 1068
 Стоматит
 У кошек 679–681
 Вызванный вирусом иммунодефицита кошек 348
 Вызванный уремии 953
 Стоматодитоз 478т
 Стрептозоотон (Заносар) при инсулиноме 423
 Стресс и интерстициальный цистит у кошек 982–983
 Стрихнин, отравление 271
 Стромальная дистрофия роговицы 1158
 Стронций-90 553
 Структурная алопеция у собак 622
 Судороги см. также Эпилепсия, Противосудорожная терапия
 У кошек
 Причины 1053т
 Диагностика и лечение 1053–1054
 Гипогликемия, вызывающая судороги 1064
 Гипотиреоз, вызывающий судороги 1064
 Средства для ухода за глазами, вызывающие судороги 281
 Лечение собак 1048
 Судорожные нарушения у кошек 1052
 Сукральфат (Карафат)
 При заболеваниях пищевода 689
 При язвах вследствие шока 193
 При почечной недостаточности 954т
 Сулинда, токсичность 274
 Сульфадиазин
 Побочные эффекты в виде кристаллурии и уролитов 936–937
 Побочные эффекты у собак 299т
 Сульфадиметоксин, побочные эффекты у собак 299т
 Сульфаниламидные антибиотики, побочные эффекты 936т, 938
 Сульфасалазин, при колите 730
 Сульфат бария см. Барий
 Сульфонилмочевина см. также Глипизид (глюкофол), Глимеперид
 Побочные эффекты 415
 При инсулин-независимом сахарном диабете 414
 Суправентрикулярная тахикардия, лечение 817
 Супрессоры опухоли, генная терапия 565
 Суставы, повреждение при скальпированных и рваных ранах 1123, 1125
 Сухой остаток (сухое вещество) 119
 Сцинтиграфия
 Для оценки моторики желудочно-кишечного тракта 693
 При гастриноме 700р
 При гепатопортальной микрососудистой дисплазии 770т, 771
 Сыворотка, белковые фракции 1310т
 Табак, отравление 289
 Статистика 266т
 Таз
 Переломы 1118р
 Диагностика и лечение 1117
 Крестцовой кости и повреждение крестцовых и хвостовых позвонков 1113
 Хирургические решения 1119
 Остеотомия при мегаколонне 736
 Сужение тазового канала 1120
 Такролимус, как иммуносупрессивный препарат 583–584
 Таллий 268т
 Тампонада сердца, определение 865
 Тарсорафия, частичная при сухом кератоконъюнктивите 1155
 Таурин
 Уровень в крови 856
 Дефицит у американских кокер спаниелей 853
 При миокардиальной недостаточности у кошек 856
 При сердечной недостаточности 841
 Роль при заболеваниях сердца 801
 Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA)
 Применяемая методика и термины 40т
 При атопии 637, 638т
 При инфекции *Bartonella* spp. 369
 При коронавирусной инфекции кошек 354
 При парвовирусной инфекции 711
 Методы и интерпретация 39
 Тельца Хайнца см. также Анемия, Сахарный диабет
 На эритроцитарных скаттерграммах и гистограммах 447
 Подсчет 484
 Теносиновит двухглавой мышцы у собак 1105
 Теофиллин
 Мониторинг лекарственной терапии 62т
 И энрофлоксацин 894
 При хроническом бронхите 896
 Тепловой удар у шиншил 1245
 Тербуталин
 При астме кошек 900–901
 Токсичность 204, 205т
 Тест Кумбса
 При аутоиммунной гемолитической анемии
 У кошек 493
 У собак 492
 При системной красной волчанке 587
 Тест на антиядерные антитела (ANA) при системной красной волчанке 587
 Тест на выдыхание водорода 722
 Тест на лишение воды
 Оценка 925
 При несахарном диабете 387
 Процедура 924–925
 Тест на супрессию высокой дозой дексаметазона и образования в надпочечниках 435
 Тест супрессии низкими дозами дексаметазона, влияние надпочечных болезней на результаты 426
 Тестирование на врожденную глухоту 1062–1063
 Тестостерон, справочные данные 1313т
 Тесты на содержание водорода в выдыхаемом воздухе 693–694
 Тесты с АКГ см. Тесты с адренокортикотропным гормоном (АКТГ)
 Тесты с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) 382
 Эффект при супрессии дексаметазоном 383, 387
 При гиперадренокортицизме (Болезнь Кушинга) 383
 При гипoadренокортицизме (Болезнь Аддисона) 382
 Интерпретация результатов 382
 Заболевания других органов 362–363
 При обширных новообразованиях гипофиза 431–432
 Тетрада Фалло у кошек
 Клинические признаки 829т
 Лечение 830т
 Хирургическое лечение 837–838
 Тетрациклина гидрохлорид
 Побочные эффекты в виде кристаллурии и уролитов 936т, 937
 Для снижения окрашивания околочных волос 1145
 В дерматологии 610
 Тиазидные диуретики при гипертензии 931
 Тиазолидиндион, при инсулин-независимом сахарном диабете 414, 415р, 416
 Тиацетарсамид
 Побочные эффекты собак 299т
 Сравнение с меларсомином 879
 Токсичность 277т, 277–278
 Тигры, вакцинация 1326
 Тикариллин, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Тикариллин-клавулановая кислота при сепсисе 334т
 Тилетамин, побочные эффекты
 У собак 299т
 У кошек 300т
 Тилозин при избыточном росте бактерий в тонком кишечнике 723
 Тиопентал (Пентотал), применение 170
 Тиоуреилены, при гипертиреозе 396
 Тиоцианат, токсичность при применении нитропруссиды натрия 255
 Тироксин (T₄)
 При гипотиреозе и неврологических нарушениях 1064
 (свободный) при мониторинге лечения гипотиреоза 392–393
 Определение при гипотиреозе 384–385
 Справочные данные 1313т
 Тобрамицин
 Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Токсичность 274
 Токсин-индуцированная диарея новорожденных 708т
 Токсичность см. также Растения, Отравления, отдельные агенты и состояния
 Острая почечная недостаточность и 227
 Альфа- и бета-агонистов 204
 Бытовых химических средств 282
 Дигоксина 842
 Противопаразитарных препаратов 290
 Гепатотоксиксы 276
 Средства для ухода за глазами 281
 Нефротоксиксы 272
 Нестероидных противовоспалительных препаратов 286
 Растений 279
 Растительных масел 293–294
 Лекарственных препаратов 298
 Лечение 267
 Токсоплазмоз
 И ретровирусная инфекция 351т, 352
 Симптомы поражения глаз 339т, 340
 Вызывающий тромбоцитопению 504т
 Лечение у кошек 146–147
 Толметин, токсичность 274
 Толстый отдел кишечника, оценка перистальтики 692т
 Толуен, побочные эффекты у кошек 300т
 Тонкий кишечник
 Избыточный рост бактерий 719–724
 Время прохождения пищевой массы 693–694
 Тонометр Шийтца 1166
 Топоизомераза I, ингибиторы, химиотерапия 544
 Топоизомеразы 549–550
 Торакоскопия
 Применение и методы 208
 Визуализация с помощью 209т
 Торакостомия при кардиопульмонарной реанимации на открытой грудной клетке 198
 Трахеотомия, методы 912
 Трава, токсичность 281
 Травма головы см. Черепно-мозговая травма
 Травма см. также Интенсивная терапия, Срочная помощь, отдельные виды травм
 Таза 1113
 Рваные и скальпированные раны 1123
 Селезенки 594–595
 Трансвенозная электрокардиостимуляция при брадикардии 256–257
 Трансвенозный водитель ритма см. Пэйсмейкер
 Трансвенозный водитель ритма при остановке синуса 258
 Трансмиссивные венерические опухоли, иммунофенотипирование 577
 Трансвенозная ядерная портография при диагностике портосистемных шунтов 750–751р
 Транспозиция околочных каналов 1155
 Трахеальный коллапс, этиология 889р, 890
 Трахеоскопия при трахеальном коллапсе 891
 Трахеобронхиальные культурологические исследования при астме кошек 900
 Трахеостомия
 Послеоперационный уход 884
 Временная в сравнении с постоянной 885
 Трахея, опухоли 573
 Злокачественные 574т
 Триодотиронин (T₃) при мониторинге гипотиреоза 392–393
 Триметоприм-сульфа
 Побочные эффекты у собак 299т

- Лекарственная кристаллурия и образование уролитов 936–937
- При нейтропении 330т
- Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Токсичность 277т, 277–278
- Трипсиноподобная иммунореактивность сыворотки у кошек 791
- Трихиаз 1162
- Вызывающий эпифору 1147
- Трихобезоары
- У шиншил 1244
- У кроликов 1229
- Трихография 599
- Трициклические антидепрессанты
- При акральном дерматите вследствие вылизывания 630
- При зуде у кошек 617
- Тролгитазон, применение 414т, 414
- Тромбокулиды, дифференциальный диагноз у кошек 642т
- Тромбиновое время свертывания, справочные данные 1311т
- Тромбоксаны, роль при гломерулонефрите 941
- Тромбопоэтин, применение 469
- Тромбоцитопения см. также Тромбоциты
- Аутоиммунная гемолитическая анемия 492
- Гистограммы тромбоцитов 447
- Дифференциальный диагноз 149т
- Оценка пациента с 502
- При дисфункции тромбоцитов 506
- Иммуноопосредованная 502
- При диссеминированном внутрисосудистом свертывании 250
- Инфекционная 502–503, 504т
- Тромбоциты см. также Тромбоцитопения
- Активация 507р
- Гистограммы 447
- Интерпретация 444
- Дисфункции 508, 509т
- Диагностика 506–507
- Лечение 509–511
- Влияние гипотиреоза на 390
- Действие тромбопоэтина на 469
- Подсчет в мазках крови 502
- Функции в норме 506
- Тесты функций 508
- Справочные данные 1310–1311т
- Переливание и 464
- Правила 511т
- Тромбоэмболия легких и иммунообусловленная гемолитическая анемия 495–496
- Тромбоэмболия см. также Кардиомиопатия
- При заболеваниях сердца, обусловленных гипертиреозом 805
- Легочная 495–496
- Риск при лечении меларсомином 881–882
- Лечение кошек 145–146
- Туляремия, вектор инфекции 359т
- Турлентин, токсичность 283
- Дисфункция нейтрофилов 513т
- У кошек при интенсивной терапии 143
- При шоке 195
- Непереносимость при парентеральном введении 133
- Парентеральные растворы 125т
- Увеит**
- Связанный с системными инфекционными болезнями 338, 339т
- Вызывающий глаукому 1173–1174
- Проникающее ранение и травма тупым предметом, вызывающие увеит 1182–1183
- Увеодерматологический синдром, поражающий веки 1142
- Увлажнение воздуха при лечении заболеваний респираторного тракта 883
- Увлажнители воздуха 883
- Удаление и подрезание зубов у зайцеобразных и грызунов 1224–1225
- Удобрения, токсичность 281
- Укусы
- Интоксикация при ужалении 266т
- Ультразвуковое исследование Образований в надпочечниках 434
- При желудочно-кишечных новообразованиях 702
- При заболеваниях печени и желчных путей 746
- И тонкоигольная биопсия 745–746
- При гепатопортальной микрососудистой дисплазии 772
- При заболевании паразитовидной железы 409
- Собака во время беременности 1009–1010
- Рептилий 1254–1256р
- При заболеваниях семенников 1031, 1032р
- При трахеальном коллапсе 891
- Уремия см. также Почечная недостаточность
- Желудочно-кишечные осложнения 953
- Уретра
- Биопсия щипцами 975
- Профилометрия давления при некомпетентности сфинктера 986
- У кобелей 986
- Урогидропульсия при заболеваниях мочевыводящих путей
- У кошек 981
- У собак 962
- Уродезоксихолевая кислота при холангиогепатите 760
- Урокиназа (Аббокиназа) при тромбоэмболии 859
- Уролитиаз
- Аммонийно-уратный уролитиаз у собак с портосистемными шунтами 962р
- Диагностика и лечение 961–962
- Оксалато-кальцевый Уролиты 964–965
- Диетические рекомендации при 932
- Для кошек 933т, 935т
- Для собак 933т, 934т
- Фосфато-кальцевые уролиты 964т, 965
- Лечение и профилактика сложных уролитов 963
- Цистиновый
- Диетические рекомендации при 932
- Для кошек 933т, 935т
- Для собак 933т, 934т
- Лекарственный 932
- Действие препаратов на формирование уролитов 936
- Обструктивный 939
- Почечный
- Нефротомия и 956
- Кремниевые уролиты 964т
- Струвитный
- Уролиты 982
- Диетические рекомендации при 932
- Для кошек 933т, 935т
- Для собак 933т, 934т
- Уратные соединения 965
- Диетические рекомендации при 932
- Для кошек 933т, 935т
- Для собак 933т, 934т
- Распределение сложных уролитов 964т
- Сбор мочи 44т
- Уролиты из аммонийно-кислых уратов, сложные уролиты 963, 965–966
- Уролиты см. также Уролитиаз
- Влияние препаратов на образование уролитов 932
- Кальция оксалата, состав 964–965
- Кальция фосфата, состав 965
- Урологические кризисы 938
- Урсодезоксихолевая кислота, применение 779
- Уход за респираторным трактом 882–886
- Уши см. также Наружный отит, Глухота
- Методы промывания слухового прохода 662–663
- Полпы у кошек, см. также Полипы дыхательных путей
- Вызывающие болезни вестибулярного анализатора 1057
- Ушные клещи
- Дифференциальный диагноз инвазии *Otodectes cynotis* у кошек 642т
- Готча, вектор инфекции 360т
- Фактор стволовых клеток 468–469
- Факторы окружающей среды, влияющие на вакцинацию 312–313
- Фамотидин
- При гастриноме у собак 701, 701т
- При липидозе печени у кошек 777т
- Токсичность 288
- Фанкони синдром, взятие мочи 44т
- Фармакокинетика
- Мониторинг лекарственной терапии и 59
- Хинолоны 82–83
- Фекалии, исследование
- При инфекции *Cryptosporidium* у рептилий 1280
- Справочные данные 1312т
- Фелбамат при судорожных нарушениях у собак 1050т
- Феназопиридин
- Для анальгезии мочевыводящих путей 978
- Анемия с тельцами Хайнца вследствие 483
- Фенацетин, вызывающий анемию с тельцами Хайнца 483
- Фенбендазол, побочные реакции у собак 299т
- Фенилбутазон (Бутазолидин), токсичность 274
- Фенилпропаноламин (Пролагест, Дексатрим)
- При заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
- При некомпетентности уретрального сфинктера 986
- Токсичность 207
- Фенилэфрин, токсичность 206–207
- Фентоин (Дилантин)
- Побочные эффекты у собак 299т
- Токсичность 277т, 277–278
- Фенобарбитал
- При судорожных нарушениях у собак 1049, 1050т
- При поражении сенсорных окончаний 136, 137т
- При судорожных нарушениях у кошек 1054
- Мониторинг 62т
- Токсичность 277т, 277–278
- Феноксibenзамин при заболеваниях мочевыводящих путей у кошек 978т
- Фенолы
- Как дезинфицирующие средства 319–320
- Токсичность 283
- Фенотиазин, взаимодействие с метоклопрамидом 695–696
- Фенотипические половые признаки 994
- Аномалии 995т
- Фенотипы при гистиоцитарных пролиферативных заболеваниях 668
- Фентанил
- Побочные реакции у собак 299т
- Эпидуральное введение и доза 174, 174т
- При обезболивании 173, 174
- Фентанил, пластырь
- Как паллиативная терапия раковых заболеваний 545–546
- При снятии боли у кошек 148
- Фентон, побочные реакции у собак 299т
- Феохромоцитомы
- Надпочечников 434
- Гипертензия вследствие 435
- Сбор мочи при 44т
- Фибрилляция предсердий 815
- Дефект предсердной перегородки у кошек 829т
- Хирургическое лечение 835
- Фибрин при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 250–251
- Фибриноген
- При диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) 250
- Справочные данные 1311т
- Продукты разложения фибриногена при ДВС 250–251
- Фибросаркома см. также Неоплазия, Лучевая терапия, Саркома
- Кошек, обусловленная вакцинацией 568
- Назальная и параназальная 572т
- Гортани 574т
- Носового зеркала 571т
- Физиотерапия и массаж при лечении дыхательных путей 883
- Физическая нагрузка для беременных собак 1021
- Фиксация 1242
- Шерстный покров, поедание 1243
- Волосные кольца 1244
- Фипронил, токсичность 294
- Флавоксат, при заболеваниях мочевыводящих путей 990т
- Флоридские пятна 1160
- Флуконазол
- При грибковой инфекции дыхательных путей 911
- Флумазенил 168
- Флуниксина меглумин (Банамин)
- При парвовирусной инфекции 713
- Для птиц 1216
- Токсичность 274
- Флуоксетин гидрохлорид
- При акральном дерматите вследствие вылизывания 630
- При зуде у кошек 617
- При поражении сенсорных окончаний 136
- Фолаты, определение 721
- Формальдегид
- Метенамин как антисептик мочевых путей 977–978
- Фосфид цинка, токсичность 271
- Фосфор см. также Гиперфосфатемия и

- Гипофосфатемия.
Пищевой и почечная недостаточность 951
Фосфор 32 (32P) 554
Фосфофруктокиназа, дефицит 478т
Аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
ФОСы, отравление 290
И панкреатит 786
Фрагментированный венечный отросток
Диагностика и лечение 1096
Фруктозамин для мониторинга сахарного диабета 412
Фторид 268т
Фторурацил (5-FU, 5-фторурацил) Протокол лечения 530–531
Химиотерапия 535
Фторхинолоны
Побочные эффекты 86–87
Концентрация в тканях 84т
Взаимодействие с другими препаратами 86
При инфекции *Pseudomonas aeruginosa* 325
Резистентность 81–82
Правильное и неправильное применение 79, 84–87
Фукозидоз, аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
Фунгициды, токсичность 281, 296
Фуросемид (Лазикс) Изменение в диете, эффект 799
Влияние на систему ренин-ангиотензин-альдостерон 799–800
При острой почечной недостаточности 231
При сердечной недостаточности 841
У кошек 857–858
При гиперкальциемии 407
При некардиогенном отеке легких 904
При почечной недостаточности с олигурией 939
При рефрактерной сердечной недостаточности 846
При хронической сердечной недостаточности 839, 841
Халазион 1141
Хилоторакс
Медикаментозное и хирургическое лечение 915
Химикаты для дома
Нетоксичные 285
Токсичные 282
Отравления 266т
Химиотерапия L-MTP-PE 544
Химиотерапия препаратами, инкапсулированными в липосомы 544, 545
Химиотерапия противоопухолевыми антибиотиками 535–536
Химиотерапия см. также отдельные препараты и диагнозы
Внутриполостное введение 546
Преимущества различных лекарственных протоколов 539–541
Классы препаратов 533, 535, 537
Сочетание друг с другом 532
При инсулиноме 423
Резистентность к нескольким препаратам 547
Новые препараты и их применение 542
Информация о протоколах лечения 532
Хинидина сульфат
Мониторинг лекарственной терапии 62т
При желудочковой аритмии 825
- Хирургическое лечение
Показания для хирургических операций на сердце 835
Диагностическая целиотомия и ее альтернативы 49
При синдромах нестабильности-мальформации шейного отдела позвоночника 1085, 1086т
При расширении/завороте желудка 219–220
При глаукоме 1170
При инсулиномах 422–423
При сухом кератоконъюнктивите 1155
При открытых переломах 225
При заболеваниях селезенки 595–596
При трахеальном коллапсе 892–893
Для зеленых игуан 1274–1275
Для кроликов и грызунов 1227
Надпочечников 436
У хорьков 438
Обезболивание при 98, 102
Подготовка для минимизации инфекции 321–322
Хламидиоз (*Chlamydia psittaci*) Рекомендации по вакцинации 310
Зооноз у домашних птиц 1203т, 1204
Конъюнктивит у кошек 1134
Хлор, как дезинфицирующее средство 320
Хлорамбуцил (Лейкеран) Химиотерапия 534
В дерматологии 610
Хлорамфеникол. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Хлорпромазин (Торазин) при парвовирусном энтерите 712
Хлорфенирамина малеат
При зуде у кошек 617–619
Токсичность 288
Холангиогепатит и фиброз печени у собак, связь 764, 764т
Холангиогепатит у кошек
Клинические признаки 758, 759т
Сравнение с другими заболеваниями печени 759т
Диагностика и лечение 758–760
Холекальциферол, токсичность 275
Холестаз
И сепсис 754–755
Урсодезоксихолевая кислота при 779
Холестерин см.
Гиперхолестеринемия, Гипохолестеринемия
Холиномиметические препараты при глаукоме 1168т, 1169
Хондритина сульфат при сухом кератоконъюнктивите 1153
Хондрома у хорьков 1241
Хондротективные препараты для собак 1100–1101
Хондросаркома
Носовой полости и околоносовых пазух 572т
У хорьков 1241
Трахеи и гортани 574т
Хорионический гонадотропин при проблеме с откладкой яиц у клеточных птиц 1200
Хориоретинит
Обусловленный системными инфекционными заболеваниями 339т
Слепота вследствие 1129
Хорьки
Заболевания сердца 1233
Гиперадренкортицизм 437
Инсулинома 421
Неоплазия 1238
Бешенство 358
- Избыток половых стероидных гормонов 434
Вакцинация 1327
Хром 415р, 416
Хромосомы
Половые 994, 994т
Нарушения 995–996
Хромата, при миопатии стройной и полусухожильной мышц 1079
Хронический лейкоцитарный лейкоз
Иммунофенотипирование при 576
Хрусталик см. также Катаракта
Слепота, обусловленная помутнением 1129
X-хромосома 1000
Наследование, сцепленное с половой X-хромосомой 1000т
Целиотомия
Альтернативы 49–53
Цели и риск 51
Цестодоз
У мелких птиц 1211
Лечение 1329т
Цетиризин для кошек 618т
Цефадоксил, побочные эффекты у кошек 300т
Цефазолин
При открытых переломах 224
При сепсисе 334т
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Цефалексин, при нейтропении 330т
Цефалоспорины см. также конкретные названия препаратов 71т
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Цефокситин
При сепсисе 334т
Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Цефотаксим, Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Цефотетан при сепсисе 334т
Справочные сведения 1350т
Цефтиофур, Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
Цианиды, токсичность при использовании натрия нитропруссиды 254–255
Цианоакрилат, для офтальмологического применения 1164
Цизаприд (Пропульсид)
При констипации у кошек 734р, 735
При заболеваниях пищевода 689
Применение 695т
При почечной недостаточности 954т
Циклизин, токсичность 288
Циклическая нейтропения 513т
Циклический гемопоэз 590–591
У серых мраморных колли 514, 478т
Циклоспорин
Как иммуносупрессивный препарат 582–583
При астме кошек 901–902
При иммуно-опосредованной гемолитической анемии 495
При сухом кератоконъюнктивите 1152
В дерматологии 611
Циклофосфамид (Цитоксан) 581
Протокол лечения 530
Химиотерапия 533–534
При иммуно-опосредованной гемолитической анемии 494–495
При тромбоцитопении 505
Циластатин и имипенем, Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
- Цилиарная дискенезия первичная 513т
Циметидин (Тагамет)
При желудочно-кишечных нарушениях вследствие шока 193
При почечной недостаточности 954т
Взаимодействие с цизапридом 696
Токсичность 286–288
Цинк
Дефицит при заболеваниях печени 784
При фиброзе печени 767т
Мальабсорбция у бультерьеров 592
Отравление 269
Цинк-реактивный дерматоз век 1142
Ципрогептадин
Для стимуляции аппетита 527
Как паллиативная терапия при раковых опухолях 546
При астме кошек 901
Для кошек 618т
Ципрофлоксацин
При нейтропении 330т
Цисплатин (Платинол)
Протокол лечения 530
Химиотерапия 537
Цисплатин, соединения 537
Цистит см. также Заболевания мочевыводящих путей у кошек
Идиопатический (интерстициальный) у кошек 982
Цистоскопия
При бактериальных инфекциях мочевых путей кошек 970
При интерстициальном цистите 982–983
Цистостомия
Трубочная для отведения мочи 959
Цитограммы, интерпретация 444
Базофильная 446р, 447
Цитограмма и гистограмма Bayer (Technicon) H-1 444р
Цитограммы и гистограммы Abbott Cell-Dyn 451р
Цитозина арабинозид (Цитозар) см. Арабинозид цитозина
Цитозоноз
Тромбоцитопения при 503
Вектор инфекции 359т
Цитокины, генная терапия 564
Цитологическое иммуноокрашивание 520
Цитология
Острый живот и 215
Бронхоальвеолярный смыв, показатели нормы 1315т
При хроническом бронхите 894
В дерматологии
При инфекции Malassezia 653
Интерпретация 600–601
Методы 600
При заболевании печени и желчных путей 747
Внутриполостных жидкостей 1316т
Спинномозговой жидкости 1315т
Влагалищная
При бесплодии у кошек 1019
Цитохром-b₅ редуктаза, дефицит (Cb₅R) 478т
Чай чай
Дерматоз, реагирующий на лечение гормоном роста 441
Черепahi см. также Рептилии
Антибиотикотерапия 1258т
Диагностическая визуализация 1253
Черепно-мозговая травма
Вестибулярные нарушения 1059
Диагностика 234–236, 235р
Правила мониторинга 236т

- Лечение 235р, 237
 Четвертичные соединения
 аммония, квк
 дезинфицирующие средства 319
 Чистящие средства
 Отравление 283
 И дезинфицирующие средства 318
 Чрескожная гастростомическая трубка см. также Кормление
 Анестезия при установке 129
 Оборудование 128
 При заболеваниях пищевода 689
 При липидозе печени у кошек 775–778
 Правила применения 785т
 Рвота при установленной трубке 775т, 777
 Показания/противопоказания 128
 Уход 130
 Установка при помощи аппликатора Элда 128–130
 Удаление 130–131
 Чума кошек см. Панлейкопения
 Чума собак
 Рекомендации по вакцинации 1326
 Диагностика 306, 306т
 Как причина
 Диссеминированного внутрисосудистого свертывания 249т,
 Конъюнктивита 339т
 Тромбоцитопении 504т
 Мегаэзофагуса 682т
 Неонатальной диареи 708т
 Шампуни 282
 При пиотравматическом дерматите 625
 Токсичность 283
 Шар пей, синдром иммунодефицита 590
 Шетландские овчарки, болезнь фон Виллебранда 497
 Шиншиллы
 Биология 1242, 1242т
 Желудок, дилатация газом 1244
 Укусы 1243
 Болезни 1242
 Респираторные заболевания 1245
 Ширмер, слезный тест 1151–1152
 Шистозитоз при диссеминированном внутрисосудистом свертывании 249
 Шок
 Терапия при 189
 Применение коллоидов при 180т
 Диагностика и лечение 189
 Действие на печень 754т
 Лечение кошек 142
 Щелочная фосфатаза 397т, 759т, 761т, 1243т
 Щитовидная железа и кардиомиопатия 804
 Щитовидная железа, гормоны
 Аутоантитела к 384
 Интерпретация результатов диагностических тестов 382
 Измерения 383–384
 Алгоритм для мониторинга 394р
 Обратнотрицательная связь при заместительной терапии 394р
 Тиреостимулирующий гормон 392
 При мониторинге лечения гипертиреоза 395
 Определение при гипертиреозе 384
 Этаназия, аквариумных рыб 1289
 Эзофагальный шок у шиншиллы 1245
 Эзофагит 687
 Эзофагостомическая трубка 115
 Преимущества 115т
 Правила 116т
 При поддерживающем питании кошек 776
 Экдис у рептилий 1267
 Экзокринная недостаточность поджелудочной железы
 Диагностика и лечение 741
 У кошек 792
 Экзофтальм, диагностика и лечение 1176
 Эктопические ресницы 1162
 Электрокардиография см. также Аритмия
 Реакция на атропин 811
 Брадиаритмия и 810–811
 При врожденных заболеваниях сердца у кошек 829т
 Хорьков 1236р
 При скрытой кардиомиопатии у доберманов 848
 Показатели нормы 1317т
 При наджелудочковой тахикардии 817
 При перикардиальных выпотах 866–867
 Электрокардиостимулятор и остановка сердца и дыхания 258–259
 Электролиты см. также Калий
 Сбалансированные растворы при интенсивной терапии кошек 143
 Фракционная экскреция в моче 48
 Электромиелограмма при неврологических проявлениях гипотиреоза 1064
 Электронная микроскопия при диагностике раковых опухолей
 Правила взятия образцов 520
 Электрофизиологическое тестирование
 При брадиаритмии 811
 При наджелудочковой тахикардии 817
 Электрофореграмма птиц 1197
 Электрофорез белков для птиц 1196
 Электроэнцефалография при вирусе иммунодефицита кошек 352
 Элиминационная диета 604
 Эллиптоцитоз 478т
 Аутосомный рецессивный способ наследования 1000т
 Эмепрониума бромид при заболеваниях мочевыводящих путей 990
 Эналаприл (Энакард, Вазотек)
 Действие на протеинурию 941–942
 При гипертензии 931
 При гипертрофической кардиомиопатии у кошек 843
 Эндокардиоз см. Сердечная недостаточность,
 Кардиомиопатия, Поражение сердечных клапанов
 Эндокардит и эмболия 862
 Эндокардит
 При инфекции *Bartonella vinsonii* 363–364
 Инфекционный 860–865
 Эндокринные лабораторные тесты
 Справочные данные 1313т
 Эндокринные нарушения
 Когнитивная дисфункция 93
 Инфекция мочевых путей, связанная с 966
 Неоплазия у хорьков 1238
 Эндокринопатия, полиглангулярная 391
 Эндопаразиты, вызывающие диарею новорожденных 708т
 Эндоскопия
 При гастриноме 699
 Желудочно-кишечного тракта 688
 Эндотелиальная дистрофия роговицы 1158–1159
 Эндотелина ингибиторы при прогрессирующей почечной недостаточности 952
 Энергетические потребности аквариумных рыб 1282–1283т
 Эниконазол для лечения дерматита, обусловленного *Malassezia* 654
 Энрофлоксацин (Байтрил) см. также Фторхинолоны
 Побочные эффекты у собак 299т
 Концентрация в тканях 84т
 При инфекции *Bartonella* spp. 864
 При нейтропении 330т
 При наружном отите, вызванном *Pseudomonas* spp. 666–667, 325
 При сепсисе 334т
 Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) 71т
 Теофиллин и 894
 Концентрация в тканях 84т
 Правильное и неправильное применение 79, 84–87
 Энтеральное питание см.
 Микроэнтеральное питание, Зондовое питание
 Энтерит, у шиншиллы 1244–1245
 Энтерококкоз
 Резистентность бактерий 325–326
 Сепсис и 334
 Лечение 326
 Энтеропатии с потерей белка
 Диагностика и лечение 725–726
 Кормление при 726
 Причины 724
 Чувствительность к компонентам корма 715
 Энтеропатия собак породы басенджи 725
 Эозинофильный колит 727т, 728
 Эпидермальный некроз
 Вследствие лекарственной гиперчувствительности 632т
 Вследствие применения препаратов 633–634
 Эпидуральная анестезия, методы 175
 Эпилепсия см. также Судороги
 У кошек 1052
 У собак 1048
 Эпинефрин, см. также Катехоламины
 Токсичность при ингаляции 204–205
 Эпирубицин, химиотерапия 543
 Эписклеральная гиперемия 1134
 Эписклерит гранулематозный нодулярный 1159–1160
 Эпителиальная дистрофия роговицы 1158
 Эпителиотрофическая лимфома кожи, иммунофенотипирование 577–578
 Эпифора 1146р
 Причины 1145т
 Диагностика и лечение 1145
 Эпостан при аборте 1038, 1042
 Эспипрантел, побочные эффекты
 У кошек 300т
 У собак 299т
 Эргокальциферол при гипопаратиреозе 405т, 406
 Эритема полиморфная, нестероидная
 Иммуносупрессивная терапия 633–634
 Эритродермия лекарственная 632т, 633
 Эритромицин, прокинетики препарат 695т
 Эритропозитин 465
 При острой почечной недостаточности 232
 При хронической почечной недостаточности у кошек 58т, 146
 Эритроциты 477
 Наследственные нарушения 478т, 479
 Цитограммы и гистограммы 444
 Ядерные на скаATTERграммах и гистограммах 446
 Эритроциты с высокой концентрацией калия 478т
 Эритроциты см. также Гематология
 Цитограммы и гистограммы
 У собак при анемии 445р
 У кошек 446р
 В норме у собак 445р
 Нарушения у кошек 483
 Эритроцитоз гранулоцитарный 361
 Собак 361–362
 Цитограмма и гистограмма лейкоцитов, демонстрирующая 448р
 Кошек 359т, 362
 Диагностика и лечение 362–363
 Поражения глаз 339т
 Полимерная цепная реакция в диагностике 306
 Связь с инфекцией *Bartonella* spp. 364т
 Тромбоцитопения при 503, 504т
 Вектор инфекции 359т
 Эстрогены
 При аборте 1036–1037, 1037т
 Эструс
 Нарушения 1015–1016
 Пролонгированный у кошек 1019–1020
 Этиленгликоль, интоксикация 268
 Этиловый спирт при отравлениях этиленгликолем 267т
 Этодолак
 При остеоартрите 1110
 Справочные значения 1351т
 Этомидат (Амидат) 170
 Эстринат
 В химиотерапии 544–545
 При еденте сальных желез 650
 Эфедрин
 При лечении шока 192
 Токсичность 207
 Эффект родоначальника 1001
 Эхокардиография
 Сравнение с компьютерной томографией 796
 При эндокардите 862–863
 При врожденных поражениях сердца у кошек 829т
 У хорьков 1234
 При диффузном поражении доберманов 849
 При перикардиальных выпотах 867, 867р
 Южноамериканские дикие кошки, вакцинация 1326
 Язвенно-пролиферативный стоматит кошек, обусловленный вирусом иммунодефицита кошек 348
 Ячмень в области века 1141
 Ящерицы
 Антибиотикотерапия 1258т
 Диагностическая визуализация 1253

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЙ КУРС ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ КИРКА

<i>Переводчики</i>	Евелева Л.И. Логинова Е.И. Махиянова Е.Б. Пимочкина Г.Н. Степкин М.И. Суворов О.В.
<i>Научные редакторы</i>	Логинова Е.И. Сошенко Л.П. Березин В.В. Зорин В.Л. Зорина А.И. Маслюк Е.В. Селезнев С.Б.
<i>Редакторы</i>	Горбунова И.В. Корнеева О.А. Яценко Е.А.
<i>Корректоры</i>	Акимова В.С. Бройко Н.М. Яценко Е.А.
<i>Верстка</i>	Логинов К.В.

Познакомиться с книгами издательства вы можете на сайте
www.aquarium-zoo.ru

По вопросам оптового приобретения книг
издательства ООО «Аквариум-Принт» обращаться
по e-mail: zooknigi@aquarium-zoo.ru
Редакция: aquarium@aquarium-zoo.ru

Налоговая льгота — общероссийский классификатор
продукции ОК-005-93, том 2: 95 3004 — книги

ISBN 5-98435-250-8

Сан.-эпид. закл. № 77.99.24.953.Д.000063.01.05 от 13.01.2005 г.
Подписано в печать с оригинал-макета 30.09.05. Формат 60 × 84 ¹/₈.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Петербург. Усл.печ.л. 160.
Уч.-изд.л. 183. Тираж 3000 экз. Заказ А-764.

Издательство ООО «Аквариум-Принт».
105005, г. Москва, ул. Фридриха Энгельса, д. 36.
Тел./факс (095) 974-1012

Представительство издательства «Аквариум» в Санкт-Петербурге
Фирма «Дельта»
СПб, ул. Маршала Говорова, д. 5/4 (ст. м. «Кировский завод»)
Тел./факс (812) 785-3658, тел. 784-4572
E-mail: mir2@westcall.net

Отпечатано в типографии ОАО ПИК «Идел-Пресс» в полном
соответствии с качеством предоставленных диапозитивов.
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2.

Этот курс ветеринарной терапии продолжает традиции автора первого издания доктора Роберта У. Кирка, сохраненные редактором и составителем Джоном Д. Бонагура, доктором ветеринарной медицины. Редакторами-консультантами разделов книги и соответствующих приложений являются 20 самых известных ветеринарных врачей мира, обладающих большим опытом клинической практики.

Настоящее издание содержит более 1300 страниц, которые разделены на 14 разделов, посвященных широкому спектру болезней домашних животных. Конкретные вопросы современной практики лечения домашних животных подробно описываются в 310 отдельных главах, принадлежащих перу почти 400 авторов.

Рассматриваются

- вопросы специальной терапии ;
- неотложной помощи ;
- токсикологии ;
- иммунологии ;
- инфекционных заболеваний ;
- системные нарушения у домашних животных: заболевания сердца, почек, печени, легких, репродуктивных органов и прочее ;
- заболевания птиц и экзотических домашних животных.

Авторы придали главам книги удобную для чтения структуру, включающую в себя описание характерных клинических симптомов заболеваний и функциональных нарушений, основы рациональной терапии, а также четкие практические советы и рекомендации по лечению. В большинстве глав речь идет о лечении конкретного заболевания или нарушения. В некоторых главах основное внимание уделяется важным принципам терапии или общим подходам к лечению заболеваний мелких или экзотических домашних животных.



ISBN 598435250-8

